

Роль наследственных тромбофилий в развитии венозных тромбозов при боевой огнестрельной травме

В.В. Салухов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.К. Гаврилов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6653-2320>, gavrilov_evgeny@mail.ru

Н.А. Варавин¹, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91@mail.ru

С.И. Капустин², <https://orcid.org/0000-0003-1842-2730>, kapustin.sergey@mail.ru

Д.А. Бардакова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4276-643X>, diabats@mail.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, ул. Лобачевского, д. 42

Резюме

Введение. Боевая огнестрельная травма является одним из факторов, вызывающих нарушение гемостаза у раненых. В настоящее время недостаточно информации о значении наследственной тромбофилии в развитии венозных тромбозов у раненых.

Цель. Изучить влияние полиморфизма генов компонентов системы гемостаза на развитие венозного тромбоза у раненых с боевой огнестрельной травмой.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены мужчины ($n = 81$) молодого возраста (средний возраст составил $36,0 \pm 8,5$ года), получившие боевое огнестрельное ранение и проходившие лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Обследуемые были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 40 пострадавших (49,4 %), у которых во время лечения был диагностирован венозный тромбоз, в контрольную – 41 пациент без признаков тромбоза (50,6%). Изучение аллельного полиморфизма генов, связанных с процессом образования тромбов, осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, основанного на исследовании ДНК человека в материале периферической крови.

Результаты. При сравнительном анализе не было обнаружено статистически значимых различий в частоте встречаемости изученных генетических вариантов между группой исследования и группой контроля. При оценке распространенности полиморфизма генов *MTHFR* и *MTRR* установлено, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в данной популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска развития ВТЭО в 8,5 раза [$OR = 8,5$; $p = 0,029$].

Выводы. Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность (наличие протромбогенных аллелей различных генов было выявлено у 79 военнослужащих (97,5%)), не удалось установить взаимосвязи между отдельными генетическими вариантами и риском развития венозных тромбозов в изучаемой группе раненых. В то же время показано, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в данной популяции пациентов ассоциировано со значительным увеличением риска тромбозов.

Ключевые слова: тромбофилия, полиморфизм генов, фолатный цикл, гипергомоцистеинемия, боевая травма, раненые

Благодарности. Данное исследование было выполнено в рамках программы «Приоритет 2030».

Для цитирования: Салухов ВВ, Гаврилов ЕК, Варавин НА, Капустин СИ, Бардакова ДА. Роль наследственных тромбофилий в развитии венозных тромбозов при боевой огнестрельной травме. *Медицинский совет.* 2023;17(16):54–59. <https://doi.org/10.21518/ms2023-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of hereditary thrombophilia in the development of venous thrombosis in combat trauma

Vladimir V. Salukhov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Evgenii K. Gavrilov¹, <https://orcid.org/0000-0002-6653-2320>, gavrilov_evgeny@mail.ru

Nikita A. Varavin¹, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91@mail.ru

Sergey I. Kapustin², <https://orcid.org/0000-0003-1842-2730>, kapustin.sergey@mail.ru

Diana A. Bardakova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4276-643X>, diabats@mail.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² City Clinical Hospital No. 31 named after academician G.M. Savelieva; 42, Lobachevsky St., St Petersburg, 119415, Russia

Abstract

Introduction. Combat trauma is one of the factors causing hemostasis disorders in the wounded. Currently, there is insufficient information about the significance of hereditary thrombophilia in the development of venous thromboembolic complications in the wounded.

Aim. To study the effect of polymorphism of genes of components of the hemostasis system on the development of venous thrombosis in wounded with combat trauma.

Materials and methods. The prospective study included men ($n = 81$) of young age (the average age was 36.0 ± 8.5 years) who received a combat wound and were treated at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. The subjects were divided into 2 groups: the main group included 40 victims (49.4%) who were diagnosed with venous thrombosis during treatment, the control group included 41 patients without signs of thrombosis (50.6%). The study of allelic polymorphism of genes associated with the formation of blood clots was carried out using a real-time polymerase chain reaction based on the study of human DNA in peripheral blood material.

