

На правах рукописи

РОВЕНСКИХ ДЕНИС НИКОЛАЕВИЧ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В
РИСКЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ И ЕГО ИСХОДОВ**

14.03.03 — патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицина»

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Удуг Владимир Васильевич

доктор медицинских наук

Усов Станислав Александрович

Официальные оппоненты:

Ефремов Анатолий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, заведующий кафедрой

Тютрин Иван Илларионович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии"

Защита состоится « ____ » _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.031.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (www.pharmso.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Амосова Евдокия Наумовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ОТГВНК) является одной из самых частых причин смертности и инвалидизации в России и постиндустриальных странах [Оганов Р. Г., 2010; Шестакова М. В., 2011].

Вне зависимости от причины возникновения, ОТГВНК чрезвычайно часто сопровождается осложнениями, непосредственно угрожающими жизни больных — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), либо ведущими к инвалидизации вследствие развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей на фоне посттромбофлебитического синдрома, хронической легочной гипертензии после перенесенной ТЭЛА [Савельев В. С., 2003; Goldhaber S. Z., 2012].

Наиболее часто ОТГВНК встречается у больных, иммобилизованных в силу тех или иных обстоятельств (выпадение функции «мышечной помпы» нижних конечностей); пациентов со злокачественными опухолями; больных, перенесших ортопедические операции; пациенток, регулярно принимающих оральные контрацептивы [Балуда В. П., 1999; Бокарев И. Н., 2009]; т.е. у пациентов с разного рода тромбофилиями, в том числе генетически обусловленными [Макацария А. Д., 2006; Cattaneo M., 1999]. Под термином «тромбофилия» подразумевают нарушения гемостаза, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза. При этом большинство тромбофилий являются не строгими предикторами возникновения ОТГВНК, а только факторами риска его развития. Под термином «фактор риска» при этом понимается любое, между наличием которого и повышенной встречаемостью заболевания существует, либо предполагается причинно-следственная связь [Rosendaal F. R., 1999; Samama M. M., 2003].

Однако в большинстве случаев причина возникновения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей остается неясной.

Степень разработанности. Исследования последних лет раскрыли многие механизмы развития тромбофилических состояний. Особое внимание уделяется такому состоянию как метаболический синдром (МС), представляющий собой кластер патогенетически связанных между собой состояний: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия. Различные авторитетные врачебные сообщества солидарны в качественных показателях МС, но количественные критерии несколько разнятся, что вполне объяснимо особенностями различных популяций [Крюков Н. Н., 2001; Мамедов М. Н., 2007; Grundy, 2008].

Острые нарушения артериального кровоснабжения миокарда или головного мозга (инфаркт миокарда, инсульт) являются наиболее частыми осложнениями МС [Суслина З. А., 2005].

Значительно меньше внимания уделяется как острым нарушениям венозного кровообращения нижних конечностей, так и исходам такого нарушения у больных с МС [Braekkan S. K., 2010; Steffen L. M., 2009].

Исследования последних лет существенно расширили представления о молекулярно-генетических механизмах формирования тромбофилических состояний. Однако на данный момент в России весьма редкими остаются молекулярно-генетические исследования нарушений в системе гемостаза, влияющих на развитие ОТГВНК в отдельных популяциях.

Не до конца выясненная роль МС и молекулярно-генетических нарушений в механизме развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и обусловила направление предпринятого исследования.

Цель исследования. Изучить метаболические и молекулярно-генетические факторы в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и его исходов (посттромбофлебитического синдрома и рецидива тромбоза глубоких вен нижних конечностей).

Задачи исследования:

1. Изучить роль метаболического синдрома в развитии острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
2. Изучить особенности нарушений липидного обмена, влияющих на риск развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
3. Изучить влияние полиморфизма гена МТНFR (С677Т) на риск развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
4. Изучить влияние метаболических и молекулярно-генетических нарушений на развитие исходов острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
5. Определить долю больных с острым идиопатическим тромбозом глубоких вен нижних конечностей в общей структуре пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Научная новизна. Впервые продемонстрировано влияние нарушений обмена триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, на риск развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и доказана роль метаболического синдрома и дислипидемии как факторов риска развития посттромбофлебитического синдрома.

Впервые у пациентов хирургического профиля с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей в сравнении с общей популяцией жителей города Новосибирска изучена частота мутации Лейдена (А506G), полиморфизма гена протромбина (G20210А) и полиморфизма гена МТНFR (С677Т).

Доказана роль полиморфизма гена МТНFR (С677Т) в его гомозиготном состоянии по аллелю Т как фактора риска развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и его рецидива.

