

Аллельный полиморфизм генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, и риск венозного тромбоза у лиц молодого возраста

Демьяненко А.В.¹, Капустин С.И.², Сорока В.В.¹, Чечулов П.В.¹

¹ — Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, 192242, ул. Будапештская, д. 3; e-mail: a.chechulova@gmail.com

² — ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия, 191024, ул. 2-я Советская, д. 16; e-mail: kapustin.sergey@mail.ru

Основной причиной венозного тромбоза (ВТЭ) в молодом возрасте принято считать наследственные тромбофилии, однако более чем в половине случаев этиология венозных тромбозов остается неизвестной. Цель настоящей работы — установить роль аллельного полиморфизма ключевых генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, в патогенезе ВТЭ у лиц молодого возраста, в том числе в зависимости от пола пациентов. Были обследованы 250 пациентов с ВТЭ (119 мужчин и 131 женщина), средний возраст — 37,4 года (от 10 до 45 лет), которым проводилось молекулярно-генетическое исследование ДНК-полиморфизма девяти генов, ассоциированных с активностью плазменных факторов (F) гемостаза: α - и β -субъединицы F1, FII, FV, FXII, A-субъединицы FXIII, PAI-1, TPA, EPCR. Статистически значимая связь с риском развития ВТЭ была найдена для носительства полиморфизма в генах FII (OR = 6,3; 95% CI: 1,9–21,4; p = 0,0005), FV (OR = 3,8; 95% CI: 1,7–8,3; p = 0,0004), а также вариантов F1 312Ala/Ala (OR = 2,4; 95% CI: 1,2–5,0; p = 0,02) и EPCR 219Gly (OR = 1,6; 95% CI: 1,0–2,6; p = 0,04). В группе больных в зависимости от пола наблюдались статистически значимые различия в распределении генотипов FXIII и EPCR. Гомозиготное носительство варианта FXIII 34Leu существенно увеличивало риск ВТЭ среди женщин (OR = 2,7; 95% CI: 1,2–6,1, p = 0,023). У мужчин риск ВТЭ был ассоциирован с гетерозиготным носительством варианта EPCR 219Gly (OR = 1,8; 95% CI: 1,0–3,3, p = 0,042).

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, венозный тромбоз, наследственная тромбофилия, ген, фактор риска

Введение

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) остаются серьезной проблемой здравоохранения с частотой встречаемости в среднем 1 на 1000 случаев в год [1]. Причины возникновения ВТЭ многообразны. В настоящее время главенствует теория мультифакторного патогенеза тромбоза, согласно которой, взаимодействие наследственных и приобретенных факторов приводит к нарушению равновесия в системе гемостаза и развитию заболевания [2]. Особую проблему представляют «идиопатические» венозные тромбозы, т.е. неспровоцированные каким-либо внешним фактором (операция, травма, эстрогены и т.д.), которые развиваются исключительно вследствие повышенной индивидуальной склонности к заболеванию.

Генетическая предрасположенность к тромбообразованию, или наследственная тромбофилия (НТ), может быть обусловлена целым спектром изменений в геноме человека, приводящих к различным протромботическим сдвигам в системе гемостаза. Сегодня к общепринятым формам НТ относят такие редкие состояния, как дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), а также мутации в генах факторов V (G1691A, FVLeiden) и II (G20210A) [3, 4]. Однако

анализ симптоматических семей и пациентов с идиопатическим ВТЭ не выявляет указанные аномалии более чем в половине случаев, что может свидетельствовать о наличии других наследственных факторов риска [5]. Все это доказывает необходимость продолжения исследований в области молекулярного патогенеза ВТЭ с целью поиска новых генетических факторов риска этого заболевания.

