

© М. С. ДЖАБАЕВА, 2009

УДК 616-005.1-08+616.14-005.7

## Генетически обусловленные нарушения гемостаза и их связь с развитием венозных тромбозов

*М. С. Джабаева\**

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)  
РАМН, Москва

Венозный тромбоз – чрезвычайно распространенное заболевание, чреватое весьма неблагоприятными последствиями. В условиях острого тромбоза, а затем и посттромбофлебитической болезни в системе нижней полой вены происходят органические и функциональные изменения. Как острые, так и хронические, они часто приводят к грозным осложнениям и в значительной степени затрудняют жизнедеятельность и социальную адаптацию пациентов. Среди всех тромботических поражений в бассейне нижней полой вены 20–40% случаев приходится на осложнения течения варикозной болезни [4]. Большая часть клинических эпизодов венозного тромбоза остается нераспознанной из-за минимальной выраженности или отсутствия соответствующих симптомов. Документально подтвердить склонность к тромбозам позволяет обнаружение увеличенного содержания в крови маркеров активации коагуляционного (тромбинемии) или сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. С помощью выявления наследственных тромбофилий уточняются причины склонности к рецидивирующим тромбозам, что позволяет обеспечивать отбор больных в группы риска развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и контроля за эффективностью антитромботической терапии [5].

Маркеры активации системы гемостаза выявляются и у здоровых людей, особенно пожилого возраста, а также при беремен-

ности, приеме гормональных контрацептивов и ряда других лекарственных препаратов, при курении, стрессовых реакциях, но уровень их наиболее значимо возрастает при предрасположенности к тромбообразованию или в случае уже состоявшегося тромбоза [3]. Недостаток любого из факторов антисвертывающей системы или активаторов фибринолиза создает условия для тромбообразования.

З. С. Баркаган и А. П. Момот относят к тромбофилиям все нарушения гемостаза, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемореологии, и выделяют большое число первичных (генетически детерминированных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу [1]. Наиболее полная классификация включает: гемореологические формы; формы, обусловленные нарушениями тромбоцитарного гемостаза; формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S, антитромбина III, TFPI; формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови – аномалией фактора Va и резистентностью его к активированному протеину С, аномалией фактора II,

\* E-mail: malikula@yandex.ru

тромбогенными дисфибриногенемиями; формы, связанные с нарушениями фибринолиза – дефицитом или аномалией тканевого активатора плазминогена (ТПА) и самого плазминогена, избытком их ингибиторов; формы, связанные с повышением активности и недостаточной инактивацией фактора VII; аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы, в том числе так называемый антифосфолипидный синдром; паранеопластические формы (синдром Труссо и др.); метаболические формы (диабетические ангиопатии, гиперлипидемические формы, тромбофилия при гипергомоцистеинемии и др.); ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы – при приеме гормональных контрацептивов, гепариновой тромбоцитопении, фибринолитической терапии, при лечении L-аспарагиназой [2]. Британский комитет по гематологическим стандартам в 1990 г. разделил наследственные нарушения свертывания, при которых реально существует повышенная тенденция к тромбозу (дефицит антитромбина III (1965 г.), протеина S (1984 г.) и C (1987 г.), Лейденская мутация (1993 г.)), и нарушения, которые только предположительно связаны с тромбофилией (дефицит плазминогена, активатора плазминогена, кофактора гепарина II, избыток ингибитора фибринолиза, дисфибриногенемия, гомоцистеинемия) [38].

С развитием генных технологий большое внимание стали уделять изучению генетических дефектов различных факторов свертывания крови. Изначально тестирование генетической предрасположенности выполнялось пациентам с семейным анамнезом венозного тромбоза, женщинам, беременность которых по необъяснимым причинам заканчивается выкидышами, и пациентам с индивидуальным или наследственным анамнезом инфаркта миокарда и инсульта [7, 14].

Наибольшее распространение имеет так называемая Лейденская мутация (фактора V). Из-за нарушения в нуклео-

тидной цепи произошла замена аргинина в положении 506 на глутамин [10,33]. Это привело к возникновению дефектного фактора, который является стойким к протеолитическому воздействию активированного протеина C. У гетерозиготных носителей риск развития тромбоза глубоких вен в 7 раз выше, чем в обычной популяции, а у гомозиготных – в 80 раз выше [43, 49].

