

<sup>1</sup>Ермоленко Н.А., <sup>2</sup>Кустовинова И.С.

**ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения РФ, 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

<sup>2</sup>БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, 394065, Россия, г. Воронеж, проспект Патриотов, д. 23

**Цель исследования:** определить вклад генетических факторов в развитие центрального венозного тромбоза (ЦВТ), а также выявить изменения в системе биотрансформации лекарственных средств, применяемых для его лечения и вторичной профилактики.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 30 человек: пациенты с клиническими признаками, подозрительными в отношении ЦВТ, а также пациенты с инсультом неизвестной этиологии. Для верификации ЦВТ проводилась компьютерная томография головного мозга с болюсным внутривенным контрастированием. У 11 человек с подтвержденным ЦВТ проведено генетическое исследование системы гемостаза и системы биотрансформации и детоксикации для подбора индивидуальной терапии.

**Результаты.** В ходе исследования было установлено, что у всех пациентов с верифицированным ЦВТ ( $n = 11$ ) выявлены полиморфизмы в генах системы гемостаза. Наиболее часто встречались полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (10 пациентов из 11) и метилентетрагидрофолатредуктазы (11 пациентов из 11). Всем пациентам с подтвержденным ЦВТ было проведено генетическое исследование системы детоксикации и биотрансформации. Данный анализ позволил: 1) определить тип метаболизма варфарина, что помогло персонализировано назначить начальную дозу этого препарата, сводя к минимуму нежелательные явления; 2) определить необходимый препарат (ацетилсалициловая кислота/клопидогрель) для вторичной профилактики ЦВТ в случаях регресса тромба. Так, у 4 пациентов верифицирована аспиринорезистентность; у 5 пациентов выявлены аллельные варианты CYP2C19, определяющие низкую ферментативную активность цитохрома и, как следствие, приводящие к уменьшению антиагрегантного эффекта клопидогреля.

**Заключение.** Исследование полиморфизмов системы гемостаза подтверждает теоретическую и практическую значимость генетического тестирования у пациентов с ЦВТ. Исследование системы детоксикации и биотрансформации позволяет осуществить персонализированный подход к лечению и снизить расходы системы здравоохранения, направленные на борьбу с нежелательными эффектами терапии, подтверждая экономическую значимость анализа.

**Ключевые слова:** центральный венозный тромбоз, генетические факторы, система биотрансформации, индивидуальная терапия

<sup>1</sup>Ermolenko N.A., <sup>2</sup>Kustovinova I.S.**CONTRIBUTION OF GENETIC FACTORS TO THE DEVELOPMENT OF CENTRAL VENOUS THROMBOSIS AND POSSIBILITIES OF INDIVIDUALIZING THERAPY**<sup>1</sup>*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036, Voronezh,**10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036;*<sup>2</sup>*Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 1,**23 Prospekt Patriotov, Voronezh, 394065*

**The aim of the research.** *To determine the contribution of genetic factors to the development of central venous thrombosis (CVT), as well as to identify changes in the biotransformation system of drugs used for its treatment and secondary prevention.*

**Materials and methods.** *The study included 30 people: patients with clinical signs suspicious for CVT, as well as patients with stroke of unknown etiology. To verify CVT, computed tomography of the brain with bolus intravenous contrast was performed. In 11 people with confirmed CVT, a genetic study of the hemostasis system and the biotransformation and detoxification system was performed to select individual therapy.*

**Results.** *The study found that all patients with verified CVT (n = 11) had polymorphisms in the genes of the hemostasis system. The most common polymorphisms were those of the plasminogen activator inhibitor PAI-1 (10 patients out of 11) and methylenetetrahydrofolate reductase (11 patients out of 11) genes. All patients with confirmed CVT underwent a genetic study of the detoxification and biotransformation system. This analysis allowed: 1) to determine the type of warfarin metabolism, which helped to personalize the initial dose of this drug, minimizing adverse events; 2) to determine the necessary drug (acetylsalicylic acid/clopidogrel) for secondary prevention of CVT in cases of thrombus regression. Thus, aspirin resistance was verified in 4 patients; allelic variants of CYP2C19 were detected in 5 patients, determining low enzymatic activity of cytochrome and, as a result, leading to a decrease in the antiplatelet effect of clopidogrel.*