Материалы и методы

Объектом исследования явилась группа из 250 больных, перенесших эпизод(ы) наиболее частых клинических проявлений ВТЭ — тромбоза глубоких вен нижних конечностей или/и тромбоза легочных артерий в молодом (до 45 лет) возрасте, проходивших стационарное или амбулаторное лечение в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и Российском НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России в период с 2000 по 2011 г. Мужчин было 117 (46,8%), женщин — 133 (53,2%), средний возраст составил 37,4 года (от 10 до 45 лет). Изолированный ТГВ (т.е. не осложненный ТЭЛА) был выявлен в 58,4% случаев (n = 146), изолированная ТЭЛА — в 11,6% (n = 29), в остальных случаях

ТГВ был осложнен развитием ТЭЛА (30%, $n = 75$). Для диагностики ТГВ использовали компрессионное дуплексное ангиосканирование. ТЭЛА подтверждалась спиральной компьютерной томографией или ангиопульмонографией. Контрольную группу (КГ) составили здоровые лица (191 чел.), соответствующие по полу и возрасту исследуемому контингенту больных и не имевшие на момент обследования тромботических эпизодов в анамнезе.

Всем пациентам на базе лаборатории биохимии ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России» было выполнено молекулярно-генетическое типирование полиморфизма 9 генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза: α - и β -субъединицы F1 (Thr312Ala и -455 G/A соответственно), FII (20210 G/A), FV (1691 G/A), FXII (46 C/T), FXIII (163 G/T, Val34Leu), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (*PAI-1* -675 4G/5G), тканевого активатора плазминогена (*TPA*, 311 п.н. Ins/Del), а также эндотелиального рецептора протеина C (*EPCR*, Ser219Gly). Идентификацию аллельных вариантов исследованных генов осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым подсчетом.

Межгрупповые различия в распределении генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и p -значения применялся статистический пакет GraphPadPrism, версия 4,0 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Результаты исследования

По результатам нашего исследования был выявлен ряд статистически значимых различий между группой больных и КГ (табл. 1). Так, гетерозиготное носительство полиморфного варианта FII 20210 G/A у пациентов с ВТЭ встречалось в 6 раз чаще, по сравнению с группой контроля (9,6% против 1,6% соответственно; OR = 6,3; 95% CI: 1,9–21,4; $p = 0,0005$). Гомозигот по аллелю 20210A гена протромбина в обеих группах обнаружено не было. Доля гетерозигот по гену FV (1691 G/A) среди пациентов в 3,4 раза превышала таковую в контроле (14,8% против 4,4% соответственно; OR = 3,8; 95% CI: 1,7–8,3; $p = 0,0004$). Гомозиготный вариант 1691 A/A гена фактора V был обнаружен у двух пациентов с ВТЭ (0,8%), в контроле таковых не наблюдалось. Сочетанное гетерозиготное носительство мутаций в генах FII и FV отмечалось у пяти пациентов с ВТЭ (2,0%)

