

Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий

С.А.Прибылов^{1,2}, Н.Н.Прибылова¹, О.С.Алфимова², Е.А.Шабанов¹, М.Ю.Кузичкина¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 305041, Курск, ул. К.Маркса, 3;

2 – Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области: 305007, Курск, ул. Сумская, 45а

Информация об авторах

Прибылов Сергей Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области; тел.: (4712) 35-32-86; e-mail: pribylov_serg@mail.ru

Прибылова Надежда Николаевна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Алфимова Оксана Сергеевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области; тел.: (951) 328-30-61; e-mail: vbfp@mail.ru

Шабанов Евгений Александрович — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 210-76-38; e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru

Кузичкина Мария Юрьевна — заочный аспирант кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Резюме

Рассмотрен клинический случай рецидивирующего тромбоза мелких ветвей легочной артерии у мужчины 48 лет с выявленной наследственной и приобретенной тромбофилией, ассоциированной с мутацией ингибитора активатора плазминогена (гетерозигота PAI-1 4G/5G), мутацией тромбоцитарного рецептора фибриногена (гетерозигота ITGB3 Leu33Pro), гипергомоцистеинемией, гиперхолестеринемией, подтвержденными лабораторным определением уровня гомоцистеина, холестерина крови, генетическим исследованием полиморфизма указанных генов. Комплексное обследование пациента с применением компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием позволило подтвердить диагноз тромбоз ветвей легочной артерии и выявить локализацию тромбов. Проведено консервативное лечение, клинически и рентгенологически достигнуто улучшение.

Ключевые слова: тромбоз в системе легочной артерии, тромбофилия, полиморфизм генов, ингибитор активатора плазминогена, тромбоцитарный рецептор фибриногена, гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Алфимова О.С., Шабанов Е.А., Кузичкина М.Ю. Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 423–426. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426

A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary artery thrombosis

Sergey A. Pribylov^{1,2}, Nadezhda N. Pribylova¹, Oksana S. Alfimova², Evgeniy A. Shabanov¹, Mariya Yu. Kuzichkina¹

1 – Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. K.Marksa 3, Kursk, 305041, Russia;

2 – Kursk Regional Teaching Hospital: ul. Sumskaia 45a, Kursk, 305007, Russia

Author information

Sergey A. Pribylov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director for Clinical Care, Kursk Regional Teaching Hospital; tel.: (4712) 35-32-86; e-mail: pribylov_serg@mail.ru

Nadezhda N. Pribylova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Oksana S. Alfimova, a pneumologist at Division of Pulmonology, Kursk Regional Teaching Hospital; tel.: (951) 328-30-61; e-mail: vbfp@mail.ru

Evgeniy A. Shabanov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 210-76-38; e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru

Mariya Yu. Kuzichkina, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Abstract

A clinical case of 48-year-old man with recurrent thrombosis of small pulmonary arteries (PA) has been described in the article. Hereditary and acquired thrombophilia associated with mutations of plasminogen activator inhibitor (heterozygote of the PAI-1 4G / 5G polymorphism) and platelet fibrinogen receptor (heterozygote of the ITGB3 Leu33Pro polymorphism), hyperhomocysteinemia, and hypercholesterolemia was diagnosed. The diagnosis was confirmed by measurement of blood homocysteine and cholesterol levels, and molecular investigation of gene polymorphism mentioned above. PA thrombosis and thrombus location were detected using contrast-enhanced chest computed tomography. Conservative treatment resulted in clinical and radiological improvement.

Key words: pulmonary artery thrombosis, thrombophilia, gene polymorphism, plasminogen activator inhibitor, platelet fibrinogen receptor, hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia.

For citation: Pribylov S.A., Pribylova N.N., Alfimova O.S., Shabanov E.A., Kuzichkina M.Yu. A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary artery thrombosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 423–426 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426

Под тромбофилией понимается предрасположенность к развитию рецидивирующих сосудистых тромбозов (преимущественно венозных) различной локализации. Заболевание обусловлено генетической или приобретенной патологией клеток или свертывающей системы крови, а также нарушением состава крови. Тромбофилия – широко распространенная патология. По данным [1, 2], теми или иными формами заболевания страдает около 40 % взрослого населения.