Results. Comparative analysis revealed no statistically significant differences in the frequency of occurrence of the studied genetic variants between the study group and the control group. When assessing the prevalence of polymorphism of the MTHFR and MTRR genes, it was found that the combination of the genotypes "MTHFR 677 CT" and "MTRR 66 GG" is associated with an 8.5-fold increase in the risk of developing VTEO [OR = 8.5; $p = 0.029$].

Conclusion. Analysis of the test results showed that no relationship was found between individual genetic variants and the risk of developing venous thrombosis in the studied group of wounded despite the high prevalence (prothrombogenic alleles of various genes were detected in 79 servicemen (97.5%)). At the same time, the combination of MTHFR 677 CT and MTRR 66 GG genotypes in that patient population was shown to be associated with a significant increase in the risk of thrombosis.

Keywords: thrombophilia, gene polymorphism, folate cycle, hyperhomocysteinemia, combat trauma, wounded

Acknowledgments. This study was conducted as part of the Priority 2030 program.

For citation: Salukhov VV, Gavrilov EK, Varavin NA, Kapustin SI, Bardakova DA. The role of hereditary thrombophilia in the development of venous thrombosis in combat trauma. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(16):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-055>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоземболию легочных артерий (ТЭЛА), остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [1].

Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО) относятся к числу полигенных и многофакторных патологий со сложным генезом, связанным как с ген-генными взаимодействиями, так и с взаимодействием генотипа с внешней средой [2]. Этиология венозного тромбоземболизма 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].

Открытие в 90-х годах XX в. первых маркеров наследственной предрасположенности к венозному тромбозу – дефицита естественных антикоагулянтов и мутаций в генах, кодирующих коагуляционные факторы II и V, положило начало широкому изучению полиморфизма генов, причастных к тромбогенезу. Неоспоримую роль в предрасположенности к ВТЭО, в т. ч. у лиц молодого возраста, играют мутации в генах факторов свертывания крови II (G20210A) и V (G1691A, FV Leiden). Результаты ряда исследований продемонстрировали увеличение риска ВТЭО при совместном наследовании FII G20210A

и FV Leiden, а также при дополнительном воздействии внешних факторов [2–8].

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 [3].

В настоящее время общепризнанной в генезе ВТЭ считается значимость генетически обусловленных вариантов тромбофилии. Речь при этом прежде всего ведется об этиологических факторах ТГВ, а причины развития ТЭЛА остаются недостаточно освещенными. При анализе данных литературы о частоте выявления протромботического генотипа у больных с ТЭЛА обнаруживается значительный разброс этого показателя – от 8 до 96,3% [5]. Также неоднозначными являются сведения о значении того или иного варианта тромбофилии в развитии ТГВ и ТЭЛА [6].

Исследование влияния различных врожденных и приобретенных тромбофилий на возникновение и особенно течения тромботического процесса, поиск эффективных способов нивелирования патологического тромбообразования необходимы не только для улучшения

качества жизни пациентов, но и для снижения затрат на лечение [3].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое обсервационное проспективное исследование, получившее название «Оптимизация Подходов к антикоагулянтной теРАпии для профилактики и лечения Венозных тромбоэмболических осложнений у рАненых (шифр: ОПРАВА) [9–11], включены мужчины ($n = 81$) молодого возраста (средний возраст составил $36,0 \pm 8,5$ года), получившие боевое ранение и проходившие лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с июня 2022 по март 2023 г. Минно-взрывные и осколочные ранения получили 67 обследуемых (82,7 %), пулевые – 14 (17,3 %). Все раненые были отнесены к группе высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и имели 3–4 фактора риска их развития. Обследуемые были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 40 пострадавших (49,4 %), у которых во время лечения был диагностирован венозный тромбоз, в контрольную – 41 пациент без признаков тромбоза (50,6%). Оценка состояния венозной системы раненых и визуализация тромбов проводилась при помощи ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) на аппаратах экспертного класса с использованием линейных датчиков частотой от 5 до 12 МГц в положении лежа пациентов по принятым методикам [1]. УЗДС проводилось в 1-е сут. поступления в стационар и каждые 7–10 дней в последующем. При выявлении венозного тромба УЗДС проводилось 1 раз в 2–3 дня. Изучение аллельного полиморфизма генов, связанных с процессом образования тромбов, осуществляли на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови (амплификатор детектирующий ДТпрайм X, ООО «НПО «ДНК-Технология», Россия). Исследован аллельный полиморфизм генов, условно разделенных на 2 группы: 1) гены, кодирующие компоненты плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза: факторы I, II, V, VII, XIII свертывания крови, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1; интегрины GpIIb и GpIa (ITGA2) – тромбоцитарные рецепторы фибриногена и коллагена; 2) гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции: метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR), редуктаза метионинсинтазы (MTRR). Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие распределения генотипов распределению Харди – Вайнберга оценивали с помощью точного критерия Фишера. Для оценки величины относительного риска использовали критерий отношения шансов OR с 95%-ным доверительным интервалом. Статистическая значимость различий устанавливалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До ранения у обследованных военнослужащих не наблюдалось заболеваний сосудов, тромбоэмболических осложнений, обследования на предмет наличия тромбофилий не проводились. При сборе анамнеза получить точные данные о наличии заболеваний у их родственников не представлялось возможным из-за тяжести состояния или низкой информированности.

Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность (наличие хотя бы одного «аллеля риска» было выявлено у 79 военнослужащих – 97,5%), не удалось установить взаимосвязи полиморфизма какого-либо из изученных генов с риском развития венозных тромбозов в исследуемой группе раненых. Тем не менее отмечались тенденции в различии частот встречаемости следующих генотипов: ITGA2 807C/C [OR = 0,5; $p = 0,2$], F7 10976 G/G [OR = 0,4; $p = 0,14$], F7 10976 G/A [OR = 2,7; $p = 0,19$], MTHFR 677 C/T [OR = 2,0; $p = 0,17$], MTRR 66 G/G [OR = 2,3; $p = 0,1$] (табл.).

При оценке распространенности сочетаний различных вариантов генов MTHFR и MTRR установлено, что одновременное носительство генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в исследуемой популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска развития ВТЭО в 8,5 раза [OR = 8,5; $p = 0,029$].

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день является доказанным клиническое значение в развитии венозных тромбозов таких наследственных тромбофилий, как мутации G20210A в гене протромбина и G1691A в гене фактора V (Лейденская мутация) [1–4]. Вклад других врожденных тромбофилий в этиологию ОВТ до настоящего момента неясен, данные литературы противоречивы [4].

На основании обследования 68 пациентов в Приморском крае, перенесших ТЭЛА, М.Ф. Кинякин и соавт. [11] заключили, что повышенный риск ВТЭО связан в первую очередь с полиморфизмом генов фолатного цикла (97,1% наблюдений), нарушениями в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (88,2% наблюдений), а в половине (55,9%) случаев регистрируется генетически обусловленная склонность к гиперагрегации тромбоцитов. В исследовании А.В. Варданян и соавт. [12], включающем 60 пациентов с идиопатическим ТГВ, наблюдали сочетания неблагоприятных вариантов различных генов, среди которых в 42 (70%) случаях встречались комбинации с полиморфизмом гена PAI-1 (-675 4G/5G), а в 37 (61,7%) – с полиморфизмом гена MTHFR (677 C/T). Однако и в контрольной группе, в которую входили 15 пациентов без признаков ТГВ, также преобладали случаи с полиморфизмами в генах PAI-1: -675 (40%) и MTHFR: 677 (33,3%). В исследовании Е.В. Мясенко и соавт. [13] у 149 пациентов, перенесших острую ТЭЛА, преобладали протромботические генотипы, связанные с полиморфизмами: 4G/5G в гене PAI-1: -675 (79,2%), C > T в гене MTHFR: 677 (55%), G > A в гене FGB: -455 (45%). При обследовании