Второй по частоте является мутация в гене протромбина, проявляющаяся в замене гуанина на аденин в нуклеotide 20210 гена, кодирующего протромбин, неактивный предшественник тромбина – конечный продукт коагуляционного каскада [36, 40]. Важность этой перестановки до сих пор не ясна, но несколько исследователей сообщили о том, что у гетерозиготных носителей на 30% выше уровни протромбина плазмы, а риск тромбоза глубоких вен от 3 до 6 раз больше, чем в обычной популяции [44]. Сочетание мутации фактора Лейдена и протромбина G20210A имеет повышенный риск рецидива флеботромбоза [25]. С практической точки зрения это важно для выбора продолжительности лечения. Так, при изолированной мутации фактора Лейдена необходимости в длительном приеме оральных антикоагулянтов нет, в отличие от комбинированной формы мутации, с оговоркой авторов на то, что их данные требуют подтверждения при проспективном исследовании [23]. По данным Н. Б. Салтыковой и В. Д. Каргина, выявлено наличие мутации фактора Лейдена и в группе пациентов с венозным тромбозом, и в контрольной группе здоровых людей – в 22 и 3,2% случаев соответственно, мутации в гене протромбина G20210A – 5,3 и 2,2%; МТГФР C677T – 35,8 и 36,6% соответственно [6].

S. Humphries и соавт. в начале 90-х гг. первыми начали изучение генетических механизмов регуляции уровня фибриногена. Они выявили ряд мутаций, приводящих к дисфибриногенемии вследствие серьезных структурных изменений молекулы

фибриногена. Однако эти дефекты обнаруживаются довольно редко, их диагностика вряд ли является целесообразной при скрининговом анализе наследственных тромбофилий. Гомозиготное состояние по аллелю «-455A» обнаруживается у 5–10% лиц европеоидной расы и ассоциировано с наиболее высокими показателями как базального, так и индуцированного уровней фибриногена. При гетерозиготном носительстве этого варианта концентрации фактора I имеют промежуточные значения. Основная часть исследований посвящена изучению роли этого полиморфизма в предрасположенности и развитии артериального тромбоза.

Снижение активности фибринолитической системы является характерным признаком большинства тромботических осложнений. Наиболее серьезным наследственным дефектом фибринолитической системы служит дефект пламиногена, приводящий к снижению либо отсутствию способности образования активной его формы — пламина. Однако диспламиногенемия встречается редко, и ее скрининг с помощью молекулярных методов не оправдан. Наиболее же частой причиной уменьшения фибринолитического потенциала является недостаточно эффективная конвертация пламиногена в пламин, обусловленная снижением активности тканевого или урокиназного активаторов пламиногена. Последнее может быть связано как с наследственными факторами, так и с различными приобретенными состояниями, а чаще всего обусловлено взаимодействием этих двух составляющих.

В последнее время большое внимание уделяется роли ингибитора активатора пламиногена I тип (PAI-1) в снижении фибринолитического потенциала у больных с тромбозами. Показано, что повышение уровня PAI-1 не только часто наблюдается при тромбозах, но также имеет в ряде случаев прогностическое значение. PAI-1 относится к семейству «серпинов»,

и его основной функцией является быстрая инактивация тканевого активатора пламиногена (t-PA). S. Dawson и P. Eriksson обнаружили несколько полиморфизмов гена 4G/5G в 675 положении от стартовой точки промотора [19, 26]. В результате делеции/инсерции гуанин образует повтор из 4 или 5 оснований, и, соответственно, возможны три варианта сочетания аллелей — 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G, причем первый считается «диким».

В последние годы в ряде исследований было высказано предположение о возможной причинно-следственной связи между особенностями полиморфизма гена PAI-1 и проявлениями тромбофилии. В частности, среди лиц, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, выше процент индивидов — гомозигот 4G/4G. В крупных популяционных исследованиях было показано, что носительство 4G-аллеля ассоциируется с риском возникновения инфаркта миокарда. Появились отдельные сообщения о том, что подобная картина имеет место и при тромбозах глубоких вен. Одной из возможных причин предрасположенности к гиперкоагуляции у индивидов — носителей данного генотипа является повышение у них уровня PAI-1 на 25–30%. Точный механизм повышения уровня PAI-1 не известен.