Таблица 1

Распределение генотипов у пациентов с ВТЭ и в контрольной группе

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, %		OR (95% CI)	p
		ВТЭ ($n = 250$)	КГ ($n = 191$)		
Фактор I (β -субъединица) -455 G/A	-455 G/G	134 (53,6%)	107 (56,0%)	—	—
	-455 G/A	105 (42,0%)	69 (36,3%)	1,2 (0,8–1,8)	0,36
	-455 A/A	11 (4,4%)	15 (7,7%)	0,6 (0,3–1,3)	0,21
Фактор I (α -субъединица) Thr312Ala	312 Thr/Thr	118 (47,2%)	99 (51,7%)	—	—
	312 Thr/Ala	100 (40,0%)	81 (42,5%)	1,03 (0,7–1,5)	0,91
	312 Ala/Ala	32 (12,8%)	11 (5,8%)	2,4 (1,2–5,0)	0,02
Фактор II 20210 G/A	20210 G/G	226 (90,4%)	188 (98,4%)	—	—
	20210 G/A	24 (9,6%)	3 (1,6%)	6,3 (1,9–21,4)	0,0005
	20210 A/A	0,0%	0,0%	—	—
Фактор V 1691 G/A	1691 G/G	211 (84,4%)	183 (95,6%)	—	—
	1691 G/A	37 (14,8%)	8 (4,4%)	3,8 (1,7–8,3)	0,0004
	1691 A/A	2 (0,8%)	0,0%	—	—
Фактор XII 46 C/T	46 C/C	127 (50,8%)	91 (47,6%)	—	—
	46 C/T	103 (41,2%)	88 (45,9%)	0,8 (0,6–1,2)	0,42
	46 T/T	20 (8,0%)	12 (6,5%)	1,2 (0,6–2,6)	0,70
Фактор XIII Val34Leu	34 Val/Val	117 (46,8%)	90 (47,1%)	—	—
	34 Val/Leu	110 (44,0%)	91 (47,7%)	0,92 (0,6–1,4)	0,76
	34 Leu/Leu	23 (9,2%)	10 (5,2%)	1,8 (0,9–4,0)	0,14
PAI-1 -675 4G/5G	-675 5G/5G	46 (18,4%)	35 (18,1%)	—	—
	-675 4G/5G	114 (45,6%)	92 (48,4%)	0,9 (0,6–1,6)	0,89
	-675 4G/4G	90 (36,0%)	64 (33,5%)	1,07 (0,6–1,8)	0,89
TPA 311 п.н. Ins/Del	Del/Del	58 (23,2%)	47 (24,9%)	—	—
	Del/Ins	118 (47,2%)	92 (48,0%)	1,07 (0,6–1,7)	0,86
	Ins/Ins	74 (29,6%)	52 (27,1%)	1,2 (0,7–1,9)	0,56
EPCR Ser219Gly	219 Ser/Ser	183 (73,2%)	156 (81,5%)	0,6 (0,4–1,0)	0,04
	219 Ser/Gly	60 (24,0%)	34 (17,8%)	1,5 (0,9–2,36)	0,13
	219 Gly/Gly	7 (2,8%)	1 (0,6%)	5,6 (0,7–49,0)	0,05

и не было выявлено в КГ. Высокая распространенность носителей аллелей FII 20210A (24/250, 9,6%) и FV 1691A (39/250, 15,6%) в группе пациентов с ВТЭ, по сравнению со здоровыми лицами, показывает существенную роль данных мутаций в предрасположенности к заболеванию, что согласуется с данными многочисленных международных исследований (Baglin T. et al. 2010; EGAP, 2011). Интересно отметить такую же значимую связь полиморфизма α -субъединицы FI Thr312Ala и *EPCR* Ser219Gly с риском ВТЭ. Частота встречаемости гомозигот по варианту 312Ala среди пациентов с ВТЭ в 2,2 раза превышала таковую в группе здоровых индивидов (12,8% против 5,8%, соответственно; OR = 2,4; 95% CI: 1,2–5,0, p = 0,02). В исследуемой группе также преобладала доля носителей варианта *EPCR* 219Gly с увеличением риска ВТЭ в 1,6 раза (26,8% против 18,4% в КГ; OR = 1,6; 95% CI: 1,0–2,6; p = 0,04). При этом гомозиготный генотип *EPCR* 219 Gly/Gly встречался среди больных с ранним дебютом ВТЭ в 5 раз чаще, чем в КГ (2,8% против 0,6% соответственно; OR = 5,6; 95% CI: 0,7–49,0, p = 0,05).

Для выявления новых самостоятельных наследственных факторов риска ВТЭ мы провели сравнительный анализ групп без учета наиболее значимых детерминант

тромбофилии — мутаций FV Leiden и FII 20210 G/A. У 192 (76,8%) больных из общей группы в генотипе не было выявлено указанных мутаций. В данной группе пациентов с ВТЭ наблюдалось статистически значимое увеличение доли генотипа FI 312 Ala/Ala по сравнению с контролем (11,9% против 5,8%; OR = 2,3; 95% CI: 1,0–5,0; p = 0,04). Такие же значимые различия были обнаружены при анализе носительства варианта *EPCR* 219Gly, который встречался у 57 (29,7%) больных, не имевших мутаций в генах факторов II и V (OR = 1,9; 95% CI: 1,2–3,0; p = 0,01). Существенное увеличение риска ВТЭ наблюдалось как для гетеро-, так и для гомозиготного генотипа *EPCR* (219Gly/Gly), с увеличением риска ВТЭ в 1,7 и 6,0 раза соответственно (26,5% против 17,8%; OR = 1,7; 95% CI: 1,0–2,7; p = 0,04 и 3,1% против 0,6%; OR = 6,0, 95% CI: 0,7–52,0; p = 0,12). Для остальных генов не было найдено статистически значимых различий. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что варианты FI 312 Ala/Ala и *EPCR* 219Gly являются самостоятельными генетическими факторами риска ВТЭ у лиц молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе РФ.