● **Таблица.** Распределение генотипов исследованных генов у раненых

● **Table.** Distribution of genotypes of the studied genes in the wounded

Ген, полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95% CI)	P
		Тромбоз (+) (n = 40)	Тромбоз (-) (n = 41)		
FI-B, -455 G/A	GG GA AA	67,5 30,0 2,5	53,6 36,6 9,8	-	-
FII, 20210 G/A	GG GA AA	95,0 5,0 0,0	97,6 2,4 0,0	-	-
FV, 1691 G/A	GG GA AA	97,5 2,5 0	95,1 4 0	-	-
FXIII-A, 163 G/T (Val34Leu)	GG GT TT	52,5 37,5 10	61 31,7 7,3	-	-
PAI-1, -675 4G/5G	4G/4G 4G/5G 5G/5G	35 47,5 17,5	34,1 43,9 22	-	-
GpIIIa, 1565 T/C	TT TC CC	82,5 17,5 0	70,7 26,9 2,4	-	-
ITGA2: 807 C > T	C/C C/T T/T	20 55 25	34,2 46,3 19,5	0,5 (0,2–1,3)	0,2
F7: 10976 G > A	G/G G/A A/A	77,5 17,5 5	90,3 7,3 2,4	0,4 (0,1–1,3) 2,7 (0,6–11,2)	0,14 0,19
MTHFR: 677 C > T	C/C C/T T/T	50 45 5	63,4 29,3 7,3	2,0 (0,8–4,9)	0,17
MTHFR: 1298 A > C	A/A A/C C/C	60 27,5 12,5	53,7 39 7,3	-	-
MTR: 2756 A > G	A/A A/G G/G	65 32,5 2,5	58,5 34,2 7,3	-	-
MTRR: 66 A > G	A/A A/G G/G	12,5 45 42,5	21,9 53,7 24,4	2,3 (0,9–5,9)	0,1

Примечание: жирным цветом выделены «аллели риска».

79 пациентов с идиопатическим ОБТ и 27 пациентов из контрольной группы Е.К. Гаврилов и соавт. [4] пришли к выводу, что в этиологии данного заболевания большое значение имеют наследственные тромбофилии, при этом мутациями в генах *F2*: 20210 и *F5*: 1691 могут быть объяснены случаи возникновения заболевания не более чем у четверти таких пациентов, а в остальных случаях, возможно, имеют значение различные сочетания указанных мутаций и полиморфизмов в генах *FGB*: -455, *ITGA2*: 807, *ITGB3*: 1565, *PLAT*, *PAI-1*: -675, *MTHFR*: 677, *MTRR*: 66.

В проспективном исследовании А.С. Петрикова и соавт. [14] на 334 пациентах было установлено, что носительство генотипа «-455 GA» гена *FGB* ассоциировано с риском развития ВТЭО в 2,7 раза [OR = 2,0; p = 0,002], а генотипа -455 AA – в 21,4 раза [OR = 21,4; p = 0,002].

Генотип «20210 GA» гена *FII* связан с увеличением риска развития ВТЭО в 2,6 раза [OR = 2,6; p = 0,035]. Носительство генотипа «1691 GA» фактора V ассоциировано с риском развития ВТЭО в 9 раз [OR = 9,0; p < 0,001]. Генотип «-675 5G4G» гена *PAI-1* связан с увеличением риска развития ВТЭО в 2,5 раза [OR = 2,5; p = 0,035], а генотипа -675 4G4G – в 3,2 раза [OR = 3,2; p = 0,0001]. Носительство генотипа «1565 TC» гена *GpIIIa* ассоциировано с риском развития ВТЭО в 2,5 раза [OR = 2,5; p = 0,002]. Генотип «677 CT» гена *MTHFR* связан с увеличением риска развития ВТЭО в 1,8 раза [OR = 1,8; p = 0,004].

Нами обнаружено одно проведенное исследование, в котором изучалась роль полиморфизма генов в генезе ВТЭО у раненых. Так, в исследовании К.Н. Николаева и соавт. [3], включающем 46 раненых (13 – группа исследования, 33 – группа контроля), 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».

