

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-105-112>

Генетические факторы тромбоза *FII G20210A*, *FV G1691A (Arg506Gln)* у больных со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации

А.А. Королева¹, С.С. Герасимов¹, Л.Н. Любченко^{2, 3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, Москва 125284, 2-й Боткинский проезд; Россия, Москва 125284, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Анна Анатольевна Королева anna.korolyova@hotmail.com

Введение. Злокачественная опухоль является одним из ведущих факторов развития как венозного, так и артериального тромбоза. Несмотря на то что нет данных о необходимости диагностического тестирования онкологических больных на генетическую предрасположенность к тромботическим состояниям, ряд полиморфизмов генов системы гемостаза относят к доказанным факторам высокого кумулятивного тромбогенного риска, а белки, кодируемые этими генами, являются непосредственными звеньями в каскадах патологической гиперкоагуляции при неопластических процессах.

Цель исследования – выявить среди пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации больных с высоким генетическим риском развития тромботических осложнений.

Материалы и методы. Для выявления однонуклеотидных полиморфных вариантов генов протромбина (*FII G20210A*) и проакцелерина (*FV G1691A (Arg506Gln)*) 223 больным раком легкого, желудка и пищевода, прооперированным в 2018–2019 гг. в отделении торакальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, выполнено ДНК-тестирование. В исследуемые группы вошли пациенты, перенесшие инфаркт миокарда ($n = 62$), ишемический инсульт ($n = 24$), а также пациенты с венозными тромбозомболическими осложнениями ($n = 40$) и без сердечно-сосудистой патологии, но с их наличием в семейном анамнезе ($n = 33$). В контрольную группу включен 81 пациент.

Результаты. Определена статистически значимая разница в частоте носительства гетерозиготного генотипа *FV 1691GA (Arg506Gln)* у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,046$), венозный тромбоз/тромбозомболию легочной артерии ($\chi^2 = 4,118$; $p = 0,043$), и у больных с отягощенным семейным анамнезом ($\chi^2 = 4,997$; $p = 0,026$) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимая разница в частоте носительства гетерозиготного варианта мутации в гене *FII G20210A* относительно контрольной группы выявлена у пациентов, перенесших ишемический инсульт ($\chi^2 = 6,881$; $p = 0,009$), а также у пациентов с отягощенным семейным анамнезом ($\chi^2 = 7,563$; $p = 0,006$).

Заключение. Для оценки риска развития и дальнейшей профилактики тромботических осложнений в периоперационном периоде больным злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесшим инфаркт миокарда, ишемический инсульт, венозные тромбозомболические осложнения, а также пациентам без выраженной сердечно-сосудистой патологии, но с тромботическими состояниями у родственников 1-й степени на догоспитальном этапе целесообразно выполнять ДНК-диагностику для выявления полиморфизмов генов *FII G20210A* и *FV G1691A (Arg506Gln)*.

Ключевые слова: мутация Лейдена, мутация протромбина *G(20210)A*, злокачественные опухоли торакоабдоминальной локализации, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, венозный тромбозомболизм

Для цитирования: Королева А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Генетические факторы тромбоза *FII G20210A*, *FV G1691A (Arg506Gln)* у больных со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(1):105–12. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-105-112>

Genetic factors of thrombosis *FII G20210A*, *FV G1691A* (*Arg506Gln*) in patients with thoracoabdominal malignant tumors

A.A. Korolyova¹, S.S. Gerasimov¹, L.N. Lyubchenko^{2,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 2nd Botkinskij Proezd, Moscow 3125284, Russia;

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia;

Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Anna Anatolyevna Koroleva anna.korolyova@hotmail.com

Introduction. Malignant tumor is one of the leading factors of venous and arterial thrombosis. But there is no data on the need for a genetic testing protocol of cancer patients for genetic predisposition thrombotic conditions, despite the fact that a number of polymorphisms of hemostasis genes are considered to be unconditionally proven factors of high cumulative thrombogenic risk, and proteins encoded by these genes are direct links in the cascades of pathological hypercoagulation in neoplastic processes.

Aim. To identify groups of high genetic risk of thrombotic complications among patients with malignant thoracoabdominal tumors.

Materials and methods. The study included 223 patients with malignant tumors of the lung, stomach, esophagus, operated in the Department of Thoracic Oncology of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology in 2018–2019. The study groups consisted of patients with myocardial infarction ($n = 62$), ischemic stroke ($n = 24$), venous thrombosis/venous thromboembolic complications ($n = 40$), patients without cardiovascular diseases, but with a family history burdened by cardiovascular diseases ($n = 33$). The control group included 81 patients.