Теоретическая и практическая значимость. Исследование наличия метаболических и молекулярно-генетических нарушений позволяет определить их патогенетическую значимость в развитии острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Выявление нарушений липидного обмена, представляющих основу метаболического синдрома, диктует необходимость их коррекции с целью первичной профилактики развития острого тромбоза глубоких вен нижних

конечностей и вторичной профилактики такого его осложнения, как посттромбофлебитический синдром.

При выявлении генетически обусловленного нарушения фолатного обмена - полиморфизма гена MTHFR (C677T) у пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей в анамнезе, необходимо дополнение к стандартной терапии корректоров фолатного обмена для профилактики рецидива острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в несколько этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 203 источника, из них 85 – отечественных, 118 – зарубежных. На 2 этапе проведено обследование 80 пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В ходе первого этапа изучались молекулярно-генетические и метаболические факторы в острый период тромбоза глубоких вен нижних конечностей. В ходе второго этапа изучались исходы острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей (наличие посттромбофлебитического синдрома, эпизоды рецидива) у пациентов с метаболическим синдромом и однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) гена MTHFR (C677T). В исследовании применялись лабораторные методы, включающие общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование показателей гемостаза. Проводились инструментальные и функциональные методы обследования для оценки наличия факторов риска развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Для молекулярно-генетического исследования ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы генов определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. На третьем этапе исследования проводили статистический анализ полученных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом исследуемого материала с привлечением современных лабораторных и инструментальных методов, а также использованием адекватных критериев статистического анализа. Основные результаты работы доложены и обсуждены на III Съезде хирургов Сибири и Дальнего востока (Томск 2009); III Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий 2010); XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий 2011); IV Съезде хирургов Сибири и Дальнего востока (Иркутск 2012); XVI Всероссийской научно-практической конференции. Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий 2012); XVII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий 2013), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: «интеграция специальностей» (Ленинск-Кузнецкий 2014).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 17

печатных работ, из них пять статей в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 87 листах печатного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 1 рисунком. Список литературы содержит 203 наименования источников, из них 85 – отечественных, 118 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. В разделах представлены сведения о степени изученности факторов риска развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и патофизиологические аспекты нарушений в системе гемостаза при метаболическом синдроме с привлечением большого количества литературных источников.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. В основу работы положены результаты обследования и лечения 206 больных обоего пола с ОТГВНК последовательно госпитализированных в Городской ангиохирургический центр в экстренном порядке в период с 2009 по 2010 годы и 580 жителей г. Новосибирска из числа включенных в популяционные исследования, не имевших видимых признаков наличия венозной патологии.

Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с Хельсинской декларацией, «Рекомендациями для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике «Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины» (протокол №7 от 29.03.2011г.). До начала исследования все лица, включенные в него, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническими признаками ОТГВНК считались: постоянные распирающие боли в голени, усиление болевого синдрома при физической нагрузке, отек мягких тканей нижней конечности, бледность или синюшность кожных покровов с усилением подкожного венозного рисунка за счет переполнения кровью поверхностных вен. Проверяли наличие таких признаков ОТГВНК как усиление болей в голени при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса) и усиление болевого синдрома при сдавлении мягких тканей задней поверхности голени в передне-заднем направлении (симптом Мозеса).

Определение наличия ПТФС после перенесенного ОТГВНК проводилось согласно классификации В.С. Савельева (2001 г.).

Лабораторные исследования включали в себя:

- биохимические исследования: ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ОХС;
- исследование показателей гемостаза: ПТИ, ФГ, АПТВ, МНО, РФМК.

Исследования липидного спектра выполнялись с помощью ферментных наборов фирмы «Human» (Австрия) на автоанализаторе «Airone-20» (США). Уровень ЛПВП определяли тем же методом, что и ОХС, после осаждения из сыворотки ЛПНП и ЛПОНП фосфовольфраматом натрия с $MgCl_2$. Уровень ЛПНП вычисляли по общепринятой формуле Friedwald и соавт. $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = \text{общий } ХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛПВП)$.

Исследование гемостаза проводилось на полуавтоматических коагулометрах «СОАG-A-MATE ХМ» (“OrganonTeknika”) (США) и «ACL-200» (“Instrumentation Laboratory”) (США). Забор крови проводился до начала антикоагулянтной терапии.

ПТИ определялось по методу Квика: $ПТИ = (\text{протромбиновое время контрольной нормальной плазмы} / \text{протромбиновое время больного}) \times 100 \%$.

МНО определялось как отношение протромбинового времени пациента к нормальному протромбиновому времени, возведенное в значение международного индекса чувствительности использованного при тесте реагента.