Протеины C и S участвуют в ингибировании активных факторов V и VIII и таким образом контролируют выработку тромбина. Снижение активности протеина C и S ведет к ухудшению нейтрализации тромбина, уменьшению контроля за образованием тромбина и увеличению склонности к возникновению венозных тромбозов [39, 46].

У большинства пациентов с венозным тромбозом имеются не только генетические, но и приобретенные аномалии коагуляционной и/или фибринолитической системы, в добавление к хорошо распознающимся факторам риска, таким как иммобилизация и хирургическое вмешательство [42]. Существует повышенная

вероятность взаимосвязи между факторами VIII, IX, XI и тромбозом вен даже тогда, когда их уровни находятся в пределах нормы [45]. По результатам проспективного исследования А. Mansilha, F. Araujo, молодые пациенты с тромбозом глубоких вен с гетерозиготным носительством мутации в гене протромбина или фактора V, гомозиготным носительством метилентетрагидрофолатредуктазы или PAI-1 4G/5G полиморфизмом не относятся к группе высокого риска по дальнейшим венозным тромботическим осложнениям по сравнению с пациентами без тромбофилического состояния [34].

В последнее десятилетие все больший интерес вызывает обнаружение взаимосвязи между частотой тромбообразования и уровнем гомоцистеина крови. P. Harpel, X. Zhang, W. Borth провели обзор последних исследований, указав на то, что гомоцистеин угнетает несколько антикоагулянтных механизмов, опосредующих участие эндотелия в патологическом процессе, в результате чего умеренно повышенные уровни гомоцистеина могут привести не только к артериальным тромбозам и атеросклерозу, но и к венозному тромбозу [28]. Связь умеренной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с тромбозом вен продемонстрировали С. Falcon и соавт. в 1994 г., при этом врожденные причины тромбофилии были исключены [27]. У всех пациентов, кроме одного, были также исключены приобретенные причины (дефицит фолата и витамина B<sub>12</sub>). После проведения пероральной нагрузки метионином выявлено большее число больных с аномальным метаболизмом общего гомоцистеина, чем при прямом измерении его уровня в сыворотке крови натощак.

В 1995 г. L. Kluijtmа и соавт. опубликовали данные о связи между ГГЦ и венозным тромбозом у больных с анамнезом рецидивирующего тромбоза вен. Это исследование показало одинаковые диагностические возможности определения ГЦ натощак и после проведения нагрузки ме-

тионином [30]. Однако результаты этих двух методов не всегда совпадали: у некоторых больных было выявлено аномальное содержание ГЦ после нагрузки метионином, а уровень общего ГЦ был нормальным, а у некоторых — наоборот [16]. Таким образом, комбинация двух тестов позволила идентифицировать большее число больных с нарушениями обмена общего ГЦ, чем каждый из тестов по отдельности. Позже высокая распространенность ГГЦ была обнаружена у больных с первыми проявлениями тромбоза глубоких вен нижних конечностей [22]. Подобное состояние может быть следствием как генетических нарушений, так и внешних условий (дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты, почечной дисфункции, курения, пожилого возраста) [15, 18].

Нарушение коагуляции в условиях ГГЦ наблюдали и при клинических исследованиях R. Marcucci и соавт. в 2000 г.: при обследовании 119 пациентов с ИБС они обнаружили, что у больных содержание комплекса тромбин-анти тромбин было выше, чем в контрольной группе. Уровень общего ГЦ выраженно положительно коррелировал с уровнем тромбопластина и комплексом тромбин-анти тромбин [35]. Увеличение концентрации ГЦ в плазме крови повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. За счет понижения активности анти тромбина III, уменьшения продукции эндогенного гепарина под влиянием ГГЦ увеличивается активность тромбина. Угнетение синтеза тромбомодулина вызывает ингибицию тромбомодулин-зависимой активации протеинов С и S, обладающих антикоагулянтной активностью. ГГЦ повышает активность V и XII факторов свертывания крови. В условиях повышенных концентраций гомоцистеина снижается связывание аннексина двухтканевого активатора плазминогена рецепторами эндотелиальных клеток. Перечисленные изменения способствуют тромбообразованию [32].