Results. Among patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization, a statistically significant difference was determined in the frequency of carriage of the heterozygous genotype *FV 1691GA* (*Arg506Gln*) in patients who had a myocardial infarction ($\chi^2 = 4.0$; $p = 0.046$), who had venous thrombosis ($\chi^2 = 4.118$; $p = 0.043$), in the group of patients with burdened with a family history ($\chi^2 = 4.997$; $p = 0.026$) in comparison with the control group. Statistically significant difference in the frequency of carriage of the heterozygous variant of the mutation in the *FII G20210A* gene relative to the control group, it was determined in the group of patients who had an acute cerebrovascular accident ($\chi^2 = 6.881$; $p = 0.009$) and among patients with a burdened history ($\chi^2 = 7.563$; $p = 0.006$).

Conclusion. In order to assess the risk of development and prevention of thrombotic complications in the perioperative period in patients with malignant thoracoabdominal tumors, who have suffered myocardial infarction, ischemic stroke, venous thrombosis/venous thromboembolic complications, as well as patients without cardiovascular pathology, but with thrombotic conditions in relatives of the first degree, it is advisable to perform DNA diagnostics at the prehospital stage to identify of gene polymorphisms *FII G20210A* и *FV G1691A* (*Arg506Gln*).

Keywords: factor V Leiden, prothrombin *G(20210)A* mutation, malignant thoracoabdominal tumors, myocardial infarction, ischemic stroke, venous thromboembolism

For citation: Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Genetic factors of thrombosis *FII G20210A*, *FV G1691A* (*Arg506Gln*) in patients with thoracoabdominal malignant tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2024;11(1):105–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-105-112>

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос профилактики тромботических состояний в онкологии остается в настоящее время открытым. Прежде всего, это касается наиболее информативных детерминант, позволяющих своевременно оценить риск развития таких осложнений, как тромбогенность крови, которая требует коррекции, и состояния тромботической готовности [1].

Вместе с тем существует доказанная ассоциация таких полиморфизмов генов системы гемостаза, как мутации Лейдена *FV G1691A* (*Arg506Gln*), протромбина *FII G20210A*, дефициты протеинов С и S, антитромбина (АТ) III с тромботическими состояниями. Данные мутации объединены термином «классическая наследственная тромбофилия»; они существенно увеличивают риск развития дебюта венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), а также артериальных тромбозов.

Однако наличие в генотипе даже комбинации прокоагулянтных полиморфизмов не всегда проявляется в виде тромбоза. Пенетрантность фенотипа тромботических состояний зависит от кумулятивного эффекта наследственных и экзогенных факторов [2–9].

Онкологический процесс (так называемый активный рак) также рассматривается как приобретенная тромбофилия. У пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от биологии опухоли вероятность развития ВТЭО может превышать общепопуляционные риски в 4–60 раз. По данным литературы, у 70–90 % онкологических больных уже на догоспитальном этапе наблюдаются признаки гиперкоагуляции и хронического внутрисосудистого свертывания крови. Индуцированная опухолевыми клетками гиперкоагуляция является ведущим фактором тромбообразования у таких пациентов.

К факторам риска развития тромботических состояний у онкологических больных относят стадию и длительность заболевания, хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию, катетер-ассоциированные вмешательства, локализацию и гистологический тип опухоли, повышенный уровень С-реактивного белка, Р-селектина, тканевого фактора, D-димера, фибриногена, фибрин-мономера и др. Пациент-ассоциированными рисками также признаны такие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и ВТЭО [10–14].

Цель исследования — выявление среди оперированных больных раком желудка, легкого и пищевода пациентов с высоким генетически обусловленным тромбогенным потенциалом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

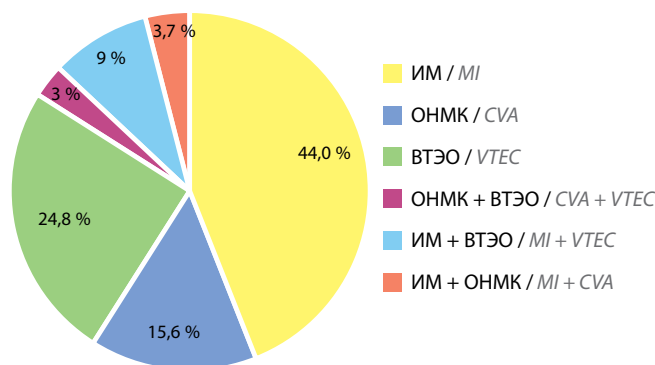
В ходе нерандомизированного ретроспективного контролируемого клинического исследования проанализированы данные 223 больных злокачественными опухолями легкого, желудка, пищевода, прооперированных в 2018–2019 гг. в отделении торакальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