Для выявления особенностей полиморфизма изученных генов в зависимости от пола пациентов с ВТЭ

Таблица 2

Распределение генотипов у пациентов с ВТЭ в зависимости от пола

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, %		OR (95% CI)	p
		Мужчины с ВТЭ (n = 117)	Женщины с ВТЭ (n = 133)		
Фактор I (β -субъединица)	-455 G/G	60 (51,3%)	74 (55,7%)	—	—
	-455 G/A	50 (42,8%)	55 (41,2%)	—	—
	-455 A/A	7 (5,9%)	4 (3,1%)	—	—
Фактор I (α -субъединица)	312 Thr/Thr	60 (51,2%)	58 (43,5%)	—	—
	312 Thr/Ala	43 (37,0%)	57 (42,8%)	—	—
	312 Ala/Ala	14 (11,8%)	18 (13,7%)	—	—
Фактор II 20210 G/A	20210 G/G	105 (89,9%)	121 (90,8%)	—	—
	20210 G/A	12 (10,1%)	12 (9,2%)	—	—
	20210 A/A	0,0	0,0	—	—
Фактор V 1691 G/A	1691 G/G	102 (87,4%)	109 (81,7%)	—	—
	1691 G/A	14 (11,8%)	23 (17,5%)	—	—
	1691 A/A	1 (0,8%)	1 (0,8%)	—	—
Фактор XII 46 C/T	46 C/C	60 (51,3%)	67 (50,4%)	—	—
	46 C/T	47 (40,3%)	56 (42,0%)	—	—
	46 T/T	10 (8,4%)	10 (7,6%)	—	—
Фактор XIII Val34Leu	34 Val/Val	54 (46,2%)	63 (47,3%)	—	—
	34 Val/Leu	57 (48,7%)	53 (39,7%)	0,7 (0,4–1,1)	0,16
	34 Leu/Leu	6 (5,1%)	17 (13,0%)	2,6 (1,2–6,1)	0,02
PAI-1 -675 4G/5G	-675 5G/5G	20 (16,8%)	26 (19,8%)	—	—
	-675 4G/5G	53 (45,4%)	61 (45,8%)	—	—
	-675 4G/4G	44 (37,8%)	46 (34,4%)	—	—
TPA 311 п.н. Ins/Del	Del/Del	32 (26,9%)	26 (19,8%)	—	—
	Del/Ins	48 (41,2%)	70 (52,7%)	—	—
	Ins/Ins	37 (31,9%)	37 (27,5%)	—	—
<i>EPCR</i> Ser219Gly	219 Ser/Ser	81 (68,9%)	103 (77,1%)	0,5 (0,3–0,9)	0,02
	219 Ser/Gly	33 (28,6%)	26 (19,8%)	1,4 (1,0–3,3)	0,04
	219 Gly/Gly	3 (2,5%)	4 (3,1%)	—	—

был проведен сравнительный анализ распределения соответствующих генотипов в исследуемой группе отдельно для мужчин и женщин. Поскольку в здоровой популяции статистически значимых различий в распределении генотипов по всем изученным генам между лицами разного пола не наблюдалось (данные не приводятся), в качестве «нормы» были использованы показатели, приведенные в табл. 1 для КГ. Как видно из табл. 2, статистически значимые различия между мужчинами и женщинами с ВТЭ были обнаружены при анализе полиморфизма генов А-субъединицы фактора XIII и *EPCR*.

