

Роль полиморфизма генов системы гемостаза в оценке риска хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Логина И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М., Шилова А. Н., Ломиворотов В. В.

Цель. Оценка полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ) и их влияния на результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Материал и методы. В исследование включены 70 человек с верифицированным диагнозом ХТЛГ, перенесшие тромбэндартерэктомию из ветвей легочной артерии. Исследовали частоту встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu); *FGB*: 455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G) и их взаимосвязь с непосредственными и отдаленными результатами хирургического лечения.

Результаты. В 98% случаев в группе с ХТЛГ зарегистрировано носительство одного или нескольких полиморфизмов генов системы гемостаза. Наиболее часто встречался полиморфизм гена *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G) (в 80% случаев). Мутация гена *F2*: 20210 G>A зарегистрирована у 14% пациентов, *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln) — 13%, *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln) — 11%, *F13*: G>T (Val34Leu) — 34%, *FGB*: 455 G>A — 35%, *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe) — 48%, *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro) — 24%. Единственным фактором, влияющим на результаты хирургического лечения, было наличие полиморфизма гена протромбина (20210 G>A), который показал высокую предикторную ценность в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (отношение шансов 3,5 (1,7-18,8) $p=0,041$). Другие генетические нарушения системы гемостаза не показали значимой взаимосвязи с исходом хирургического лечения.

Заключение. В изучаемой группе пациентов с ХТЛГ показана взаимосвязь наличия полиморфизма гена протромбина (20210 G>A) с повышением риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Другие генетические нарушения системы гемостаза и их суммарное носительство не показали значимой взаимосвязи с исходом хирургического лечения.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, гемостаз, наследственная тромбофилия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Логина И. Ю. — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Шилова А. Н. — д.м.н., зав. отделением лабораторной диагностики Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-1887-2275, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
i_loginova@meshalkin.ru

F13 — фактор свертываемости крови 13, *F2* — фактор свертываемости крови 2 (протромбин), *F5* — фактор свертываемости крови 5 (фактор Лейдена), *F7* — фактор свертываемости крови 7, *FGB* — фибриноген, *ITGA2* — интегрин альфа-2, *ITGB3* — интегрин бета-3, NYHA — New York Heart Association, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Рукопись получена 02.10.2017

Рецензия получена 11.12.2017

Принята к публикации 18.12.2017

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):106–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-106-110>

The role of polymorphism of hemostatic system genes in the risk assessment of the surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Loginova I. Yu., Kamenskaya O. V., Chernyavskij A. M., Shilova A. N., Lomivorotov V. V.

Aim. To assess polymorphisms of the hemostatic system genes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and their influence on the results of thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery.

Material and methods. The study included 70 people with verified CTEPH who underwent thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery. We studied the prevalence of polymorphisms of the hemostatic system genes (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu); *FGB*: 455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G) and their relationship with the immediate and long-term results of surgical treatment.

Results. One or several polymorphisms of the hemostasis system genes were registered in 98% of cases in the group with CTEPH. The most common polymorphism of the *SERPINE1* (PAI-1) gene was 6755G>4G (in 80% of cases). Mutation of the *F2* gene: 20210 G>A was noted in 14% of patients, *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln) — 13%, *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln) — 11%, *F13*: G>T (Val34Leu) — 34%, *FGB*: 455 G>A — 35%, *ITGA2*: 807 C>T (Phe224Phe) — 48%, *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro) — 24%. The only factor influencing the results of surgical treatment was the polymorphism of the prothrombin gene (20210 G>A), which showed a high predictive value in assessing the risk of respiratory failure in the early postoperative period of thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery (OR 3.5 (1.7-18.8) $p=0,041$). Other genetic disorders of the hemostatic system did not show significant associations with the outcome of surgical treatment.

Conclusion. We showed the relationship between the presence of prothrombin gene polymorphism (20210 G>A) and the increased risk of respiratory failure in the early postoperative period of thromboendarterectomy from the branches of the pulmonary artery. Other genetic disorders of the hemostatic system and their carriage did not show significant associations with the outcome of surgical treatment.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):106–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-106-110>

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, hemostasis, inherited thrombophilia.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Chernyavskij A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Shilova A. N. ORCID: 0000-0002-1887-2275, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461.