В основную группу включены 109 пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе и/или в периперационном периоде. Отдельно мы анализировали группу больных без ССЗ ($n = 33$), у родственников 1-й степени которых отмечались острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ИМ и ВТЭО. В группу контроля вошли пациенты без ССЗ, в том числе в семейном анамнезе ($n = 81$). Группы сопоставимы по локализации первичной опухоли, ее морфологии, стадии заболевания, полу, возрасту и методам проведенного лечения.

Большинство пациентов (51,1 %) относились к возрастной группе 60–69 лет. Больные раком легкого составили 42,2 %, желудка — 40,4 %, пищевода — 17,4 %. Среди исследуемых мужчин было 80 % (178/223), женщин — 20 % (45/223).

Основная группа пациентов дифференцирована на 3 подгруппы: перенесшие ИМ ($n = 62$), ОНМК ($n = 24$) и ВТЭО ($n = 40$). У 2 больных с венозным тромбозом, диагностированным в раннем послеоперационном периоде, в анамнезе отмечено ОНМК, у 10 пациентов с тромбозом — ИМ. У 1 пациента с тромбозом легочной артерии, возникшей на 9-е сутки после дистальной субтотальной резекции желудка, также в анамнезе зафиксирован ишемический инсульт. У 4 больных в анамнезе отмечены и ОНМК, и ИМ. При включении этих пациентов ($n = 17$) в подгруппы были учтены все манифестации сердечно-сосудистой патологии (см. рисунок).

Средний возраст пациентов с ИМ составил 67,7 года. Инфаркт миокарда зафиксирован в анамнезе у 60 (96,8 %) больных (у 9 из них он носил рецидивирующий характер). У 2 (3,2 %) пациентов ИМ возник



Распределение пациентов основной группы по наличию венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в периперационном периоде и/или в анамнезе

Distribution of patients of the main group by the presence of venous thromboembolic complications (VTEC), myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular accident (CVA)

в раннем послеоперационном периоде, 1 из них скончался. Средний возраст больных с ишемическим инсультом составил 68 лет. В послеоперационном периоде ОНМК диагностировано в 1 (4,2%) случае; больной скончался. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отмечено у 23 (95,8 %) пациентов.

Подгруппу ВТЭО составили 40 больных. Все случаи диагностированы в послеоперационном периоде. У 70 % (28/40) пациентов наблюдался тромбоз глубоких и/или поверхностных вен нижних конечностей, кубитальных и подключичных вен на фоне использования венозного катетера, у 12,5 % (5/40) — изолированная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у 17,5 % (7/40) — ТЭЛА на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Средний возраст больных данной подгруппы составил 65 лет. Летальный исход зафиксирован у 8 пациентов с ТЭЛА.

В целом у пациентов, перенесших в послеоперационном периоде ИМ, ТЭЛА и ишемический инсульт, летальность составила 66,7 %.

Средний возраст пациентов без ССЗ, но с отягощенным по ОНМК, ИМ и ВТЭО семейным анамнезом составил 64 года. Инфаркт миокарда в анамнезе исследуемых пробандов отмечен в 66,7 % случаев (22/33), ОНМК — в 21,2 % (7/33), ВТЭО — в 9,1 % (3/33), ИМ + ОНМК — в 3 % (1/33).

В контрольную группу вошел 81 пациент: 35 (43,2%) с диагнозом «рак желудка», 34 (42 %) — с диагнозом «рак легкого», 12 (14,8 %) — с диагнозом «рак пищевода». Средний возраст больных этой группы составил 67,5 года.

Для получения ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови использовались реагенты «Проба-Репид-Генетика» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), для определения однонуклеотидных полиморфизмов генов *FII G20210A* и *FV G1691A(Arg506Gln)* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени — комплект реагентов «КардиоГене-

тика Тромбофилия» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистическая значимость различий полученных результатов в группах оценена по критерию χ^2 (Пирсона). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, перенесших ИМ, фактор V Лейдена *FVL(1961)GA* выявлен в 4,8 % (3/62) наблюдений. Все случаи ИМ отмечены в анамнезе. У 1 пациента инфаркт носил рецидивирующий характер. В группе контроля мутация Лейдена *FVL(1961)GA* не выявлена ни в одном случае ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,046$), о чем указывалось ранее [15, 16].