Тромбофилии подразделяются на наследственные и приобретенные. Термин «наследственная тромбофилия» предполагает наличие генетического дефекта, передающегося по наследству и обуславливающего предрасположенность к развитию тромбозов. Подобное состояние может долгое время, иногда в течение всей жизни, не осложняться тромбофитическими проявлениями. Однако в результате «провоцирующего» воздействия (физические нагрузки, травмы, внутривенные манипуляции, хирургические вмешательства, беременность, онкологический процесс) риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает. Приобретенные тромбофилии возникают в результате других заболеваний и состояний, таких как антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, сахарный диабет, приобретенный дефицит антитромбина III, гипергомоцистемия, а также в результате приема некоторых лекарственных препаратов [1, 2].

Клинически о тромбофилии свидетельствуют рецидивирующие тромбозы различной локализации, в т. ч. в бассейне легочной артерии, инфаркты органов, развивающиеся у относительно молодых пациентов (до 50 лет), отягощенный семейный анамнез. Наличие повторных тромбозов позволяет заподозрить тромбофилию с назначением соответствующего лабораторного обследования [1, 2].

Однако диагностировать наследственную тромбофилию с использованием стандартных клинических и рутинных лабораторных методов не представляется возможным. Выявление данной патологии стало доступным после внедрения в практику методов генетического тестирования. Генетические исследования заключаются в обнаружении в геноме полиморфизмов, повышающих риск развития тромбофилии. Наиболее часто при подозрении на тромбофилию определяются полиморфизмы следующих генов: фибриногена (фактор I), протромбина (фактор II), фактора Лейдена (фактор V), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3, GPIIb/IIIa) и т. д. [1–5].

Для диагностики приобретенных тромбофилий большое значение имеет выявление заболеваний и состояний, способствующих тромбообразованию. Немалую роль играет лабораторное определение уровня таких веществ, как глюкоза, липопротеиды низкой плотности, гомоцистеин, способных в высоких концентрациях повреждать сосудистую стенку, а также иммунологическое обследование для верификации системной патологии [1, 6].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся продуктом обмена метионина. Метионин – незаменимая аминокислота, поступающая в организм с белковым питанием, путем процессов метилирования преобразуясь в гомоцистеин, который, в свою очередь, при участии витаминов группы В и фермента метилтетрагидрофолатредуктазы метаболизируется в цистеин и метионин соответственно. При отсутствии патологии гомоцистеин быстро трансформируется в продукты своего обмена. Для этого необходимы витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, а также нормальное функционирование фермента метилтетрагидрофолатредуктазы [1, 6]. В норме гомоцистеин содержится в организме в небольших концентрациях (5–15 мкмоль / л). Его избыток ведет к повреждению эндотелия сосудов, что в свою очередь предрасполагает к тромбообразованию.

Локализация тромбозов при тромбофилии может быть самой различной. В данной статье речь идет о тромбозе в системе легочной артерии. Высокоинформативным и доступным методом исследования для верификации этой патологии является компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием легочных сосудов, что позволяет выявить не только инфаркты легкого, но и наличие, и протяженность тромбов в легочных артериях [2, 6].

Не вызывает сомнений, что лечение и профилактика тромбозов при тромбофилии должны базироваться на современных методах обследования, быть патогенетически обоснованными, поскольку использование только общепринятых способов терапии тромбозов зачастую оказывается недостаточно эффективным, что приводит к рецидиву заболевания и инвалидизации пациентов [2, 6].

В данной статье представлено клиническое наблюдение рецидивирующего тромбоза в системе легочной артерии у мужчины 48 лет с врожденной и приобретенной тромбофилией.

Клиническое наблюдение

Пациент Л. 48 лет поступил в приемное отделение Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области с жалобами на кашель, преимущественно в утренние часы, с выделением около 30 мл мокроты темно-красного цвета, одышку при умеренной физической нагрузке, дискомфорт в нижнебоковых отделах грудной клетки при глубоком вдохе, кашле, сердцебиение, общую слабость.