Received: 02.10.2017 Revision Received: 11.12.2017 Accepted: 18.12.2017

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит сочетание генетических и приобретенных факторов венозной тромбоэмболии [1-3]. Приобретенные факторы, такие как травмы, беременность, паранеопластические поражения и некоторые хронические заболевания, по данным исследований, встречаются менее чем у половины пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [4]. Информация по частоте встречаемости генетических нарушений системы гемостаза, особенно с учетом частоты регистрации отдельных сопряженных с риском тромбообразования аллелей, у пациентов с ХТЛГ противоречива [5-7].

Одним из эффективных методов лечения ХТЛГ в настоящее время считается тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии с хорошим долгосрочным результатом [8]. Трехлетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения, по данным ведущих медицинских центров составляет от 76% до 91% [9]. Тем не менее, хирургическое лечение ХТЛГ относится к операции высокого риска, поэтому комплексная оценка прогностически значимых факторов риска неблагоприятного течения заболевания и риска хирургического лечения является актуальным направлением исследований.

Целью данного исследования является оценка полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ и их влияния на результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Материал и методы

В исследование вошли 70 пациентов с ХТЛГ, которые поступили в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина” для оперативного лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов до включения в исследование получено добровольное информированное согласие. Критерии исключения: острая форма ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, гемодинамически значимое поражение коронарных или периферических артерий.

До хирургического лечения всем пациентам проводили ангиопульмонографию, оценивали объем поражения легочного русла, уровень среднего давления в легочной артерии (мм рт.ст.), сердечный индекс (л/мин/м^2), сопротивление сосудов малого круга кровообращения ($\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$). Рутинно всем пациентам проводили оценку функции внешнего дыхания. Для анализа использовали значение диффузионной способности легких (% от должного) и эффективность легочной вентиляции, которую

оценивали по уровню коэффициента использования кислорода, рассчитанного как отношение потребления кислорода в минуту к минутному объему дыхания. При проведении пульсоксиметрии оценивали артериальную оксигенацию (%).

Кровь для генетического тестирования забиралась из локтевой вены утром натощак. ДНК выделяли из ЭДТА-стабилизированной цельной крови согласно инструкции производителя к набору реагентов “Проба-ГС-Генетика” (ДНК-технология, Россия). Генотипирование полиморфизмов генов системы гемостаза (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A (Arg506Gln); *F7*: 10976 G>A (Arg353Gln); *F13*: G>T (Val34Leu) 9; *FGB*: -455 G>A; *ITGA2*: 807 C>T (Phe224 Phe); *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro); *SERPINE1* (PAI-1): -675 5G>4G) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени согласно инструкции к тест-системе “КардиоГенетикаТромбофилия” (ДНК-технология, Россия). Регистрация и учет результатов амплификации производили с помощью real-time амплификатора “ДТ-96” (ДНК-технология, Россия).

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в условиях глубокой гипотермии (18°C) и циркуляторного ареста. Анализировали длительность искусственного кровообращения и циркуляторного ареста, длительность искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в палате реанимации, длительность госпитализации, ранние послеоперационные осложнения, госпитальную и годовичную летальность.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm\sigma$) или медианы и интерквартильного размаха (Me ($Q_{25}-Q_{75}$)), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Препредикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Значение $p<0,05$ для всех видов анализа считали статистически значимым.

Результаты

Исходная характеристика пациентов с ХТЛГ представлена в таблице 1.