**Conclusion.** *The study of hemostasis system polymorphisms confirms the theoretical and practical significance of genetic testing in patients with CVT. The study of the detoxification and biotransformation system allows for a personalized approach to treatment and reduces healthcare system costs aimed at combating undesirable effects of therapy, confirming the economic significance of the analysis.*

**Keywords:** *central venous thrombosis, genetic factors, biotransformation system, individual therapy*

**Актуальность.** Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (47%), при этом во всем мире инсульт занимает второе место по частоте летального исхода (после ишемической болезни сердца) [1]. Одним из основных механизмов развития сосудистой катастрофы является тромбоз. В настоящее время значительная часть пациентов с тромбозами приходится на молодую и среднюю возрастные группы, то есть на трудоспособное население, что обуславливает не только высокую медицинскую, но и социальную актуальность данной патологии [2]. Следует отметить, что патогенез тромбообразования в артериях и венах различен [3]. Для обозначения разнообразных дисфункций гемостаза, характеризующихся выраженной предрасположенностью к тромбозам, применяется термин «тромбофилия» [4]. Тромбофилии — это нарушения гемостаза и гемореологии, проявляющиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные или генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [6]. Наследственные дефекты свертываемости крови известны давно, однако состояния, осложняющиеся развитием тромбов, привлекли внимание исследователей несколько десятилетий назад [3]. Так, у 20–40% пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) не удается установить его причину [5]. Среди пациентов с инсультом неизвестной этиологии присутствуют больные с церебральными венозными тромбозами (ЦВТ), распространенность которых составляет 1,3–1,6 на 100 000 населения в год [1]. Проявления ишемического инсульта и центрального венозного тромбоза (ЦВТ) могут быть клинически схожи, но требуют дифференцированного лечения и профилактики [1]. При верифицированном ЦВТ необходимо назначение антикоагулянтов (варфарин или дабигатрана

этексилат) [1]. Частота случаев кровотечений, ассоциированных с приёмом варфарина, составляет от 7,6 до 16,5% в год, из них опасные для жизни кровотечения происходят с частотой от 1,3 до 2,7% [7]. Именно поэтому раннее выявление поражения сосудистого русла (артериального/венозного), а также выявление генетических особенностей свертывающей системы крови, системы детоксикации и биотрансформации важно для подбора персонализированной терапии. Исходя из вышеизложенного, **цель исследования:** установить роль генетических факторов в развитии ЦВТ и определить изменения в системе биотрансформации препаратов, используемых для его лечения и вторичной профилактики.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе ГБУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1». В исследование было включено 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин, 1:1) в возрасте от 22 до 84 лет, средний возраст составил  $48,9 \pm 20,3$ . Статистическая обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel 2016.

Критерии включения: 1) пациенты с клиническими проявлениями, подозрительными в отношении ЦВТ: новая для пациента цефалгия, односторонность головной боли, усиление ее в положении лежа, при физической нагрузке, кашле, натуживании, нарастание и рефрактерность к неопиоидным анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам; очаговая неврологическая симптоматика; отек диска зрительного нерва; 2) пациенты с инсультом неизвестной этиологии.

Критерии исключения: 1) пациенты с другим установленным подтипом ишемического инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный); 2) пациенты с воспалительными, аутоиммунными заболеваниями.

Для верификации ЦВТ всем исследуемым проводилась компьютерная томография головного мозга с болюсным внутривенным контрастированием препаратом «Ультравист» на аппарате GE Revolution EVO (64 среза). У 11 пациентов из группы (6 женщин и 5 мужчин) с подтвержденным ЦВТ было проведено генетическое исследование свертывающей системы крови по панели ГП\_56 «Тромбофилия (базовый профиль)» в «МедЛаб» (г. Санкт-Петербург), включающей ген протромбина PRT (G20210A), ген фактора V – Лейденская мутация (Arg506Gln), ген фибриногена FGB (G-455A), ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G/4G), ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb (HPA1-1a/1b); генетическое исследование метаболизма гомоцистеина: ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T), (A1298C).