Минорный аллель А гена *FV* в группе больных, перенесших ВТЭО, определен в 5 % (2/40) случаев; различия при сравнении с контрольной группой также статистически достоверны ($\chi^2 = 4,118$; $p = 0,043$). Один пациент – носитель мутации – скончался в послеоперационном периоде в результате ТЭЛА на фоне рака желудка; в анамнезе больного выявлено ОНМК по ишемическому типу. Другой пациент перенес тромбоз катетеризированной кубитальной вены; в анамнезе отмечен ИМ [17].

В ходе нашего исследования мутация Лейдена *FVL(1961)GA* в группе пациентов с ОНМК выявлена в 4,2 % (1/24) случаев; различия в отношении группы контроля не были статистически значимыми ($\chi^2 = 3,407$; $p = 0,065$) [16, 18].

Полиморфный маркер *G20210A* гена *FII*, кодирующего ключевой белок каскада коагуляции, отмечен у 3,2 % (2/62) пациентов, перенесших ИМ. Все случаи ИМ зафиксированы в анамнезе; в 1 из них наблюдался тромбоз стентированной коронарной артерии. В контрольной группе данный полиморфизм не выявлен. Разница в частоте носительства мутации в исследуемой и контрольной группах статистически незначима ($\chi^2 = 2,65$; $p = 0,104$) [15, 16].

Среди пациентов, перенесших инсульт, 8,3 % были носителями полиморфизма G/A гена *F2* ($\chi^2 = 6,881$; $p = 0,009$). Один из них в возрасте 42 лет перенес лакунарный инфаркт головного мозга [16, 18]. Мутация гена *FII* протромбина отмечена также у 1 (2,5 %) пациен-

та с массивной ТЭЛА и тромбозом глубоких вен обеих нижних конечностей на фоне рака легкого ($\chi^2 = 2,042$; $p = 0,154$) [17].

Интересные результаты получены у пациентов с ССЗ в семейном анамнезе: полиморфизм G/A гена *F2* встречался чаще, чем у больных, перенесших ССЗ, и отмечен в 9,1 % (3/33) случаев ($\chi^2 = 7,563$; $p = 0,006$). Частота носительства мутации фактора V Лейдена у данной категории пациентов составила 6,1 % (2/33), что также выше, чем у пациентов с ИМ, ОНМК и ВТЭО, и значимо выше, чем в группе контроля ($\chi^2 = 4,997$; $p = 0,026$).

Гомозиготный вариант мутаций анализируемых генов, так же как и комбинированное носительство полиморфизмов, выявлен не был. Результаты исследования представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гликопротеин фактор V (проакцелерин) является кофактором при образовании тромбина из протромбина. Неактивный фактор V может проявлять как прокоагулянтный, так и антикоагулянтный эффект. В свою очередь, тромбин является активатором формы фактора V, обладающей прокоагулянтной активностью [19].

Для мутации Лейдена характерны приобретение коагуляционным фактором V устойчивой к инактивирующему действию белка С формы и встраивание в протромбиназный комплекс. Вместе с тем инактивированная форма фактора V необходима для инактивации VIII фактора комплексом протеинов С и S, а также для блокировки активированным протеином С образования активированного фактора X, являющегося составной частью протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). Кроме того, мутация Лейдена ассоциирована с фибринолитическими свойствами фактора V, следствием чего является ингибирование процессов фибринолиза. Данная aberrация носит аутосомно-доминантный тип наследования. Среди европейцев она является наиболее часто встречающейся доказанной врожденной коагулопатией. Ее распространенность составляет в среднем 5–8 %, достигая 15 % в Греции и Швеции и 20–40 % у пациентов, перенесших ВТЭО. Гомозигот-

Частота носительства генотипов *FII 20210GA* и *FV 1691GA* у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации в исследуемых и контрольной группах, n (%)

Frequency of carrying genotypes *FII 20210GA* and *FV 1691GA* in patients with thoracoabdominal tumors in the study and control groups, n (%)