Выявленное нами достоверное влияние сочетания генотипов «MTHFR 677CT» и «MTRR 66GG» на риск тромбозов у раненых предрасполагает к гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Ранее было показано, что носительство мутаций одного гена фолатного цикла у больных с тромбозом вен нижних конечностей приводит к увеличению содержания ГЦ на 27,6%, мутаций двух генов фолатного цикла – на 43,7%, а мутаций трех генов фолатного цикла – на 33,7% по сравнению со здоровыми лицами [15–17]. В исследовании А.М. Иванова и соавт. [18] выявлено, что у лиц гомозиготных по SNP MTHFR 677 C > T, (rs 1801133) отмечается увеличение среднего содержания гомоцистеина на 27,6% по сравнению с гомозиготами по нейтральному аллелю. Установлено, что между степенью повышения С-реактивного белка и содержанием ГЦ в сыворотке крови у больных с ВТЭО имеется прямая корреляционная связь [19]. Неблагоприятное влияние генотипов 66AG и 66GG гена *MTRR* 66 в виде повышения риска ТЭЛА было показано Н.А. Кармадоновой и соавт. [20]. Таким образом, можно сделать предположение о неблагоприятном влиянии гипергомоцистеинемии на развитие венозных тромбозных осложнений у раненых.

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 [1]. Вопрос профилактики тромботических осложнений у раненых с врожденными тромбофилиями находится в стадии разработки и до настоящего времени не решен [3].

Многие клиницисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Действительно, мутация фактора V Лейден

необязательно проявляется тромбинемией и/или повышением уровня D-димеров, равно как полиморфизм генов, участвующих в обмене метионина, – гипергомоцистеинемией, а гомозигота по аллелю -675 4G гена *PAI-1* – повышением активности этого ингибитора и угнетением фибринолитических реакций. Можно ожидать высокой вероятности этих событий, но когда и в какой мере – не поддается прогнозу. В связи с этим существует точка зрения, что тромбоз является многофакторным (комплексным) заболеванием, которое проявляется, когда человек с идентифицированной тромбофилией подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с болезнью или обусловленных внешней средой [6].

В нашем случае получение боевой травмы стоит рассмотреть фактором, способным вызывать тромботические изменения у генетически предрасположенных лиц.

Ограничения исследования. К ограничениям настоящего исследования следует отнести относительно небольшое

число пациентов, а также отсутствие анализа внешних факторов и других маркеров наследственной тромбофилии, причастных к гиперкоагуляционным состояниям.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность протромботических вариантов изученных генов (полиморфизмы генов были выявлены у 79 военнослужащих (97,5%)), не удалось установить взаимосвязи рассматриваемых полиморфизмов генов с риском развития венозных тромбозов в обследованной группе раненых. В то же время выявлено, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG», возможно, увеличивает риск тромбозов в 8,5 раза. 

Поступила / Received 08.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2023