К настоящему времени описано 9 различных мутаций МТГФР. Мутация С677Т наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается в различных популяциях США и Европы: при гомозиготном носительстве — у 10–20% населения, при гетерозиготном — у 40–60%. Данная мутация обуславливает дефект витамина В<sub>12</sub>-зависимого реметилирования ГЦ в метионин [8]. У пациентов с генотипом Т/Т уровень ГЦ в крови на 25% выше, чем у лиц с С/С-генотипом [48]. Ф. Саррусио и соавт. получили данные о том, что уровень гомоцистеинемии выше у лиц с Т/Т-генотипом по сравнению с С/С-генотипом, а также об этнических различиях уровня гомоцистеина [13]. Важные данные опубликованы А. Рейес-Энжел, доказавшим, что у лиц, имеющих Т/Т-генотип гена МТГФР, отмечаются не только высокий уровень гомоцистеина, но и повышение активности ренина плазмы, что в какой-то степени может объяснить взаимосвязь повышения активности ренина в крови пациентов и высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [41]. Гомозиготная С677Т мутация гена МТГФР встречается у 4–14% населения [12]. Данные исследований, проведенных в нашей стране, позволяют предполагать, что приблизительно такое же распределение в носительстве мутации С677Т происходит и у жителей России [9].

Повышенное образование тромбина у многих индивидов возникает по причине врожденных дефектов антитромбина или антикоагулянта протеина С и у многих из них реализуется тромбозом без очевидных коагулологических аномалий. ГГЦ — важный фактор риска возникновения венозного тромбоза. Авторами сделано заключение, что перманентная активация системы свертывания пропорциональна наличию ГГЦ после прекращения антикоагулянтной терапии в целях лечения тромбоза. Более того, повторная тромбозпрофилактика принятыми дозами оральных антикоагулянтов может недостаточно подавлять активацию системы

гемостаза у больных с высоким уровнем гомоцистеина [31].

М. Den Heijer провел исследование с целью выяснить, связано ли влияние ГГЦ с другими хорошо известными факторами риска повышенного тромбообразования, такими как дефицит протеина S, протеина С или антитромбина, применением оральных контрацептивных препаратов. В работе было доказано, что ГГЦ — это независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен практически во всех возрастных группах, при этом женщины были более чувствительны к патологическим эффектам ГГЦ, чем мужчины. Это не может быть объяснено наличием факторов риска, специфичных для женщин, — беременностью, недавними родами или применением контрацептивных средств. ГГЦ была ассоциирована с высокой частотой тромбоза глубоких вен и при исключении из анализа пациентов с другими факторами риска — дефицитом антитромбина, протеинов С и S, а также с наличием мутации Лейдена [21]. В проспективном исследовании ряда медицинских центров выявлено, что риск рецидивирования венозной тромбоэмболии выше у пациентов с ГГЦ, чем у пациентов с нормальным уровнем общего гомоцистеина [17]. Повышение содержания гомоцистеина в крови происходит также при нарушении функции почек, при этом отмечается его положительная корреляция с концентрацией креатинина крови [11, 29, 37]. Несмотря на то что большинство опубликованных исследований подтверждает важную патогенетическую и клиническую значимость гипергомоцистеинемии, в литературе имеются сведения и об отсутствии роли гомоцистеина в патогенезе основных кардиологических синдромов, а также связи гомоцистеинемии с основными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии [24, 47].