АПТВ определялось как время свёртывания плазмы крови в условиях стандартизированной активации контактной фазы (эллаговой кислотой) и фосфолипидами (кефалином) процесса коагуляции в присутствии ионов кальция.

РФМК определялось по принципу определения в плазме крови, содержащей РФМК, зёрен фибрина после добавления к ней раствора фенантролина.

Диагноз ОТГВНК и ПТФС верифицировался путем проведения УЗДС нижних конечностей.

АД измеряли трижды с интервалом в две минуты на руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра «Omron M5-I» (КНР) с регистрацией среднего значения трех измерений. Перед проведением тонометрии выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и данные о приеме гипотензивных препаратов в течение последних двух недель. Лица с нормотонией в случаях приема препаратов, снижающих АД, были также учтены как больные с АГ.

Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и верхней передней остью подвздошной кости.

Изучалось наличие клинически значимых полиморфизмов генов системы гемостаза, а именно: мутации Лейдена FV (A506G), полиморфизма гена протромбина (G20210A), полиморфизма гена MTHFR (C677T).

ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Наличие полиморфизма генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды «TaqMan, Applied Biosystems») (США) на приборе «ABI 7900HT» (США).

Критериями включения в основную группу исследования были:

1. Возраст от 25 до 59 лет.
2. Установленный клинически и верифицированный инструментально (УЗДС) диагноз острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

3. Наличие информированного согласия пациента на включение в исследование.

Критериями исключения были:

1. Наличие у больного с ОТГВНК диагностированного онкологического заболевания.

2. Регулярный прием пациенткой с ОТГВНК комбинированных оральных контрацептивов.

3. Длительно (свыше 7 суток) иммобилизованные в силу тех или иных причин пациенты с ОТГВНК

4. Наличие у больного с ОТГВНК заболевания почек с нефротическим синдромом.

У 126 из 206 пациентов с ОТГВНК — 61,3 % (59 мужчин и 67 женщины, средний возраст составил $54,6 \pm 1,2$ лет), в ходе обследования выявлены ФР развития ОТГВНК, соответствующие критериям исключения.

Таким образом, в основную группу вошли 80 больных – 38,7% (38 мужчин и 42 женщины) с так называемым острым идиопатическим тромбозом глубоких вен нижних конечностей в возрасте от 25 до 59 лет (средний возраст больных $48,3 \pm 1,5$ лет).

Группа контроля была отобрана из популяционных выборок жителей двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и других крупных промышленных городов Сибири. Выборка была сформирована на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборок из генеральной совокупности определялся протоколами проектов НАРИЕЕ. Ранее (2003–2006 гг.) сотрудниками Института терапии СО РАМН в рамках проекта НАРИЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe) проведено обследование 9397 мужчин и женщин. Отклик составил около 70 %. Из этой когорты сформирована контрольная группа в количестве 580 человек (360 мужчин, 220 женщин) в возрасте от 25 до 59 лет (средний возраст $49,9 \pm 0,5$ лет) без видимой патологии вен нижних конечностей и эпизодов ОТГВНК в анамнезе.

Исследование состояло из 2 этапов.

В ходе первого этапа изучались молекулярно-генетические и метаболические факторы в острый период тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

58 больным основной группы и всем из группы контроля проводилось молекулярно-генетическое обследование с целью диагностики наличия ОНП в системе гемостаза (мутация Лейдена, полиморфизм гена протромбина, полиморфизм гена MTHFR).

Для определения наличия МС у всех лиц, включенных в исследование, использовались (исходя из этногеографических условий проведения исследования) критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и International Diabetes Federation (IDF):

1. Критерии ВНОК, 2009 — Абдоминальное ожирение (АО): ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин + не менее двух из следующих критериев: АД

$\geq 140/90$ мм рт. ст.; повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; гликемия плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

2. Критерии IDF, 2005 — АО: ОТ > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин + не менее двух из следующих критериев: АД $\geq 130/85$ мм.рт.ст или предшествующая антигипертензивная терапия; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; гликемия плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или СД типа 2.

В ходе второго этапа изучались исходы ОТГВНК (наличие ПТФС, эпизоды рецидива ОТГВНК) у пациентов с МС и ОНП гена МТНFR (С677Т).

Статистический анализ результатов исследования молекулярно-генетических и метаболических факторов проводился с использованием пакета программ «SPSS Statistics 11.5».

Первым этапом определяли частоту генотипов и аллелей, изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в группе больных острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей и контрольной группе, затем оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Ассоциация ОНП с ОТГВНК проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (OR — odds ratio).