Принята в печать / Accepted 04.09.2023

Список литературы / References

- Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ, Андрияшкин АВ, Андрияшкин ВВ, Арутюнов ГП и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–52. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
- Чечулова АВ, Капустин СИ, Сорока ВВ, Солдатенков ВЕ, Каргин ВД, Папаян ЛП и др. Оценка ген-генных взаимодействий ряда факторов плазменного звена гемостаза у пациентов с ранним дебютом венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2021;15(1):50–56. <https://doi.org/10.17116/flebo20211501150>.
- Чечулова АВ, Капустин СИ, Сорока ВВ, Солдатенков ВЕ, Каргин ВД, Папаян ЛП et al. Gene-Gene Interactions Between Some Plasma Hemostasis Factors in Patients with Early Venous Thromboembolism. *Флебология*. 2021;15(1):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20211501150>.
- Николаев КН, Капустин СИ, Зубрицкий ВФ, Колтович АП, Варданян АВ, Ивченко ДР. Значение диагностики наследственных тромбофилий при боевой огнестрельной травме. *Политравма*. 2017;2(2):42–64. Режим доступа: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/26>.
- Николаев КН, Капустин СИ, Зубрицкий ВФ, Колтович АП, Варданян АВ, Ивченко ДР. The significance of diagnosis of hereditary thrombophilia in combat gunshot injury. *Polytrauma*. 2017;2(2):42–64. (In Russ.) Available at: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/26>.
- Гаврилов ЕК, Хубулава ГТ, Поляков АС, Болотоков ХЛ. Возможное значение наследственных тромбофилий в возникновении и осложненном течении идиопатических острых венозных тромбозов нижних конечностей. *Флебология*. 2020;14(2):83–88. <https://doi.org/10.17116/flebo20201402183>.
- Гаврилов ЕК, Хубулава ГТ, Поляков АС, Болотоков ХЛ. Possible Role of Thrombophilia in Development and Complicated Course of Idiopathic Acute Venous Thrombosis of the Lower Extremities. *Флебология*. 2020;14(2):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20201402183>.
- Мяленко ЕВ, Яблонский ПК, Веселкин НП. Генетически опосредованные факторы риска тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (обзор литературы и собственные данные). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2012;1(1):75–80. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17671929>.
- Мяленко ЕВ, Яблонский ПК, Веселкин НП. Genetically mediated risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism (literature review and proprietary data). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2012;1(1):75–80. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17671929>.
- Момот АП. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36–48. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
- Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
- Bawazir WM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Susceptibility of ABO Blood Groups to Venous Thromboembolism in Individuals with Factor V Leiden. *Diagnostics*. 2022;12(8):1–13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081936>.
- Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G2010A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2022;23247096211058486. <https://doi.org/10.1177/23247096211058486>.
- Варавин НА, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Колодязная ВА. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых. *Медицинский совет*. 2023;17(13):305–311. <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.
- Варавин НА, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Колодязная ВА. Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):305–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.
- Варавин НА, Салухов ВВ, Гаврилов ЕК. Венозные тромбозы и тромбоэмболии у раненых: Дизайн проспективного исследования «ОПРАВА». *Медицинский вестник МБД*. 2023;4(4):43–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54213856>.
- Варавин НА, Салухов ВВ, Гаврилов ЕК. Venous thromboembolic disorders the wounded: design of the prospective study “OPRAVA”. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2023;4(4):43–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54213856>.
- Кинякин МФ, Наумова ИВ, Буякова ЕД, Булашева АВ, Рожнова ЕА, Кураспедиани ОВ. Генетический полиморфизм тромбофилии у пациентов с тромбозом легочной артерии в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;4(7):79–81. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/752/708>.
- Кинякин МФ, Наумова ИВ, Буякова ЕД, Булашева АВ, Рожнова ЕА, Кураспедиани ОВ. Genetic polymorphism of thrombophilia in patients with pulmonary artery thromboembolism in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2013;4(7):79–81. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/752/708>.
- Варданян АВ, Баданян АЛ, Мумладзе РБ, Патрушев ЛИ, Дolidze ДД. Использование ДНК-диагностики в лечебной тактике ведения больных с тромбозом глубоких вен. *Анналы хирургии*. 2014;3(12):12–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21956548>.
- Vardanyan AV, Badanyan AL, Mumladze RB, Patrushev LI, Dolidze DD. The use of DNA diagnostics in medical management of patients with deep vein thrombosis. *Annals of Surgery (Russian Journal)*. 2014;3(12):12–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21956548>.
- Мяленко ЕВ, Чурилов ЛП. Клинико-патологическая характеристика гемостаза и его наследственных основ при тромбоэмболии легочной артерии. *Клиническая патофизиология*. 2016;4(4):40–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28846581&ysclid=lm24tzpcjl505871296>.
- Мяленко ЕВ, Чурилов ЛП. Clinical and pathophysiological characteristics of hemostasis and its hereditary bases in pulmonary thromboembolism. *Clinical Pathophysiology*. 2016;4(4):40–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28846581&ysclid=lm24tzpcjl505871296>.
- Петриков АС, Шойхет ЯН, Бельих ВИ. Влияние генетических факторов на развитие венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2016;5(3):327. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26902904>.
- Petrikov AS, Shoiokhet YaN, Belykh VI. Influence of genetic factors on the development of venous thromboembolic complications. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2016;5(3):327. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26902904>.