Генотип Genotype	Инфаркт миокарда Myocardial infarction	Ишемический инсульт Ischemic stroke	Венозные тромбозэмболические осложнения Venous thromboembolic complications	Сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе Cardiovascular diseases in the family history	Контрольная группа Control group
<i>FII 20210GA</i>	2 (3,2); $p = 0,104$	2 (8,3); $p = 0,009$	1 (2,5); $p = 0,154$	3 (9,1); $p = 0,006$	—
<i>FV 1691GA</i>	3 (4,8); $p = 0,046$	1 (4,2); $p = 0,065$	2 (5); $p = 0,043$	2 (6,1); $p = 0,026$	—

ный вариант мутации Лейдена встречается с частотой 1 : 1000. В общей популяции риск развития венозного тромбоза при носительстве гетерозиготного варианта мутации возрастает в 7 раз, при гомозиготном варианте — в 80–100 раз. В исследовании I. Pabinger и соавт. показано, что частота возникновения ВТЭО у онкологических больных в случае носительства мутации Лейдена составляла 13,9 %, без нее — 7,6 %: через 6 мес — 13 и 5,7 %, через 1 год — 15 и 7,3 % соответственно. Кроме того, ряд исследований показали значимый рост риска развития ишемии миокарда и ишемического инсульта у носителей мутации Лейдена [4–7, 20–32].

В нашем исследовании у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации определены статистически значимые различия в отношении группы контроля в частоте носительства гетерозиготной формы мутации гена *FV (1691)GA* у пациентов, перенесших ИМ ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,046$) и венозный тромбоз/ТЭЛА ($\chi^2 = 4,118$; $p = 0,043$). Частота носительства мутации Лейдена составила 4,8 и 5 % в группах с ИМ и ВТЭО соответственно. Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, 4,2 % были носителями мутации Лейдена. Показательно, что в группе больных без ССЗ, у родственников 1-й степени которых была эта патология, частота носительства гетерозиготного варианта мутации Лейдена составила 6,1 %, что также статистически достоверно отличается от показателей контрольной группы ($\chi^2 = 4,997$; $p = 0,026$). Это доказывает тот факт, что носительство данной мутации необязательно проявит себя фенотипически, для этого нужны сверхпороговые факторы для конкретного пациента.

По данным литературы, в качестве одного из показателей лабораторного фенотипа мутации Лейдена можно рассматривать уровень резистентности к активированному протеину С (АПС-Р). Однако коагулогический метод оценки АПС-Р не исключает ошибочных результатов на фоне острого тромбоза, при приеме антикоагулянтных препаратов, антифосфолипидном синдроме и др. Вместе тем при носительстве мутации Лейдена отмечается повышенная генерация тромбина. Один из глобальных тестов гемостаза — тест генерации тромбина — также предлагается в качестве метода оценки венозного предтромбоза при носительстве мутаций *FII G20210A* и *FV G1691A (Arg506Gln)* [33–37].

Протромбин является витамин-К-зависимым ферментом, который под воздействием активированного фактора свертывания X превращается в тромбин. Распространенность мутации протромбина *F2G(20210)A*, впервые описанной в 1996 г., зависит от этнической принадлежности и составляет 0,7–6,5 %, достигая максимума в Испании. При данной мутации структура молекулы протромбина не изменяется, но в 1,5–2 раза повышаются относительно нормы его плазматический уровень и активность. Полиморфизм носит аутосомно-доминантный тип наследования и определяет 6–20 % тромботических событий. У носителей гетерозиготного

варианта гена *F2(20210)GA* риск развития инсульта в 5 раз превышает общепопуляционные риски. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, данная мутация встречается в 1–7,6 % случаев (обратно пропорционально возрасту). Распространенность гомозиготного варианта мутации гена протромбина *F2(20210)AA* составляет 1 случай на 100 тыс. и ассоциирована с тяжелым течением и частыми рецидивами венозного тромбоза. В нашей стране для пациентов с криптогенным ишемическим инсультом предусмотрен скрининг тромбофилических состояний (в том числе мутаций гена протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена) [8, 9, 38–46].

Наше исследование показало статистически значимые различия в отношении группы контроля в частоте носительства гетерозиготного варианта мутации гена протромбина *F2(20210)GA* у пациентов, перенесших ишемический инсульт ($\chi^2 = 6,881$; $p = 0,009$). В этой подгруппе каждый 12-й (8,3 %) больной являлся носителем генотипа *F2(20210)GA*. Среди пациентов, перенесших ИМ, частота носительства данной мутации составила 3,2 %, ВТЭО — 2,5 %. В группе больных с тромботическими состояниями у родственников 1-й степени генотип *F2(20210)GA* выявлен в 9,1 % (3/33) случаев ($\chi^2 = 7,563$; $p = 0,006$). Так же как и в случае с мутацией Лейдена, полиморфизм G/A гена протромбина не всегда имеет тромботическое проявление.