Всем пациентам с подтвержденным ЦВТ было проведено генетическое исследование системы детоксикации и биотрансформации: ген фермента цитохрома P450 CYP2C9 (\*1,\*2,\*3), ген фермента цитохрома P450 CYP2C19 (\*1,\*2,\*3,\*17), ген гликопротеина P MDR1 (C3435T), ген эпоксид-редуктазы витамина K VKORC1 (G-1639A).

**Результаты и обсуждение.** У всех пациентов с ЦВТ (n = 11) генетическое исследование свертывающей системы верифицировало полиморфизмы в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1; у 10 из 11 пациентов – в генах, отвечающих за метаболизм гомоцистеина: метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) или MTHFR (A1298C). Результаты представлены в таблице 1.

«Исследование вариантов генетического полиморфизма свертывающей системы крови и метаболизма гомоцистеина, системы детоксикации и биотрансформации у пациентов с верифицированным ЦВТ» (зеленый цвет – нормальный вариант генетического полиморфизма; красный цвет – патологический вариант генетического полиморфизма)

Пациент	Свертывающая система крови и метаболизм гомоцистеина						Система детоксикации и биотрансформации				
	F2 (прогормбин)	F5 (проакселерин)	1298 MTHFR	SERPINE1 (серпин)	FGB (фибриноген)	677 MTHFR	CYP2C9	VKORC1	CYP2C19	GPIIa	Гликопротеин P MDR1
1	GG	GG	AA	5G4G	GA	CT	*1/*1	GA	*1/*1+*17/*17	1a1b	TT
2	GG	GG	AA	4G4G	GA	CC	*1/*1	GA	*1/*1	1a1b	CT
3	GG	AA	AA	5G4G	GG	CT	*1/*2	GA	*1/*1	1a1a	TT
4	GG	AA	AA	4G4G	GG	CT	*1/*1	GA	*1/*1	1a1a	CT
5	GG	AA	AA	5G4G	GA	TT	*1/*3	AA	*1/*2	1a1b	CT
6	GG	AA	AA	5G4G	GG	TT	*1/*1	GA	*1/*1+*17	1a1a	TT
7	GG	AA	AC	5G4G	GG	CT	*1/*1	GA	*1/*2+*17	1a1a	CT
8	GG	AA	AA	4G4G	GG	CT	*1/*1	GG	*1/*1	1a1a	CT
9	GG	AA	AC	5G4G	GA	CC	*1/*3	GG	*1/*1	1a1a	TT
10	GG	AA	AA	4G4G	GG	CT	*1/*2	GG	*1/*1+*17	1a1a	TT
11	GG	AA	AC	5G4G	GA	CC	*2/*3	GA	*1/*1	1a1b	CT

На амбулаторном этапе 6 пациентам был назначен варфарин, 5 – дабигатрана этексилат.

Исследование гена фермента цитохрома P450 CYP2C9 (\*1,\*2,\*3) и эпоксид-редуктазы витамина K VKORC1 (G-1639A) позволило определить тип метаболизма варфарина и персонализировано назначить начальную дозу этого препарата, сводя к минимуму нежелательные явления. У носителей «дикого типа» CYP2C9\*1 (n = 5) скорость метаболизма варфарина была стандартной, у «медленных» метаболизаторов (n = 6) риск развития геморрагических осложнений был значительно выше [8].

Исследование генов гликопротеина P MDR1 (C3435T) и фермента цитохрома P450 CYP2C19 (\*1,\*2,\*3,\*17) позволило определить необходимый препарат (ацетилсалициловая кислота/клопидогрель) для вторичной профилактики ЦВТ в случаях регресса тромба. Так, у 4 пациентов верифицирована аспиринорезистентность; у 5 пациентов выявлены аллельные варианты CYP2C19, определяющие низкую ферментативную активность цитохрома и, как следствие, приводящие к уменьшению антиагрегантного эффекта клопидогреля.