15. Петриков АС, Шойхет ЯН, Белых ВИ, Котовщицова ЕФ, Дронов СВ, Костюченко ГИ. Молекулярно-генетические основы развития гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбозами осложненными. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;(2):44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26027060>.
Petrikov AS, Shoikhet YaN, Belykh VI, Kotoshchikova EF, Dronov SV, Kostyuchenko GI. Molecular and genetic basis of hyperhomocysteinemia development at patients with venous thromboembolic episodes. *Medicine and Education in Siberia*. 2013;(2):44. (In Russ.) Available at: www.elibrary.ru/item.asp?id=26027060.
16. Гущина НН. Генетические маркеры тромбофилии. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2017;(2):26–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29661021&ysclid=lm260fqgx1838686781>.
Gushchina NN. Genetic markers of thrombophilia. *Medical-Social Problems of Disability*. 2017;(2):26–29. (In Russ.) Available at: www.elibrary.ru/item.asp?id=29661021&ysclid=lm260fqgx1838686781.
17. Кулютина ЕР, Татарченко ИП, Левашова ОА, Денисова АГ, Дружинина ТА. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(2):82–87. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/journal/tom-62-%E2%84%96-2-2017>.
Kulyutina ER, Tatarchenko IP, Levashova OA, Denisova AG, Drujinina TA. The interrelationship of indices of homocysteine and genetic polymorphisms conditioning disorders of folates metabolism in healthy population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017;62(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/journal/tom-62-%E2%84%96-2-2017>.
18. Иванов АМ, Гильманов АЖ, Малютин НН, Ховаева ЯБ, Ненасева ОЮ, Элькин ГИ, Соснин ДЮ. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. *Анализ риска здоровья*. 2020;(4):137–146. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.16>.
Ivanov AM, Gil'manov AZh, Malyutina NN, Khovaeva YaB, Nenasheva OYu, El'kin GI, Sosnin DYU. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*. 2020;(4):137–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.16>.
19. Белых ВИ, Петриков АС, Волкова ЕС, Беспалова ОВ, Гречкина ЕВ, Богук ГН и др. Взаимосвязь гомоцистеина и белков острой фазы у больных с венозными тромбозами осложненными. *Scientist*. 2022;21(3):22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49174045>.
Belykh VI, Petrikov AS, Volkova ES, Besspalova OV, Grechkina EV, Boguk GN et al. The relationship of homocysteine and acute phase proteins in patients with venous thromboembolic complications. *Scientist*. 2022;21(3):22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49174045>.
20. Кармадонова НА, Шилова АН, Субботовская АИ. Частота встречаемости генов фолатного цикла у больных с тромбозом легочной артерии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;59(3):39–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=lm24ohte57589920384&id=21851714>.
Karmadonova NA, Shilova AN, Subbotovskaya AI. Frequency in genes polymorphism of folate cycle in patients with pulmonary thromboembolism. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2014;59(3):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=lm24ohte57589920384&id=21851714>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов
 Написание текста – Н.А. Варавин, С.И. Капустин
 Сбор и обработка материала – Н.А. Варавин, Д.А. Бардакова
 Обзор литературы – Н.А. Варавин, Д.А. Бардакова
 Анализ материала – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов
 Статистическая обработка – Н.А. Варавин, С.И. Капустин
 Редактирование – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов, С.И. Капустин
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgenii K. Gavrilo
 Text development – Nikita A. Varavin, Sergey I. Kapustin
 Collection and processing of material – Nikita A. Varavin, Diana A. Bardakova
 Literature review – Nikita A. Varavin, Diana A. Bardakova
 Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Sergey I. Kapustin
 Statistical processing – Nikita A. Varavin, Sergey I. Kapustin
 Editing – Vladimir V. Salukhov, Evgenii K. Gavrilo, Sergey I. Kapustin
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgenii K. Gavrilo

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru
Гаврилов Евгений Константинович, д.м.н., преподаватель 1-й кафедры хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4117-7360; gavrilov_evgeny@mail.ru
Варавин Никита Алексеевич, врач-кардиолог 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4335-8154; nikvaravin91@mail.ru
Капустин Сергей Игоревич, д.б.н., биолог вирусологического центра, Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, ул. Лобачевского, д. 42; kapustin.sergey@mail.ru
Бардакова Диана Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 2369-4520; diabats@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru
Evgenii K. Gavrilo, Dr. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Surgery), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; gavrilov_evgeny@mail.ru
Nikita A. Varavin, Cardiologist of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikvaravin91@mail.ru
Sergey I. Kapustin, Dr. Sci. (Biol.), Biologist of the Virological Center, City Clinical Hospital No. 31 named after academician G.M. Savelieva; 42, Lobachevsky St., St Petersburg, 119415, Russia; kapustin.sergey@mail.ru
Diana A. Bardakova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Center for Clinical Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; diabats@mail.ru