До сих пор ведутся споры между исследователями по поводу категорий пациентов, которым необходим скрининг на тромбофилию. Естественно, что в случаях с семей-

ным анамнезом тромботических состояний этот вопрос возникает реже. Вместе с тем однократный клинический эпизод флеботромбоза без объяснимых причин для его развития заставляет ученых продолжать заниматься поиском этиологической предрасположенности. Отсутствие или наличие генетически обусловленных тромбофилий с определенной долей вероятности позволяет прогнозировать возможность рецидива для разных категорий пациентов. Учитывая большое количество факторов риска венозных тромбозов в медицинской практике, взаимодействие генетиков, хирургов, онкологов и гинекологов необходимо для уменьшения влияния этих факторов и улучшения профилактики флеботромбоза на фоне лечения основного заболевания. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с целью рафинирования показаний к исследованию генетических мутаций факторов свертывания крови и маркеров тромбообразования.

#### Л и т е р а т у р а

1. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. — М.: Медицина, 1980. — 366 с.
2. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — Изд. 2-е доп. — М.: Ньюдиамед-АО, 2001. — 296 с.
3. Баркаган, З. С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. — 2000. — № 6. — С. 61–65.
4. Кириенко, А. И. Консервативное лечение тромбозов поверхностных вен нижних конечностей / А. И. Кириенко, В. М. Кошкин // Медико-фарм. вестник. — 1996. — № 5. — С. 2–6.
5. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.
6. Салтыкова, Н. Б. Особенности клинических проявлений и принципы терапии больных врожденными тромбофилиями / Н. Б. Салтыкова, В. Д. Каргин // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — Т. XI, № 3 (Приложение). — С. 62–68.
7. Шевела, А. И. Генотипирование при венозных тромбозах: pro et contra / А. И. Шевела, В. А. Егоров, К. С. Севостьянова и др. // Флебология. — 2008. — Т. 2, № 2. — С. 19–24.
8. Шевченко, О. П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О. П. Шевченко, Г. А. Олещенко // Лаборатория. — 2002. — № 1. — С. 3–7.
9. Шмелева, В. М. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы как фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов / В. М. Шмелева, С. Н. Капустин, Н. Б. Салтыкова и др. // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2001. — № 1 (5). — С. 144–145.
10. Bertina, R. M. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / R. M. Bertina, B. P. Koeleman, T. Koster et al. // Nature. — 1994. — Vol. 369. — P. 64–67.
11. Booth, G. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events / G. Booth, E. Wang // CMAJ. — 2000. — Vol. 163, № 1. — P. 21–29.
12. Brophy, J. The epidemiology of acute myocardial infarction and ischemic heart disease in Canada: data from 1976 to 1991 / J. Brophy // Can. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 13. — P. 74–78.
13. Cappuccio, F. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England / F. Cappuccio, R. Bell, I. Perry et al. // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 164, № 1. — P. 95–102.
14. Carprini, J. A. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis / J. A. Carprini, S. Goldshteyn et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2005. — Vol. 30. — P. 550–555.
15. Castanon, M. M. Plasma homocysteine cutoff values for venous thrombosis / M. M. Castanon, A. M. Lauricella, L. Kordich et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Vol. 45, № 2. — P. 232–236.
16. Cattaneo, M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 81. — P. 165–176.
17. Cattaneo, M. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism / M. Cattaneo, M. L. Monzani, I. Martinelli et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 295.
18. Couturaud, F. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease / F. Couturaud, E. Oger, J. H. Abalain et al. // Respiration. — 2000. — Vol. 67, № 6. — P. 657–661.
19. Dawson, S. J. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression / S. J. Dawson, B. Wiman, A. Hamsten et al. // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268, № 15. — P. 10739–10745.
20. Den Heijer, M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a quantitative review / M. den Heijer, H. J. Blom, W. B. Gerrits et al. // Thromb. Haemost. — 1997. — Supplement. — P. 532.
21. Den Heijer, M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis / M. den Heijer, T. Koster, H. J. Blom et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 759–762.
22. Den Heijer, M. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? / M. den Heijer, H. J. Blom, W. B. Gerrits et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 882–885.