По результатам проведенного генетического исследования показано, что у 98% обследованных пациентов с ХТЛГ зарегистрировано носительство одного или нескольких мутантных аллелей генов системы гемостаза. Изолированное носительство одного из полиморфизмов зарегистрировано лишь у 5 пациентов (7%), носительство двух генетических дефектов

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХТЛГ

Параметр	Значение для общей группы (n=70)
Пол мужской/женский, n (%)	42 (60%)/28 (40%)
Возраст, годы	52±10,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28±5,8
Длительность заболевания, годы	3±0,7
Тромбофлебит нижних конечностей, n (%)	42 (60%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	6 (9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (4%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	10 (14%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA), n (%)	
II	8 (11%)
III	56 (80%)
IV	6 (9%)
Фракция выброса левого желудочка, %	67±5,4
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	41±10,7
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,7±1,01
Сопротивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см ⁻⁵	855±145,2
Диффузионная способность легких, % от должного	57±15,8
Коэффициент использования кислорода, мл/л	21±4,6
Артериальная оксигенация, %	94±2,7

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ

	Гетерозиготная мутация, частота встречаемости, n (%)	Гомозиготная мутация, частота встречаемости, n (%)	Всего, частота встречаемости, n (%)
<i>F2</i> : 20210 G>A	10 (14%)	0 (0%)	10 (14%)
<i>F5</i> : 1691 G>A (Arg506Gln)	8 (11,6%)	1 (1,4%)	9 (13%)
<i>F7</i> : 10976 G>A (Arg353Gln)	8 (11%)	0 (0%)	8 (11%)
<i>F13</i> : G>T (Val34Leu)	19 (27%)	5 (7%)	24 (34%)
<i>FGB</i> : 455 G>A	23 (32%)	2 (3%)	25 (35%)
<i>ITGA2</i> : 807 C>T (Phe224Phe)	21 (30%)	13 (18%)	34 (48%)
<i>ITGB3</i> : 1565 T>C (Leu33Pro)	15 (21%)	2 (3%)	17 (24%)
<i>SERPINE1</i> (PAI-1): 6755G>4G	37 (53%)	19 (27%)	56 (80%)

отмечено у 21 пациента (30%). Наиболее часто встречался вариант носительства 3 и более мутантных аллелей — 43 пациента (61%). Частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ представлена в таблице 2.

Анализ взаимосвязей наличия полиморфизмов генов системы гемостаза с исходными клинико-функциональными параметрами показал ассоциацию мутации Лейдена с выраженностью артериальной гипоксии у пациентов с ХТЛГ (ОШ 0,79 (0,52-0,89), $p=0,004$). Кроме того, была выявлена взаимосвязь ряда генетических дефектов с состоянием вентиляционно-диффузионных свойств легких. Наличие полиморфизма генов *F13*: G>T (Val34Leu) и *SERPINE1* (PAI-1): 6755G>4G было обратно взаимосвязано с диффузионной способностью легких (ОШ 0,94 (0,87-1,00) $p=0,027$ и ОШ 0,83 (0,67-1,00)

$p=0,043$), а полиморфизм *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro) обратно взаимосвязан с эффективностью легочной вентиляции (ОШ 0,85 (0,77-0,99) $p=0,024$). Полиморфизм *F13*: G>T (Val34Leu) был ассоциирован с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ОШ 1,7 (1,1-15,9) $p=0,009$).

Анализ суммарного влияния полиморфизмов генов системы гемостаза показал взаимосвязь более высокого класса сердечной недостаточности по классификации NYHA (ОШ 2,6 (1,0-7,1), $p=0,049$), а также более выраженной артериальной гипоксии (ОШ 0,81 (0,64-0,99), $p=0,035$) у пациентов с ХТЛГ с наличием 3 и более мутантных аллелей.

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в условиях глубокой гипотермии (18° C) и циркуляторного ареста. Время искус-

ственного кровообращения в среднем составило $229 \pm 42,3$ минуты. Циркуляторный арест выполнялся в два этапа по 20 минут с периодом реперфузии. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии составило 3 (2-6) суток. Длительность госпитализации в среднем составила $18 \pm 9,2$ суток.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода зарегистрировано 12 (17%) случаев сердечной недостаточности, 20 (29%) случаев дыхательной недостаточности, потребовавшей продленной искусственной вентиляции легких, у 8 (11%) пациентов были отмечены неврологические нарушения, у 1 (1,4%) пациента развилось кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства. Летальность на госпитальном этапе зарегистрирована в 5 (7%) случаях. Причинами летальности были прогрессирование сердечной недостаточности, реперфузионный синдром легких, полиорганная недостаточность.