При обработке результатов исследования метаболических факторов с целью изучения характера распределения изучаемых параметров использовали тест Колмогорова-Смирнова на «нормальность». Значимость различий в группах оценивали по критерию Стьюдента для нормального распределения.

Третья глава диссертации посвящена описанию результатов исследования роли молекулярно-генетическим и метаболических факторов в риске развития ОТГВНК. Полученные данные представлены в виде таблиц и рисунков.

Возрастно-половой состав основной группы больных представлен в таблице 1. По возрасту (молодой, средний) пациенты были распределены в соответствии с классификацией ВОЗ (2012).

Таблица 1 - Возрастно-половой состав основной группы больных (n = 80)

Возраст	Пол		Итого
	муж.	жен.	
25–44 лет	8 (10,0 %)	9 (11,3 %)	15 (18,8 %)
45–59 лет	30 (37,5 %)	33 (41,2 %)	65 (81,2 %)*
Итого	38 (47,5 %)	42 (52,5 %)	80 (100 %)

* $p < 0,05$ при сравнении возрастных групп.

Следовательно, наиболее часто ОТГВНК диагностирован у лиц среднего возраста — 81,2 %, встречаясь практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин как в целой выборке, так и в отдельных возрастных группах.

При исследовании состояния системы гемостаза, оцениваемое по параметрам ПТИ, АПТВ, МНО, РФМК, не выявлено выраженных различий между исследуемыми группами.

Результаты молекулярно-генетических исследований

В ходе молекулярно-генетических исследований были получены следующие результаты. Мутация Лейдена FV A506G выявлена у 2 больных с ОИТГВНК (3,4 %) и у 18 лиц в контрольной группе (3,1 %).

Ни у одного пациента с ОТГВНК не выявлено полиморфизма G20210A в гене протромбина. В контрольной же группе он обнаружен у 9 лиц (1,5 %). При этом ни у одного из лиц контрольной группы в анамнезе не было эпизодов ОТГВНК.

Таким образом, среди включенных в исследование лиц наличие мутации Лейдена FV A506G и полиморфизма G20210A в гене протромбина не играли значимой роли в возникновении ОТГВНК.

При сравнении частот генотипов полиморфизма C677T в гене MTHFR в исследуемых группах обнаружено высоко достоверное различие ($p < 0,001$) между основной и контрольной группами за счёт существенного повышения доли носителей генотипа ТТ в группе больных с ОТГВНК. Рассчитанная методом отношения шансов вероятность развития ОТГВНК у носителей генотипом ТТ в 2,5 раза выше по сравнению с носителями генотипа СС (95 % ДИ 1,4–4,5; $p = 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2 - Частота встречаемости генотипов полиморфизма C677T в гене MTHFR у больных ОТГВНК ($n = 58$) и группе контроля ($n = 580$)

Генотипы	Контрольная группа		ОТГВНК	
	абс.	%	абс.	%
СС	308	53,1	18	31,0
СТ	229	39,5	26	44,8
ТТ	43	7,4	14	24,2*
Всего	580	100	58	100

* $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Результаты распределения частоты встречаемости аллельных вариантов гена MTHFR C677T в группе с ОТГВНК представлена в таблице 3.

Оказалось, что среди пациентов с ОТГВНК у женщин доля носительниц генотипа ТТ была ниже (13,0 %), по сравнению с мужчинами (31,4 %). Различия не достигают уровня статистической значимости ($p=0,130$) из-за небольшого размера исследуемых групп. Тем не менее, есть основания предположить существенный вклад генетически обусловленных нарушений фолатного обмена в

развитие ОТГВНК у мужчин.

Таблица 3 - Частота встречаемости генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR у мужчин (n = 35) и женщин с ОТГВНК (n = 23)

Генотипы	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
СС	8	22,9	10	43,5
СТ	16	45,7	10	43,5
ТТ	11	31,4	3	13,0
Всего	35	100	23	100

Результаты исследования метаболических нарушений в начале наблюдения

При изучении частоты встречаемости МС в основной группе и группе контроля было получены нижеследующие результаты.

Таблица 4 - Распространенность МС у больных ОТГВНК (n = 80) и группе контроля (n = 580)

Пол	Критерии			
	IDF		ВНОК	
	основная группа, абс. (%)	контрольная группа, абс. (%)	основная группа, абс. (%)	контрольная группа, абс. (%)
Всего	43 (53,8)*	167 (28,8)	33 (41,3)*	145 (25,0)
Жен.	25 (31,3)*	72 (12,4)	20 (25,0)*	63 (10,8)
Муж.	18 (22,5)	95 (16,4)	13 (16,3)	82 (14,2)

* p < 0,05 по сравнению с группой контроля.