Доля гомозиготных носителей варианта 34Leu фактора XIII среди женщин с ВТЭ оказалась в 2,5 раза выше, чем в группе больных мужского пола (13,0% против 5,1% соответственно, OR = 2,6; 95% CI: 1,2–6,1; $p = 0,02$). В то же время, гетерозиготы по данному гену среди пациенток выявлялись реже, чем в группе мужчин с ВТЭ (39,7% против 48,7%, OR = 0,7; 95% CI: 0,4–1,1; $p = 0,16$). Увеличение частоты встречаемости варианта FXIII 34 Leu/Leu у женщин с ВТЭ оказалось статистически значимым при сравнении с группой контроля (13,0% против 5,2% соответственно, OR = 2,5; 95% CI: 1,2–6,1; $p = 0,023$) (рисунок). При анализе группы пациентов с ВТЭ без мутаций FV Leiden и FII G20210A ($n = 192$, 76,8%) также были обнаружены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами в распределении генотипов по полиморфизму FXIII Val34Leu. Доля гомозигот 34 Leu/Leu среди женщин составила 15,3%, что в 3 раза превышало таковую у мужчин (5,3%) этой же группы (OR = 3,3; 95% CI: 1,4–7,6; $p = 0,007$). Сравнение с КГ показало, что гомозиготное носительство варианта FXIII 34Leu является самостоятельным фактором риска развития ВТЭ в молодом возрасте у женщин, проживающих в Северо-Западном регионе России (OR = 2,9; 95% CI: 1,2–6,4; $p = 0,004$).

Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами с ВТЭ были обнаружены и при анализе полиморфизма *EPCR* Ser219Gly. Как видно из рисун-

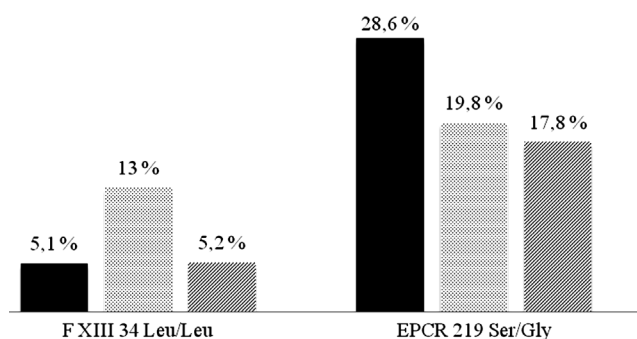
ка 1, доля гетерозигот по гену *EPCR* среди пациентов мужского пола почти в 1,5 раза превышала таковую у женщин с ВТЭ (28,6% против 19,8% соответственно, OR = 1,4; 95% CI: 1,0–3,3, $p = 0,042$), тогда как гомозиготный вариант *EPCR* 219 Gly/Gly у мужчин встречался несколько реже: 2,5% против 3,1% соответственно. Статистически значимое увеличение доли гетерозиготного носительства варианта 219Gly в группе пациентов мужского пола также определялось и при сравнении с группой контроля: 28,6% против 17,8% соответственно (OR = 1,6; 95% CI: 0,9–3,5, $p = 0,035$).

Для остальных исследуемых генов достоверных отличий в частоте встречаемости отдельных генотипов у пациентов разного пола обнаружено не было.

Таким образом, наряду с общепризнанными мутациями FV Leiden и FII G20210A, к самостоятельным факторам риска ВТЭ можно отнести варианты генов *EPCR* (219Gly), а также α -цепи фибриногена, FI (312Ala/Ala). Отдельно подчеркнем, что гомозиготный генотип FXIII 34 Leu/Leu является самостоятельным фактором риска развития ВТЭ в молодом возрасте у женщин, проживающих в Северо-Западном регионе России, тогда как носительство варианта *EPCR* 219Gly в большей степени ассоциировано с увеличением риска заболевания у мужчин.