За время наблюдения (1 год после хирургического лечения) у пациентов с ХТЛГ, перенесших тромбэндартерэктомию из ветвей легочной артерии было зарегистрировано 2 летальных исхода, один в результате острого нарушения мозгового кровообращения, один — в результате острой сердечной недостаточности. Случаев повторных хирургических вмешательств не зарегистрировано. Таким образом, результаты тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии в ранние и отдаленные послеоперационные сроки наблюдения показали высокую эффективность хирургического лечения ХТЛГ с выживаемостью 90% через год после операции.

По результатам регрессионного анализа, фактором, влияющим на результаты хирургического лечения пациентов с ХТЛГ, было наличие полиморфизма гена протромбина 20210 G>A, который показал высокую предикторную ценность в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии (ОШ 3,5 (1,7-18,8) $p=0,041$). Другие генетические нарушения системы гемостаза не показали значимой взаимосвязи с исходом хирургического лечения.

Обсуждение

В данное исследование были включены пациенты с ХТЛГ, направленные на оперативное лечение в объеме тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Клиническая эффективность проведенного хирургического лечения пациентов, включенных в исследование, (выживаемость в течение года 90%, отсутствие повторных вмешательств) соответствует отдаленным результатам ведущих мировых центров [8, 9].

На фоне хороших результатов оперативного лечения понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе ХТЛГ, до сих пор является неполным.

По результатам исследования 98% пациентов, включенных в исследование, являются носителями мутантных аллелей генов системы гемостаза, что сопоставимо с результатами других авторов [10]. Чаше наблюдалось наличие 3 и более мутантных аллелей генов. В проведенном исследовании показана взаимосвязь наличия трех и более тромбогенных мутаций с более выраженной сердечной недостаточностью и, соответственно, с более выраженной артериальной гипоксией, что соотносится с данными других исследований о том, что сочетание нескольких протромбогенных мутаций генов системы гемостаза существенно повышают риск возникновения ТЭЛА и ухудшают прогноз заболевания [6, 11].

Наиболее распространенным генетическим нарушением у обследованных пациентов с ХТЛГ явился полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена. Мутация *SERPINE1* (PAI-1): 675 5G>4G приводит к повышению уровня ингибитора активатора плазминогена в крови, особенно при гомозиготной мутации, и снижению фибринолиза [5]. Однако на фоне высокой распространенности нами не обнаружено взаимосвязи изолированного носительства данного полиморфизма с результатами хирургического лечения ХТЛГ.

Несмотря на то, что ХТЛГ тесно ассоциирована с венозной тромбоэмболией, влияние классических генетических факторов тромбоэмболического риска не всегда подтверждается. В одних исследованиях [1, 12] показано отсутствие связи с ХТЛГ таких факторов тромбоэмболии, как дефицит протеина С и S, и мутации фактора V. В другом исследовании показано достоверное повышение частоты встречаемости мутации Лейдена лишь у некоторых групп пациентов с ХТЛГ [13]. По результатам проведенного исследования мутация Лейдена выявлена у пациентов с ХТЛГ в 13% случаев, значимая взаимосвязь обнаружена только с артериальной гипоксией.

Носительство аллеля 20210 G>A гена протромбина относится к факторам высокого риска венозных тромбозов и по данным крупных международных исследований частота встречаемости полиморфизма гена протромбина при ХТЛГ сопоставима с частотой при венозной тромбоэмболии [6]. Именно полиморфизм гена протромбина 20210 G>A показал высокую предикторную ценность в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. Другие изучаемые тромбогенные мутации, а также их сочетание, не показали значимого влияния на результаты хирургического лечения ХТЛГ, несмотря на взаимосвязь с параметрами исходного клинико-функционального статуса пациентов.

В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь ряда полиморфизмов (*F13*: G>T (Val34Leu), *ITGB3*:

1565 T>C (Leu33Pro), *SERPINE1* (PAI-1): 675 5G>4G) с нарушением респираторной функции у пациентов с ХТЛГ до оперативного лечения. Особенно обращает на себя внимание полиморфизм F13, который показал значимую ассоциацию как с сопутствующей легочной патологией, так и с отдельными параметрами функциональных легочных тестов. Результаты исследований, посвященных роли полиморфизма F13: G>T (Val34Leu) сами по себе неоднозначны [14, 15], а влияние данного полиморфизма на респираторную функцию требует дальнейшего изучения.