Частота МС у больных ОТГВНК по критериям IDF составила 53,8 % (22,5 % среди мужчин и 31,3 % среди женщин), по критериям ВНОК — 41,3 % (16,3 % и 25,0 % соответственно).

Распространенность МС в группе контроля по критериям IDF составила 28,8 % (16,4 % среди мужчин и 12,4 % среди женщин), по критериям ВНОК — 25,0 % (14,2 % и 10,8 % соответственно).

Таким образом, согласно критериям IDF и ВНОК МС встречался достоверно чаще в основной группе (ОТГВНК), чем группе контроля, чаще наблюдаясь среди лиц женского пола (p < 0,05).

Была изучена значимость отдельных компонентов МС как факторы риска развития ОТГВНК.

Абдоминальное ожирение является базовым компонентом при констатации наличия МС по критериям ВНОК и IDF (ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин). По результатам исследования АО диагностировано у 46 (56,2 %)

больных ОТГВНК: у 18 мужчин (43,2 %) и 28 женщин (66,9 %) больных с ОТГВНК.

В контрольной группе АО выявлено у 306 (52,7 %): у 87 (39,4 %) мужчин и 209 (58,3 %) женщин. Различия в частоте встречаемости АО у лиц контрольной группы и больных ОТГВНК как в целом, так и у мужчин и женщин, не достигают статистической значимости ($p = 0,187$); следовательно, АО само по себе не может рассматриваться, как фактор риска развития ОТГВНК.

При изучении нарушений липидного обмена у больных с МС было выявлено, что гипертриглицеридемия (повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) встречалась у 61 (76,2 %) больных с ОТГВНК: у 27 (70,5 %) мужчин и 34 (80,6 %) женщин.

В группе контроля гипертриглицеридемия наблюдалась только у 129 (22,2 %) исследуемых: 57 (26,1 %) мужчин и 72 (20,1 %) женщин. Различия в частоте выявления гипертриглицеридемии статистически значима ($p < 0,001$).

Уровень ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л наблюдается у 38 (47,4 %) больных с ОТГВНК: 18 (47,7 %) и 20 (47,2 %) мужчин и женщин, соответственно.

В группе контроля содержание ЛПНП в плазме $> 3,0$ ммоль/л наблюдалось у 155 (26,7 %) исследуемых лиц: 58 (6,5 %) и 97 (27,0 %) мужчин и женщин, соответственно. Различия в группах достигают статистической значимости ($p = 0,0235$).

Снижение уровня ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин согласно критериям ВНОК и IDF выявлено у 35 (43,7 %) больных с ОТГВНК: 16 (43,2 %) мужчин и 19 (44,4 %) женщин.

Снижение ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин согласно критериям ВНОК и IDF выявлено у 58 (10,0 %) исследуемых группы контроля: 13 (5,9 %) и 45 (12,4 %) мужчин и женщин, соответственно. Различия в группах достигают статистической значимости ($p = 0,0138$).

Нарушение углеводного обмена по критериям IDF выявлено у 15 (18,7 %) больных с ОТГВНК: 4 (11,4 %) мужчин и 11 (25,0 %) женщин, по критериям ВНОК у мужчин основной группы нет изменений, у женщин 1 (2,8 %).

В контрольной группе нарушения углеводного обмена выявлены чаще. Так, гликемия выше 5,6 ммоль/л (критерий IDF) наблюдалась у 119 (20,5 %) исследуемых: 52 (14,4 %) мужчин и 67 (30,4 %) женщин, гликемия выше 6,1 ммоль/л (критерий ВНОК) у 66 (11,4 %) исследуемых, из них мужчин - 35 (9,8 %), женщин - 31 (14,1 %). Различия в группах не достигают статистической значимости ($p=0,257$).

АГ в основной группе диагностирована согласно критериям ВНОК ($> 140/90$ мм рт. ст.) у 18 мужчин (47,4 %) и 18 женщин (42,3 %); критериям IDF ($> 130/85$ мм рт. ст. по IDF) у 24 мужчин (63,6%) и 27 женщин (63,9%).

В контрольной группе АГ выявлена согласно критериям ВНОК у 164 (45,6 %) мужчин и 90 (40,8 %) женщин; критериям IDF у 238 (66,0%) мужчин и 134 (40,8%) женщин. Частота наблюдения АГ у лиц контрольной группы и больных ОТГВНК сопоставима, различия в сравниваемых группах

статистически не достоверны ($p=0,165$), следовательно, АГ самостоятельно не может рассматриваться, как фактор риска развития ОТГВНК.