По результатам исследования, выполненного под руководством ведущего российского эксперта А.П. Момота, в качестве маркера прогнозирования развития клинического события в виде как венозного, так и артериального тромбоза при генотипе *F2(20210)GA* предлагается использовать показатель активности протромбина. При этом антикоагулянтная профилактика должна обсуждаться при активности протромбина выше 174,8 % [47].

В исследовании мы не акцентировали внимание на особенностях акушерского анамнеза исследуемых пациенток и наличии осложнений вынашивания беременности в семейном анамнезе исследуемых мужчин, однако гестационные осложнения также могут указывать на наличие прокоагулянтных мутаций в генах *FII* и *FV* [48].

Интерес к мутациям Лейдена *FV G1691A (Arg506Gln)* и *FII G20210A* у онкологических пациентов связан с тем, что для таких больных характерны снижение уровня протеина С и АТ, рост активности фактора VIII. Это также наравне с мутацией протромбина *G20210A* (за счет повышенного образования тромбина, приводящего к большому потреблению протеина С) может стать причиной приобретенной формы АПС-Р и обуславливает тромботический риск. Кроме того, опухолевая клетка сама способна образовывать рецептор к фактору V и потенцировать формирование протромбиназного комплекса, активируя тем самым прокоагулянтное звено свертывающей системы [14, 49–56].

Таким образом, у онкологических пациентов — носителей мутаций Лейдена *FV G1691A (Arg506Gln)* или

FII G20210A — можно с большей вероятностью ожидать фенотипическую реализацию кумулятивного эффекта генетического и приобретенных факторов тромбоза.

Современные исследования применения лекарственных средств при наследственных классических тромбофилиях в настоящее время единичны, а их данные нередко противоречивы. Однако признается целесообразность отказа от назначения варфарина данной категории пациентов при значимой АПС-Р вследствие риска развития варфаринового некроза кожи, причиной которого является тромбоз, вызванный снижением концентрации естественных витамин-К-зависимых антикоагулянтов [23, 57–60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании на выборке онкологических пациентов отмечена ассоциация тромбоза как венозных, так и артериальных сосудов с наследственными

формами тромбофилии. С учетом склонности к гиперкоагуляции при наличии злокачественной опухоли мы считаем необходимым обратить внимание на роль прокоагулянтных мутаций генов системы гемостаза в развитии тромботических осложнений у данной категории больных. Также важно рассмотреть вопрос оценки риска развития и дальнейшей профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в частности в периоперационном периоде, у пациентов со злокачественными новообразованиями торакоабдоминальной локализации, перенесших ИМ, ишемический инсульт, ВТЭО, а также у пациентов без сопутствующих ССЗ, но с их наличием у родственников 1-й степени с использованием ДНК-диагностики на догоспитальном этапе. В целом необходимо более глубокое изучение индивидуальных факторов риска развития тромботических состояний у онкологических больных с оценкой преобладающих механизмов тромбообразования и целенаправленным воздействием на них.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суворин П.А., Хороненко В.Э., Жарков П.А., Баскаков Д.С. Профилактика венозных тромбоэмболий у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2017;6(1):71–5. DOI: 10.17116/onkolog20176171-75
2. Momot A.P. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(1):36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48
3. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombo-philic testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 26. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>.
4. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. Lancet 2006;367(9511):651–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9
5. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet 2009;41(3):334–41. DOI: 10.1038/ng.327
6. Mannucci P.M., Asselta R., Duga S. et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. J Thromb Haem 2010;8(10):2116–21. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03982.x
7. Zdravkovic S., Wienke A., Pedersen N.L. et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. J Intern Med 2002;252(3):247–54. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x
8. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. Blood 1998;91(10):3562–5.
9. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G. et al. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2017;44(2):267–73. DOI: 10.1007/s11239-017-1520-2
10. Heit J.A. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management. In: Consultative hemostasis and thrombosis. Ed. by C.S. Kitchens, C.M. Kessler, B.A. Konkle. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. Pp. 205–39.
11. Wun T., White R.H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2009;22(1):9–23. DOI: 10.1016/j.beha.2008.12.001
12. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. Anticancer Res 2010;30(10):4261–4.
13. Сомонова О.В. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. Клиническая онкология 2019;21(1):60–5. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247
14. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2022(12):159–70. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170
15. Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В., Любченко Л.Н. Роль полиморфизмов генов свертывающей системы крови в развитии инфаркта миокарда у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Современная онкология 2020;22(4):66–70. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170