Около 1 мес. беспокоили непродуктивный кашель, одышка при обычной физической нагрузке, которые в последующем усилились, повысилась температура тела до субфебрильных цифр. При обращении к терапевту по месту жительства выполнена флюорография органов грудной клетки, патологии не выявлено. Назначена антибактериальная терапия с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела. Однако на фоне проводимого лечения после интенсивной физической нагрузки усилился кашель, появилась мокрота, сначала с прожилками крови, затем полностью окрашенная в темно-красный цвет (в небольшом количестве, около 30–50 мл в сутки), отмечено нарастание одышки, появился дискомфорт в грудной клетке при глубоком вдохе, повысилась температура тела до 37,5 °С. Самостоятельно обратился в приемное отделение Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здраво-

охранения Курской области. Для уточнения диагноза и лечения госпитализирован в пульмонологическое отделение.

Хронических заболеваний, операций не отмечено. В течение 20 лет проходил воинскую службу по контракту (офицер наземной авиации). Длительное время занимается пауэрлифтингом, ежедневно в течение полугода употребляет спортивные биологически активные добавки, содержащие аминокислоты.

Объективный статус на момент поступления: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожа нормальной окраски, пациент повышенного питания (индекс массы тела — 40 кг / м²), отеков нет, периферические лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 22 в минуту. Притупление перкуторного звука ниже углов лопаток по задней поверхности грудной клетки, больше справа. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижнебоковых отделах грудной клетки, больше справа, там же выслушивались единичные крепитирующие хрипы. ЧСС — 96 в минуту. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) — 130 / 80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпировались. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Температура тела — 37,5 °С.

Общий анализ крови: лейкоцитоз — 12,6 × 10⁹/л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — до 22 мм / ч.

Коагулограмма: D-димер — 1,77 мкг / мл (норма — до 0,5 мкг / мл), фибриноген — 5,77 г / л (норма — до 4 г / л), растворимый фибриномономерный комплекс — 8 мг / дл (норма — до 4,0 мг / дл).

Биохимический анализ крови: холестерин общий — 5,9 ммоль / л; липопротеиды низкой плотности — 4,9 ммоль / л; липопротеиды высокой плотности — 1,0 ммоль / л; триглицериды — 0,99 ммоль / л.

Электрокардиография: умеренная синусовая тахикардия. Гипертрофия левого желудочка сердца. Метаболические изменения в миокарде.

На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях — участок инфильтрации в IV сегменте справа, усиление легочного рисунка в базальных сегментах с обеих сторон, небольшое количество жидкости в синусах справа, корни расширены за счет легочных артерий, сердце расширено в поперечнике влево.

Заключение: признаки пневмонии в средней доле и базальных сегментах справа, «малый» экссудативный плеврит справа.

При фибробронхоскопии бронхи I–IV генерации с обеих сторон — без явной деформации, слизистая гиперемирована, контактно — незначительно кровоточит, пристеночно — небольшое количество серозной мокроты, мокрота в нижнедолевом бронхе слева имеет геморрагическое прокрашивание. Вероятный источник кровохарканья — нижнедолевой бронх слева.

Заподозрена рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с развитием инфаркт-пневмонии, назначены гепаринотерапия под контролем активированного частичного тромбопластинного времени, эластическая компрессия нижних конечностей, антибактериальная терапия.

С целью верификации диагноза выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, при которой определялось неравномерное скопление тромбоцитарных масс в просвете правых ветвей легочной артерии (с максимальным распространением в нижних ветвях), схожие изменения выявлены в просвете левой нижней легочной артерии. В средней доле и X сегменте правого легкого, язычковых сегментах и VIII сегменте левого легкого — участки инфильтрации неправильной формы с четкими неровными контурами, широким основанием обращенные к костальной плевре, немногочисленные тяжи пневмофиброза в базальных отделах легких, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

Начато лечение ривароксабаном 15 мг 2 раза в сутки.

С целью выявления источника ТЭЛА, возможного неопластического процесса, приводящего к повышенному тромбообразованию, проведено дообследование.

Трансторакальная эхокардиография: среднее давление в легочной артерии — 13,7 мм рт.ст. систолическое — 28 мм рт.ст., уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов, умеренно выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с нарушением диастолической функции по I-му типу, пограничные размеры полостей левого и правого предсердий.