Таким образом, при исследовании компонентов МС было выявлено, что дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышение концентрации атерогенных липидов) достоверно чаще встречалась у больных с ОТГВНК. Следовательно, дислипидемия может рассматриваться как независимый фактор риска развития ОТГВНК. В тоже время гипергликемия чаще наблюдалась у лиц контрольной группы, что не позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития ОТГВНК.

На основе полученных в ходе исследования данных с учетом проанализированного литературного материала предлагается схема участия факторов риска в развитии острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей (Рисунок 1).

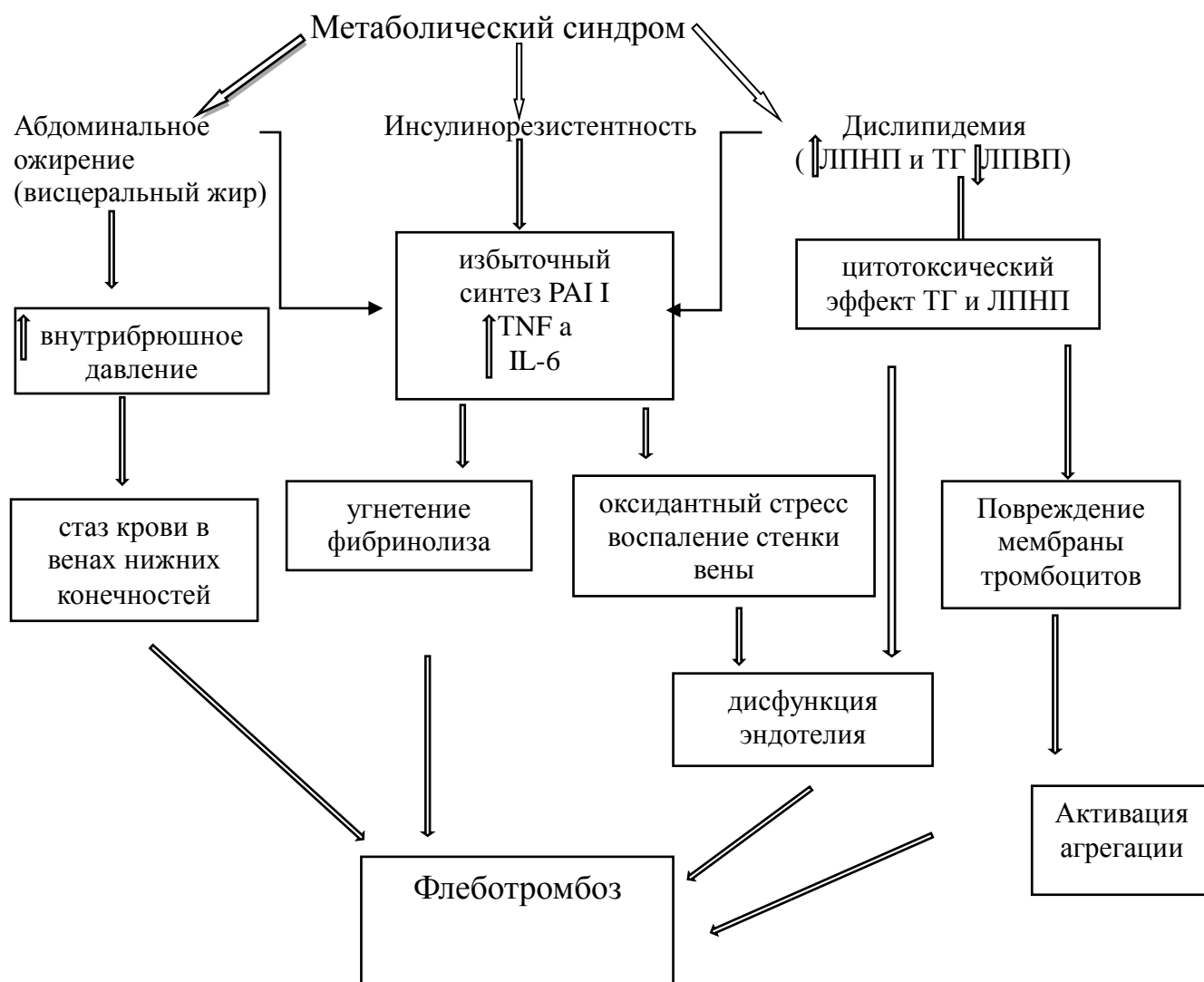


Рисунок 1. Схема участия факторов риска в развитии флеботромбоза.