16. Королева А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Молекулярно-генетические детерминанты артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. MD-ONCO 2022;2(4):46–55. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55. Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Molecular genetic determinants of arterial thrombosis in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. MD-ONCO 2022;2(4):46–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55
17. Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В., Любченко Л.Н. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоземболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского 2021;9(1):55–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62> Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Kononets P.V., Lyubchenko L.N. Evaluation of the role of polymorphisms of hemostasis genes in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal 2021;9(1):55–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62>
18. Королева А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Молекулярно-генетические факторы риска развития ишемического инсульта у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Сибирский онкологический журнал 2023;22(1):66–73. Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Molecular genetic risk factors for ischemic stroke in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(1):66–73. (In Russ.).
19. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003. Makaczariya A.D., Bicczadze O.V. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice. Moscow, 2003. (In Russ.).
20. Zoller B., Dahlback B., Garcia D.F. Thrombophilia as a multigenic disease. Haematologica 1999;84(1):59–70.
21. Rey E., Garnean P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. J Thromb Haemost 2009;7(1):58–64. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x
22. Caprini J.A., Glase C.J., Anderson C.B., Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 2004;109(12):14–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000122869.59485.36
23. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin *G20210A* mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost 2004;91(5):1031–4. DOI: 10.1160/TH03-11-0690
24. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. Arch Neurol 2004;61(11):1652–61. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652
25. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. Thromb J 2006;4:15. DOI: 10.1186/1477-9560-4-15
26. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. Blood 2007;109(8):3161–72. DOI: 10.1182/blood-2006-09-003004
27. Pabinger I., Ay C., Dunkler D. et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). J Thromb Haemost 2015;13(1):17–22.
28. Catto A., Carter A., Ireland H. et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(6):783–5. DOI: 10.1161/01.atv.15.6.783
29. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin *G20210A* mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost 2004;91(5):1031–4. DOI: 10.1160/TH03-11-0690
30. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin *G20210A* mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. Blood 1998;92(2):704–5.
31. Nowak-Gottl U., Strater R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood 1999;94(11):3678–82.
32. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls. Arch Neurol 2004;61(11):1652–61. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652
33. Момот А.П., Николаева М.Г., Елыкомов В.А. и др. Значение величины резистентности фактора Va к активированному протеину С при мутации *FVL(1691)GA* для развития тромбозов. Медицинский алфавит 2018;1(5):21–4. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Elykomov V.A. et al. The value of the resistance of factor Va to activated protein C in the mutation of *FVL(1691)GA* for the development of thrombosis. Medicinskij alfavit = Medical Alphabet 2018;1(5):21–4. (In Russ.).
34. Зотова И.В., Затеишиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоземболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2020;25(S3):55–61. DOI: 10.15829/1560-4071-2020 Zotova I.V., Zateishnikov D.A. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolic complications: rules of testing in clinical practice. Russian Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Journal of Cardiology 2020;25(S3):55–61. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020
35. Segers O., Simioni P., Tormene D., Castoldi E. Influence of single nucleotide polymorphisms on thrombin generation in factor V Leiden heterozygotes. Thromb Haemost 2014;111(3):438–46. DOI: 10.1160/TH13-05-0360
36. Kojima T., Takagi A., Murata M., Takagi Y. Antithrombin resistance: a new mechanism of inherited thrombophilia. Rinsho Ketsueki 2015;56(6):632–8. DOI: 10.11406/rinketsu.56.632
37. Dargaud Y., Treciak M., Bordet J. Use of calibr binography +/– thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype. Thromb Haemost 2006;96(5):562–7.
38. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. 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):3698–703.
39. Leroyer C., Mercier B., Oger E. et al. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. Thromb Haemost 1998;80(1):49–51.
40. Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 casecontrol studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group for pooled analysis in venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001;86(3):809–16.
41. Gehring N.H., Frede U., Neu-Yilik G. et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. Nat Genet 2001;28(4):389–92. DOI: 10.1038/ng578
42. Bosler D., Mattson J., Crisan D. Phenotypic heterogeneity in patients with homozygous prothrombin 20210AA genotype. J Mol Diagn 2006;8(4):420–5. DOI: 10.2353/jmol.2006.060014
43. Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. The role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke. Human Physiology 2017;43(8):886–97. DOI: 10.1134/S0362119717080047
44. Klein L., Bhardwaj V., Gebara B. Cerebral venous sinus thrombosis in a neonate with homozygous prothrombin *G20210A* genotype. J Perinatol 2004;24(12):797–9. DOI: 10.1038/sj.jp.7211187