Заключение

В результате проведенного исследования показана высокая частота встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с ХТЛГ (98%), причем более чем в половине случаев зарегистрировано носительство трех и более мутантных аллелей. Полиморфизм генов F5: 1691 G>A (Arg506Gln), F13: G>T (Val34Leu), *ITGB3*: 1565 T>C (Leu33Pro)

и *SERPINE1* (PAI-1): 675 5G>4G, а также суммарное носительство трех и более протромбогенных мутаций при ХТЛГ, были взаимосвязаны с более тяжелым исходным клинико-функциональным состоянием.

Клиническая эффективность хирургического лечения пациентов с ХТЛГ высокая, характеризуется годовой выживаемостью 90% и отсутствием повторных вмешательств. Среди генетических факторов полиморфизм гена протромбина 20210 G>A показал высокое прогностическое значение в оценке риска развития дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после тромбэндартэктомии из ветвей легочной артерии. Другие изучаемые протромбогенные мутации системы гемостаза, а также их сочетание, не показали значимого влияния на результаты хирургического лечения ХТЛГ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lang I. CTEPH: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015;24:246-52. doi:10.1183/16000617.00001115.
- Volkova TG, Volkov RV, Ivanov SN, Hrustaleva JuA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2014;18(2):69-72. (In Russ.) Волкова Т.Г., Волков Р.В., Иванов С.Н., Хрусталева Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению больных с легочной артериальной гипертензией. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014;18(2):69-72. doi:10.21688/1681-3472-2014-2-69-72.
- Puurunen MK, Enserro D, Xanthakis V, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community. *Thrombosis Research.* 2016;145:34-9. doi:10.1016/j.thromres.2016.07.006.
- Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;5:264-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x.
- Shilova AN, Karpenko AA, Karmadonova NA, et al. Peculiarities of treatment for pulmonary embolism (PE) in haematogenic thrombophilia. *Angiology and Vascular Surgery.* 2013;19(3):71-4. (In Russ.) Шилова А.Н., Карпенко А.А., Кармадонова Н.А. и др. Особенности терапии ТЭЛА при гематогенной тромбофилии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013;19(3):71-4.
- Heit J. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology.* 2007;1:127-35. doi:10.1182/asheducation-2007.1.127.
- Toffer GH, Massaro J, O'Donnell CJ, et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thrombosis Research.* 2016;140:30-5. doi:10.1016/j.thromres.2016.02.002.
- Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2013;41(3):735-42. doi:10.1183/09031936.00058112.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation.* 2016;133(9):859-71. doi:10.1161/circulationaha.115.016522.
- Malenka EV, Jablonskij PK, Veselkin NP, Fedorova TA. Hereditary forms of thrombophilia in patients with venous fibroembolism. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija* 2012;1(41):21-5. (In Russ.) Маленка Е.В., Яблонский П.К., Веселкин Н.П., Федорова Т.А. Наследственные формы тромбофилии у больных с венозным тромбозом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2012;1(41):21-5.
- Karmadonova NA, Shilova AN, Kozireva VS, et al. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: A case-control study of West-Siberian population. *Thrombosis Research.* 2015;135(5):788-95. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.021.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15:395-9. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15b28.x.
- Wong CL, Szydio R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(3):201-6. doi:10.1097/mbc.0b013e328331e664.
- Gonzalez-Conejero R, Fernandez-Cadenas I, Iniesta JA, et al. Role of Fibrinogen Levels and Factor XIII V34L Polymorphism in Thrombolytic Therapy in Stroke Patients. *Stroke.* 2006;37(9):2288-93. doi:10.1161/01.str.0000236636.39235.4f.
- Duval C, Ali M, Chaudhry WW, et al. Factor XIII A-Subunit V34L Variant Affects Thrombus Cross-Linking in a Murine Model of Thrombosis Significance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2016;36(2):308-16. doi:10.1161/atvbaha.115.306695.