Исходы перенесенного ОТГВНК

Отдаленные исходы перенесенного ОТГВНК представлены в таблице 5. Через год после эпизода ОТГВНК при клиническом обследовании и УЗДС сосудов нижних конечностей было обнаружено, что у 17 из них за период наблюдения не было рецидивов флеботромбоза, имелась реканализация ранее тромбированных вен и не было признаков ХВН. У 24 на протяжении года флеботромбоз рецидивировал, но при обследовании не зарегистрировано признаков ПТФС и ХВН. Наконец, у 39 пациентов развился ПТФС с ХВН различной степени выраженности.

Таблица 5 - Отдаленные исходы ОТГВНК (n = 80)

Исход ОТГВНК	Муж. n = 38		Жен. n = 42	
	абс.	%	абс.	%
Реканализация	9	8,9	8	13,8
Рецидив	18	18,7	6	8,7
ПТФС с явлениями ХВН	11	11,2	28	38,7*

* $p = 0,0375$ по сравнению с мужчинами.

Таким образом, отмечены более высокие показатели по рецидиву ОТГВНК у мужчин (18,7 %) по сравнению с женщинами (8,7 %). Различия по данному критерию не достигают статистической значимости $p=0,176$. С другой стороны, ПТФС у женщин развивался достоверно более часто (38,7 %) чем у мужчин (11,2 %).

Влияние молекулярно-генетических и метаболических нарушений на исходы ОТГВНК

Ассоциация исходов ОТГВНК с полиморфным вариантом С677Т гена МТНFR представлена в таблицах 6 и 7.

Рецидив ОТГВНК в большей степени у мужчин основной группы исследования связан с более высокой частотой полиморфизма в гене МТНFR С677Т. Вероятность развития рецидива ОТГВНК у носителей генотипа ТТ в 1,8 раз выше чем у носителей генотипа СТ и в 2,4 раза выше чем у носителей генотипа СС (95 % ДИ 1,3–3,8; $p = 0,001$).

Таблица 6 - Частота встречаемости генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR в зависимости от пола у больных с рецидивом ОТГВНК (n = 24)

Генотипы	Пол			
	Муж.		Жен.	
	абс.	%	абс.	%
СС	1	5,5	1	16,6
СТ	6	33,3	2	33,3
ТТ	11	61,2*	3	50,1
Всего	18	100	6	100

* $p = 0,0158$ по сравнению с генотипом СС.

Таблица 7 - Частота встречаемости генотипов полиморфизма С677Т в гене МТНFR в зависимости от пола у пациентов с ПТФС (n = 39)

Генотипы	Пол			
	Муж.		Жен.	
	абс.	%	абс.	%
СС	6	54,4	24	85,7
СТ	5	45,6	4	14,3
ТТ	0	0	0	0
Всего	11	100	28	100

У большинства пациентов с развившимся ПТФС (30 из 39) не выявлено полиморфизма С677Т в гене МТНFR.

Таблица 8 - Распространенность МС у пациентов с ПТФС (n=39)

Критерии МС		пол				Всего	
		муж		жен		Абс.	%
		Абс.	%	Абс.	%		
IDF	Есть МС	10	25,6*	22	56,4*	39	100
	Нет МС	1	2,6	6	15,4		
ВНОК	Есть МС	8	20,5*	18	46,1*	39	100
	Нет МС	3	7,7	10	25,6		

* $p < 0,05$ по сравнению группы с наличием МС и отсутствием МС

ПТФС в исходе перенесенного ОТГВНК встречался достоверно чаще у пациентов с МС (не зависимо от пола) как по критериям IDF, так и по критериям ВНОК. Таким образом, МС можно расценивать как фактор риска развития ПТФС после эпизода ОТГВНК.

Таблица 9 - Распространенность МС у пациентов с рецидивом ОТГВНК (n=24)

Критерии МС		пол				Всего	
		Муж		жен		Абс.	%
		Абс.	%	Абс.	%		
IDF	Есть МС	4	16,6	1	4,2	24	100
	Нет МС	14	58,3*	5	20,8*		
ВНОК	Есть МС	3	12,5	1	4,2	24	100
	Нет МС	15	62,5*	5	20,8*		

* $p < 0,05$ по сравнению группы с отсутствием МС и наличием МС

Полученные данные о распространенности МС среди пациентов с рецидивом ОТГВНК свидетельствуют о достоверно меньшем влиянии МС на рецидив ОТГВНК (не зависимо от пола).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В заключение считаю необходимым суммировать основные результаты выполненных исследований.