23. *De Stefano, V.* The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation / V. De Stefano, I. Martinelli, P. Mannuccio Mannucci et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 11. – P. 801–806.
24. *Ebbing, M.* Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B Vitamins after coronary angiography. A randomized controlled trial / M. Ebbing, Q. Bleie, P. Ueland et al. // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300, № 7. – P. 795–804.
25. *Eichinger, S.* The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene / S. Eichinger, E. Minar, M. Hirschl et al. // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81. – P. 14–17.
26. *Eriksson, P.* Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction / P. Eriksson, B. Kallin, F. van 't Hooft et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 1851–1855.
27. *Falcon, C. R.* High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis / C. R. Falcon, M. Cattaneo, D. Panzeri et al. // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1080–1083.
28. *Harpel, P. C.* Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis / P. C. Harpel, X. Zhang, W. Borth // *J. Nutr.* – 1996. – Vol. 126, № 4. – P. 1285–1289.
29. *Kark, J.* Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem / J. Kark, J. Selhub, B. Adler et al. // *Ann. Int. Med.* – 1999. – Vol. 131, № 5. – P. 321–330.
30. *Kluijtmans, L. A. J.* A common 844ins68 insertion variant in the cystathionine-b – synthase gene / L. A. J. Kluijtmans, G. H. J. Boers, F. J. M. Trijbels et al. // *Biochem. Mol. Med.* – 1997. – Vol. 62. – P. 23–25.
31. *Kyrle, P. A.* Levels of prothrombin fragment F1+2 in patients with hyperhomocysteinemia and a history of venous thromboembolism / P. A. Kyrle, A. Stumpf, M. Hirschl et al. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78, № 5. – P. 1327–1331.
32. *Loscalo, J.* The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia / J. Loscalo // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 1. – P. 5–7.
33. *Maessen-Visch, M. B.* The prevalence of factor V Leiden mutation in patients with leg ulcers and venous insufficiency / M. B. Maessen-Visch, K. Hamilyak, D. J. Tazelaar et al. // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135, № 1. – P. 41–44.
34. *Mansilha, A.* Genetic polymorphism and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study / A. Mansilha, F. Araujo et al. // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 30. – P. 545–549.
35. *Marcucci, R.* Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty / R. Marcucci, D. Prisco, T. Brunelli et al. // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 826–832.
36. *Markis, M.* Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia / M. Markis, F. E. Preston, N. J. Beauchamp et al. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78, № 3. – P. 990–992.
37. *Mayer, E.* Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 517–527.
38. *Millenson, M. M.* Pathogenesis of venous thromboembolism // *Disorders of Thrombosis*; eds M. M. Millenson, K. A. Bauer, R. Hull, G. F. Pineo. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. – P. 175–190.
39. *Minami, R.* Protein S deficiency in three patients with thrombosis / R. Minami, M. Urata, M. Kurihara et al. // *Rinsho Ketsueki.* – 2001. – Vol. 42, № 86. – P. 610–615.
40. *Poort, S. R.* 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 / S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – P. 3698–3703.
41. *Reyes-Engel, A.* Plasma homocysteine levels, C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma renin activity and cardiovascular risk / A. Reyes-Engel, M. Morel, F. Aranda et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 154
42. *Rosendaal, F. R.* High levels of factor VIII and venous thrombosis / F. R. Rosendaal // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 1–2.
43. *Rosendaal, F. R.* High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) / F. R. Rosendaal, T. Koster, J. P. Vandenbroucke et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 85. – P. 1504–1508.
44. *Rosendaal, F. R.* Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant / F. R. Rosendaal, C. J. Doggen, A. Zivelin et al. // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol. 79. – P. 706–708.
45. *Sam, R. C.* The association between raised coagulation factor levels and venous thromboembolism / R. C. Sam, M. Wong, D. J. Adam et al. // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 30. – P. 539–544.
46. *Tripodi, A.* Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia / A. Tripodi // *Mol. Diagn.* – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 181–186.
47. *Veerkamp, M.* Plasma homocysteine in subjects with familial combined hyperlipidemia / M. Veerkamp, J. de Graaf, M. den Heijer et al. // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 166, № 1. – P. 111–117.
48. *Wotherspoon, F.* Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus / F. Wotherspoon, D. Laight, K. Shaw et al. // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 334–340.
49. *Zoller, B.* Resistance to activated protein C as an additional risk factor in hereditary deficiency of protein S / B. Zoller, A. Bernsdorfer, G. de Frutos et al. // *Blood.* – 1995. – Vol. 12. – P. 3518–3523.

Поступила 19.11.2009