Чреспищеводная эхокардиография: тромбов в полости сердца не выявлено.

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей: глубокие и подкожные вены нижних конечностей с обеих сторон проходимы на всем протяжении, тромботических масс не выявлено.

Дистальная флебография: на флебограммах сосудистый рисунок — без особенностей, вены контрастируются в полном объеме, коммуниканты состоятельны, сброса в поверхностные вены нет.

Источник ТЭЛА не обнаружен.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, почек выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, неполное удвоение структур почечных синусов с обеих сторон, единичные кисты обеих почек. При УЗИ предстательной железы, мочевого пузыря патологии не выявлено. Анализ крови на простатический специфический антиген — норма.

Фиброгастродуоденоскопия: хронический гастродуоденит, признаки хронического панкреатита.

При УЗИ в правой плевральной полости выявлено около 150 мл свободной жидкости. Под ультразвуковым контролем выполнена плевральная пункция, эвакуирована серозная жидкость с геморрагическим оттенком (реактивный выпот с элементами хронического воспалительного процесса, белок — 12 г / л, лейкоциты — 10–12 в поле зрения (п. з.), эритроциты — половина п. з.).

В мокроте выделен *Streptococcus pyogenes* 1 × 10⁵ КОЕ / мл; гнойный воспалительный процесс. Заменена антибактериальная терапия (с учетом чувствительности выделенной микрофлоры).

Учитывая наличие у пациента признаков рецидивирующего тромбоза в системе легочной артерии и молодой возраст, заподозрена тромбофилия. С целью верификации диагноза назначено генетическое обследование, заключающееся в обнаружении в генотипе полиморфизмов, повышающих риск развития тромбозов, в результате которого выявлены полиморфизм PAI-1 4G/5G — гетерозигота (мутация ингибитора активатора плазминогена), полиморфизм ITGB3 Leu33Pro — гетерозигота (мутация тромбоцитарного рецептора фибриногена). При скрининге на приобретенную тромбофилию обнаружены высокий уровень гомоцистеина крови — 35,3 мкмоль / л (норма 5–15 мкмоль / л), положительный анализ крови на волчаночный антикоагулянт. Однако при дообследовании на предмет антифосфолипидного синдрома (уровень антител к кардиолипину, аннексину, β₂-гликопротеину) патологии не выявлено, что говорит о ложноположительном результате анализа крови на волчаночный антикоагулянт. Пациент осматриван ангиохирургом.

На основании жалоб, анамнеза, результатов объективного и лабораторно-инструментального обследования установлен следующий окончательный клинический диагноз: основное заболевание — врожденная и приобретенная тромбофилия, ассоциированная с мутацией ингибитора активатора плазминогена (гетерозигота PAI-1 4G/5G), мутацией тромбоцитарного рецептора фибриногена (гетерозигота ITGB3 Leu33Pro), гипергомоцистеинемией. Гиперхолестеринемия. Рецидивирующий тромбоз мелких ветвей легочной артерии с множественными инфарктами, инфаркт-пневмониями в IV, X сегментах правого легкого, язычковых сегментах и VIII сегменте левого легкого.

Осложнения: малый экссудативный серозно-геморрагический правосторонний плеврит. 05.11.15 — плевральная пункция справа. Кровохарканье. Базальный пневмоплевросклероз. Сопутствующие заболевания. Неполное удвоение структур чашечно-лоханочных систем обеих почек, кисты почечных синусов. Симптоматическая артериальная гипертензия I степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск III. Хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса. Ожирение III степени. Хронический гастродуоденит, ремиссия.

В результате проведенного лечения тромбоз в системе легочной артерии не рецидивировал, инфаркт-пневмонии разрешились с исходом в пневмоплевросклероз.

Выписан для продолжения амбулаторного лечения по месту жительства с рекомендацией продолжить прием ривароксабана — 20 мг 1 раз в сутки длительно, витамины группы В — в течение 1 мес. Контроль уровня гомоцистеина крови, отказ от приема спортивного питания, ограничение физических нагрузок, гиполипидемические препараты с контролем уровня холестерина крови, трансаминаз, гипотензивная терапия с контролем АД, компьютерная томография органов грудной клетки — 1 раз в год, эхокардиография — 1 раз в полгода, контроль показателей коагулограммы в динамике, наблюдение у пульмонолога, ангиохирурга, терапевта по месту жительства.