Обсуждение

В настоящее время сделать однозначные выводы о вкладе аллельного полиморфизма генов, влияющих на активность плазменного звена гемостаза, в развитие тромботических заболеваний не представляется возможным. Результаты нашего исследования подтверждают важную роль генетической составляющей в патогенезе ВТЭ у пациентов молодого возраста, что согласуется с данными многочисленных ассоциативных исследований [2, 5, 6]. Так, среди жителей Северо-Западного региона России, как и в большинстве популяционных групп европеоидной расы, наиболее сильными наследственными факторами риска венозных тромбозов явились варианты генов, кодирующих факторы FII (20210 G/A) и FV (1691 G/A). Гетерозиготное носительство указанных мутаций в генах FII и FV увеличивало риск развития ВТЭ в 6,0 и 3,5 раза соответственно, по сравнению с группой контроля ($p = 0,0005$ и $p = 0,0004$). Похожие результаты мы находим у большинства авторов [6, 7, 8]. Однако, если роль данных вариантов в патогенезе ВТЭ не вызывает сомнений, то относительно мутаций в других генах полемика продолжается. Так, в нашем исследовании мы выявили статистически значимые различия между пациентами с ВТЭ и группой контроля для гомозиготного генотипа FI 312 Ala/Ala (OR = 2,4; $p = 0,02$), а также носительства варианта *EPCR* 219Gly. Похожие выводы по генотипу FI 312Ala/Ala были сделаны в крупнейшем многоцентровом исследовании LITE, в котором доли гомо- и гетерозиготного носительства



■ Мужчины с ВТЭ (n=117) ■ Женщины с ВТЭ (n=133) ■ КГ (n=191)
Распространенность генотипов FXIII 34Leu/Leu и *EPCR* 219Ser/Gly у мужчин и женщин с ВТЭ.

аллелей 312Ala в 1,5 и в 1,3 раза, соответственно, превышали таковые в контроле (OR = 1,5; 95% CI: 1,0—2,2 и OR = 1,3; 95% CI: 1,0—1,6, $p = 0,037$) [9]. Chen X.D. et al. показали значимую связь гетерозиготного состояния по гену *EPCR* (*EPCR* 219Ser/Gly) с риском ВТЭ (OR = 2,75, 95% CI: 1,04—7,30, $p < 0,05$), однако, в отличие от наших результатов, доля гомозигот по варианту *EPCR* 219Gly среди пациентов была ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$) [10]. При проведении анализа в группе больных, в генотипе которых отсутствовали мутации FII 20210G/A и FV 1691G/A, мы показали, что дополнительным самостоятельным фактором риска ВТЭ может являться вариант *EPCR* 219Ser/Gly (OR = 1,6; $p = 0,02$).

Интересно отметить некоторые выявленные особенности полиморфизма изучаемых нами генов в зависимости от пола пациентов. Так, несмотря на распространённое в литературе мнение о протективных свойствах полиморфизма FXIII Val34Leu против риска ВТЭ, в нашем исследовании доля гомозиготных носителей варианта 34Leu среди женщин с ВТЭ оказалась в 2,5 раза выше, чем в группе больных мужского пола, хотя для гетерозиготного генотипа FXIII отличий в зависимости от пола пациентов не обнаруживалось. При сравнении со здоровыми индивидуумами увеличение риска ВТЭ у гомозигот FXIII 34 Leu/Leu наблюдалось только для женщин (OR = 2,5; 95% CI: 1,2—6,1, $p = 0,023$). В крупнейшем исследовании «случай-контроль» LETS (LeidenThrombophiliaStudy) авторы продемонстрировали снижение риска ТГВ у носителей варианта 34Leu (OR = 0,9; 95% CI: 0,7—1,1), однако такой слабый протективный эффект был характерен, в основном, для мужчин (OR = 0,7; 95% CI: 0,4—1,3), что также может служить косвенным подтверждением нашей гипотезы об увеличении риска ВТЭ у женщин при гомозиготном носительстве варианта 34Leu [11].

Таким образом, наравне с известными мутациями FII 20210G/A и FV 1691G/A, самостоятельными наследственными факторами риска ВТЭ у пациентов молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России, являются генотип FI 312 Ala/Ala, носительство варианта *EPCR* 219Gly (как гомо-, так и гетерозиготное), а также генотип FXIII 34Leu/Leu у женщин. В обследованной группе больных доля лиц, имеющих хотя бы один из перечисленных генетических факторов рис-

ка (FII 20210G/A, FV 1691G/A, FI-A 312 Ala/Ala, *EPCR* 219Gly и FXIII-A 34Leu/Leu), составила 40,8% (41,2% мужчин и 58,8% женщин).