#### Выводы:

1. У всех исследуемых пациентов с верифицированным ЦВТ были выявлены полиморфизмы в генах системы гемостаза. Чаще всего встречались полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и метилентетрагидрофолатредуктазы.
2. Исследование системы биотрансформации и детоксикации CYP2C9 (\*1,\*2,\*3), VKORC1 (G-1639A), гликопротеина P MDR1 (C3435T), CYP2C19 (\*1,\*2,\*3,\*17) позволило осуществить персонализированный подход к лечению пациентов с ЦВТ и вторичной его профилактике.

#### Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Сведения о вкладе авторов.

Ермоленко Н.А. – идея и разработка концепции и дизайна исследования, утверждение

окончательного текста статьи (25%).

Кустовинова И.С. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, анализ литературы, сбор и интерпретация данных, написание текста, техническое редактирование (75%).

**Информация о соответствии статьи научной специальности.**

3.1.24. Неврология.

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. 2024.
2. Бабадаева Н.М., Шостак Н.А., Кириенко А.И. Венозные тромбозы – факторы риска, стратегия ведения. Клиницист. 2007. 2. 35–43.
3. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. монография. Москва. ИМА-Пресс. 2013. 247.
4. Franchini M., Veneri D. Inherited thrombophilia: an update. Clin Lab. 2005. 51 (7-8). 357–365.
5. Рамазанов Г.Р., Коригова Х.В., Петриков С.С. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2021. 10 (1). 122–134.
6. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. Клиническая фармакология и терапия. 2003. 12 (1). 74
7. Moyer T.P., O’Kane D.J., Linnea M. et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. Mayo Clin. Proc. 2009. 84, 12. 1079–1094.
8. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция. Consilium Medicum. 2019.

**References:**

1. Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack. 2024.
2. Babadayeva N.M., Shostak N.A., Kiriyenko A.I. Venous thrombosis – risk factors, management strategy. Clinician. 2007. 2. 35–43.
3. Pizova N.V. "Thrombophilia: genetic polymorphisms and vascular accidents": monograph. Moscow. IMA-Press. 2013. 247.
4. Franchini M., Veneri D. Inherited thrombophilia: an update. Clin Lab. 2005. 51 (7-8). 357–365.
5. Ramazanov G.R., Korigova H.V., Petrikov S.S. Diagnostics and treatment of cerebral venous thrombosis. Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care. 2021. 10 (1). 122–134.
6. Kozlovskaya N.L. Thrombophilic conditions. Clinical pharmacology and therapy. 2003; 12 (1). 74.
7. Moyer T.P., O’Kane D.J., Linnea M. et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. Mayo Clin. Proc. 2009. 84. 12. 1079–1094.
8. Mubarakshina O.A., Somov M.N., Batishcheva G.A. Pharmacogenetics of warfarin: current state of the issue. Lecture. Consilium Medicum. 2019.

**Информация об авторах:**

1. **Ермоленко Наталия Александровна**, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, e-mail: [ermola@bk.ru](mailto:ermola@bk.ru).
2. **Кустовинова Инна Сергеевна**, врач-невролог e-mail: [innakhmyz2012@yandex.ru](mailto:innakhmyz2012@yandex.ru), SPIN-код: 4065-8058, ORCID ID: 0000-0003-1119-4798.

*Author information:*

1. **Ermolenko N.A.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, e-mail: [ermola@bk.ru](mailto:ermola@bk.ru).
2. **Kustovinova I.S.**, neurologist, e-mail: [innakhmyz2012@yandex.ru](mailto:innakhmyz2012@yandex.ru), SPIN-код: 4065-8058, ORCID ID: 0000-0003-1119-4798.

*Информация*

Дата передачи в печать – 30.12.2025

Дата опубликования – 27.01.2026