В рассмотренном клиническом случае обращали на себя внимание относительно молодой возраст пациента, повторные эпизоды тромбоза в системе легочной артерии, что позволило заподозрить наличие тромбофилии. Для подтверждения данного предположения, а также с целью оптимизации терапии проведено исследование полиморфизмов генов, повышающих риск развития тромбозов. Выявлены полиморфизм PAI-1 4G/5G — гетерозигота (мутация ингибитора активатора плазминогена), который встречается с частотой 50 %, и полиморфизм ITGB3 Leu33Pro — гетерозигота (мутация тромбоцитарного рецептора фибриногена), частота встречаемости которого в популяции — 16–25 % [4].

Белок PAI-1 ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Таким образом, он негативно воздействует на фибринолиз, препятствуя растворению тромбов. Полиморфизм гена проявляется в изменении количества повторов гуанина в промоторной области гена. Существуют 2 варианта гена с разным количеством повторов гуанина (G) в позиции –675 — 5G и 4G; 5G обозначает наличие последовательности из 5 оснований гуанина, 4G — наличие последовательности из 4 оснований гуанина (неблагоприятный вариант, приводящий к ослаблению фибринолитической активности крови за счет повышения концентрации в плазме PAI-1, что наблюдалось в продемонстрированном клиническом случае) [4, 5].

ITGB3 кодирует β_3 -субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GPIIIa), обеспечивающую взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов. Замена нуклеотида во 2-м экзоне гена GPIIIa приводит к замене лейцина на пролин в 33-м положении. Происходит изменение структуры белка, что способствует повышению агрегационной способности тромбоцитов и обуславливает низкую эффективность лечения при применении ацетилсалициловой кислоты [4, 5].

Выявлены также гипергомоцистеинемия — 35,3 мкмоль / л, гиперлипидемия, способствующие повреждению сосудистой стенки, повышенному тромбообразованию. Сделано предположение о том, что высокий уровень гомоцистеина крови мог быть обусловлен приемом биологически активных добавок, содержащих аминокислоты в высоких концентрациях (в т. ч. метионин). В результате избыточного поступления метионина в организм в сочетании с возможным дефицитом витаминов группы В и адекватной работой фермента метилтетрагидрофолатредуктазы могло произойти увеличение концентрации гомоцистеина в крови.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом случае продемонстрировано сочетание у пациента наследственной и приобретенной тромбофилии

с развитием рецидивирующего тромбоза в системе легочной артерии. Благоприятно, что состояния, обуславливающие приобретенную тромбофилию у данного пациента, возможно корректировать с помощью современных лекарственных препаратов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов и спонсорское участие сторонних организаций и физических лиц отсутствуют.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored by any third party.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9 (4-2): 1–52.
3. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2007; (3): 32–40.
4. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. Частота мутаций в генах факторов V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10 метилтетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. *Медицинская генетика*. 2006; 5 (7): 27–29.
5. Капустин В.М., Блинов М.Н., Каргин В.Д. и др. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза. *Терапевтический архив*. 2009; (10): 78–80.
6. Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида; 2012.

Поступила 07.09.16

References

1. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology. A National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
2. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Russian clinical guideline on diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2015; 9 (4-2): 1–52 (in Russian).
3. Vasil'ev S.A. and Vinogradov V.L. A role of heredity for thrombosis occurrence. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2007; (3): 32–40 (in Russian).
4. Kalashnikova E.A., Kokarovtseva S.N., Kovalenko T.F. Frequency of mutations in factor V (Leiden), prothrombin (G20210A) and 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) genes in Russian population. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 5 (7): 27–29 (in Russian).
5. Kapustin V.M., Blinov M.N., Kargin V.D., et al. Gene determinants of hereditary thrombophilia in pathogenesis of venous thrombosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; (10): 78–80 (in Russian).
6. Kirienko A.I., Panchenko E.P., Andriyashkin V.V. Venous Thrombosis in Surgical and Therapeutic Practice. Moscow: Planida; 2012 (in Russian).

Received September 07, 2016