Список литературы

1. Wong P., Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism // *Phlebology*. — 2012. — Vol. 27 (Suppl. 2). — P. 2—11.
2. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders // *Blood*. — 2008. — Vol. 112(1). — P. 19—27.
3. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic VTE and their adult family members // *Genet. Med.* — 2011. — Vol. 13. — P. 67—76.
4. Baglin T., Gray E., Greaves M. et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia // *Br. J. Haematol.* — 2010. — Vol. 149. — P. 209—220.
5. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ.* — 2007. — Vol. 1. — P. 127—135.
6. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls // *ThrombHaemost.* — 2009. — Vol. 102(2). — P. 360—370.
7. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2009. — Vol. 7 (Suppl. 1). — P. 301—304.
8. Simone B., De Stefano V., Leoncini E., Zacho J. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolatereductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls // *Eur. J. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 28(8). — P. 621—647.
9. Rasmussen-Torvik L.J., Cushman M., Tsai M.Y., Zhang Y. et al. The association of alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism in the LITE study // *Thromb. Res.* — 2007. — Vol. 121(1). — P. 1—7.
10. Chen X.D., Tian L., Li M., Jin W. et al. Relationship between endothelial cell protein C receptor gene 6936A/G polymorphisms and deep venous thrombosis // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2011. — Vol. 124(1). — P. 72—75.
11. vanHylckamaVlieg A., Komanasin N., Ariens R.A. et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism, factor XIII antigen levels and activity and the risk of deep venous thrombosis // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 119(1). — P. 169—175.

Allelic polymorphism of genes associated with hemostatic system activity and the risk of venous thromboembolism in young patients

Demyanenko A.V.¹, Kapustin S.I.², Soroka V.V.¹, Chechulov P.V.¹

¹ – Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; e-mail: a.chechulova@gmail.com

² – Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia; e-mail: kapustin.sergey@mail.ru

Inherited thrombophilia is believed to be a main reason of venous thromboembolism (VTE) in young adults (45 years old or less). However, in more than half of these cases the causal genetic risk factor of thrombotic episode remains unknown.

Aim: To define the main genetic risk factors of venous thromboembolism (VTE) in young adults and reveal gender-related distinctions in their frequency in VTE patients.

Methods and results: Two hundred and fifty patients with VTE – 119 men and 131 women, mean age 37.4 years (from 10 up to 45 years old) were studied. The control group consisted of 191 age- and sex-matched healthy persons without thrombotic history. Patients and controls were genotyped for nine DNA polymorphisms: β -subunit of the factor I (F1) – 455 G/A, F1 α -subunit Thr312Ala, FII 20210 G/A, FV 1691 G/A, FXII 46 C/T, FXIII A-subunit Val34Leu, PAI-1 – 675 4G/5G, TPA 311 bp I/D, EPCR Ser219Gly. Statistically significant associations with VTE were identified for FII 20210 G/A genotype (OR = 6,3; 95%CI: 1,9–21,4; p = 0,0005), FV Leiden mutation (OR = 3,8; 95%CI: 1,7–8,3; p = 0,0004), F1 312Ala/Ala (OR = 2,4; 95%CI: 1,2–5,0; p = 0,02) and EPCR 219Gly variant (OR = 1,6; 95%CI: 1,0–2,6; p = 0,04). Sex-dependent differences were found for FXIII and EPCR genotype distributions. Homozygosity for the FXIII 34Leu considerably increased the risk of VTE in women (OR = 2,5; 95%CI: 1,2–6,1 p = 0,023), whereas in men the risk of VTE was associated with heterozygous EPCR 219Ser/Gly variant (OR = 1,6; 95% CI: 0,9–3,5, p = 0,035).

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, inherited thrombophilia, gene, risk factor