45. Alatri A., Franchi F., Moia M. Homozygous G20210A prothrombin gene mutation without thromboembolic events: a case report. *Thromb Haemost* 1998;80(6):1028–9.
46. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2022. Доступно по: <https://neurology.ru/o-centre/news/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskij-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslyh.html>. Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2022. (In Russ.). Available at: <https://neurology.ru/o-centre/news/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskij-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslyh.html>.
47. Николаева М.Г., Ясафова Н.Н., Момот А.П. и др. Фенотипические проявления мутации протромбина, генотип *F2(20210)G4*, у женщин репродуктивного возраста. *Флебология* 2019;13(4):285–92. DOI: 10.17116/lebo201913041285
Nikolaeva M.G., Asafova N.N., Momot A.P. et al. Phenotypic manifestations of prothrombin mutation, genotype *F2(20210)G4*, in women of reproductive age. *Flebologiya = Phlebology* 2019;13(4):285–92. (In Russ.). DOI: 10.17116/lebo201913041285
48. Момот А.П., Николаева М.Г. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения. *Вестник гематологии* 2020;16(4):4–15. Momot A.P., Nikolaeva M.G. Genetic thrombophilia and gestational complications. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2020;16(4):4–15. (In Russ.).
49. Tafur A.J., Dale G., Cherry M. et al. Prospective evaluation of protein C and factor VIII in prediction of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2015;136(6):1120–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.004
50. Vormittag R., Simanek R., Ay C. et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(12):2176–81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190827
51. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H. et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342(8886–7):1503–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)80081-9
52. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х, 1997. Kozinets G.I., Makarova V.A. Investigation of the blood system in clinical practice. Moscow: Triada-X, 1997. (In Russ.).
53. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7(1):301–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x
54. Пизова Н.В., Степанова М.В. Тромбофилии, связанные с резистентностью к активированному протеину С: генетические полиморфизмы и инсульт. *Неврологический журнал* 2012;6:4–11. Pisova N.V., Stepanova M.V. Thrombophilia associated with resistance to activated protein C: genetic polymorphisms and stroke. *Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal* 2012;6:4–11. (In Russ.).
55. Nicolaes G.A.F., Dahlback B. Activated protein C resistance (FV Leiden) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17(1):37–61. DOI: 10.1016/s0889-8588(02)00097-7
56. Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000;6(4):302–12. DOI: 10.1007/BF03187336
57. Cook R.M., Rondina M.T., Horton D.J. Rivaroxaban for the long-term treatment of spontaneous ovarian vein thrombosis caused by factor V Leiden homozygosity. *Ann Pharmacother* 2014;48(8):1055–60. DOI: 10.1177/1060028014533304
58. Jehangir W., Enakua S., Udezi V. et al. Treatment for factor V Leiden, stuck between a rock and a hard place: a case report and review of literature. *J Hematol* 2014;3(2):43–5. DOI: 10.14740/jh149w
59. Hermans C., Eeckhoudt S., Lambert C. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for preventing warfarin-induced skin necrosis in a patient with severe protein C deficiency. *Thromb Haemost* 2012;107(6):1189–91. DOI: 10.1160/TH11-11-0788
60. Бородина Е.Н., Бачурина М.А. Случай наследственной тромбофилии и варфаринового некроза кожи. *Пермский медицинский журнал* 2014;31(6):115–21. Borodina E.N., Bachurina M.A. A case of hereditary thrombophilia and warfarin necrosis of the skin. *Permskij medicinskij zhurnal = Perm Medical Journal* 2014;31(6):115–21. (In Russ.).

Вклад авторов

А.А. Королева: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи;

С.С. Герасимов, Л.Н. Любченко: разработка концепции исследования, анализ данных, научное редактирование.

Author's contributions

A.A. Korolyova: performing molecular genetic research, analysis and statistical processing of the obtained data, writing the text of the article; S.S. Gerasimov, L.N. Lyubchenko: development of the research concept, data analysis, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Королева / A.A. Korolyova: <https://orcid.org/0000-0001-8501-7917>

С.С. Герасимов / S.S. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.03.2023. Принята к публикации: 23.10.2023.

Article submitted: 26.03.2023. Accepted for publication: 23.10.2023.