Проблема ОТГВНК и его исходов является весьма актуальной и привлекает интерес специалистов различных областей медицинской науки (патолофизиологов, медицинских генетиков, хирургов, онкологов, акушеров-гинекологов). Это продиктовано следующими обстоятельствами:

1. ОТГВНК опасен развитием такого осложнения, как ТЭЛА, являющейся третьей по частоте (после острых нарушений артериального кровообращения и онкологической патологии) причиной в общей структуре смертности в России.

2. Частая инвалидизация вследствие ХВН в исходе ОТГВНК и развитие ХЛН после перенесенной ТЭЛА представляет собой медико-социальную проблему.

3. ОТГВНК является мультидисциплинарной проблемой, так как развивается не только у оперированных больных, но и у пациентов нехирургического профиля.

В то же время во многих случаях патогенез острых нарушений кровотока по глубоким венам нижних конечностей остается неизвестным: в этих случаях принято говорить об остром идиопатическом тромбозе глубоких вен нижних конечностей.

В проведенном исследовании при первичном анализе у 38,7 % из всех наблюдавшихся больных не установлены факторы риска ОТГВНК. Эти цифры выглядели сопоставимо с имеющимися отечественными и зарубежными данными [Стойко Ю.М., 2006; Millenson M.M., 2006; Hogg K., 2012]. Однако, в результате исследования у этой группы пациентов таких метаболических и молекулярно-генетических нарушений, как МС и полиморфизмы генов МТНFR (С677Т), протромбина (G20210А), мутации Лейдена (А506G), эта цифра сократилась до 16,4 %.

Полученные в ходе проведенного исследования данные говорят о достоверно более высокой встречаемости полиморфизма С677Т в гене МТНFR (гомозиготное состояние по аллелю Т) у больных с ОТГВНК (24,2 %) по сравнению с контрольной группой (7,4 %). Отношение шансов показывает, что у носителей генотипа ТТ риск возникновения ОТГВНК в 2,5 раза выше по сравнению с носителями генотипа СС (95 % ДИ 1,4–4,5; $p = 0,001$). Среди лиц мужского пола с ОТГВНК гомозигот по аллелю Т было больше, чем среди женщин (31,4 % на против 13,0 %). Однако, различия не достигают уровня статистической значимости ($p=0,130$), из-за небольшого размера исследуемых групп. Тем не менее, есть основания предположить значительный вклад нарушений фолатного обмена в риск развития ОТГВНК у мужчин. Таким образом, наличие полиморфизма С677Т в гене МТНFR (регуляторе фолатного

обмена) в гомозиготном варианте по аллелю T является фактором риска развития ОТГВНК.

Среди 58 пациентов с ОТГВНК, которым проводились молекулярно-генетические исследования, мутация Лейдена A506G выявлена лишь у 2 женщин, а в контрольной группе — у 18 лиц (3,1 %). Полиморфизм гена протромбина G20210A не обнаружен ни в одном наблюдении в основной группе исследования и у 9 (1,5 %) лиц контрольной группы. Несомненная роль этих молекулярно-генетических расстройств в патогенезе ОТГВНК подтверждена многочисленными исследованиями [Бокарев И.Н., 2005; Капустин С.И., 2005; Кириенко А.И., 2006; Duran R., 2005; Franco R.F., 2010], но, как показали результаты проведенного исследования, в конкретной популяции жителей города Новосибирска они не слишком широко распространены, в отличие от Северо-Западного региона страны [Капустин С.И., 2006].

К настоящему времени доказано, что метаболические расстройства (дислипидемия, инсулинорезистентность и МС в целом) являются факторами риска развития таких грозных нарушений артериального кровоснабжения, как острый инфаркт миокарда и инсульт [Dentali F., 2009; Goldhaber S.Z., 2012]. Значительно меньше внимания уделяется роли метаболических расстройств в развитии острых нарушений венозного кровотока, прежде всего — ОТГВНК [Steffen L.M., 2009; Braekkan S.K., 2010].

В проведенном исследовании было установлено, что частота МС у больных ОТГВНК согласно критериям IDF составила 53,8 %, по критериям ВНОК — 41,3 %. В группе контроля частота МС по критериям IDF составила 28,8 %, по критериям ВНОК — 25,0 %. Следовательно, МС по обоим использовавшимся критериям встречался достоверно ($p < 0,05$) более часто в основной группе исследования, чем группе контроля.

Таким образом, установлено, что МС является фактором риска развития ОТГВНК.

При изучении роли отдельных компонентов МС выявлено, что абдоминальное ожирение само по себе не может считаться фактором риска развития ОТГВНК. Это еще раз подтверждает значимость кластерного характера таких патогенетически связанных между собой состояний, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия.

Что касается нарушений липидного обмена у больных с ОТГВНК было выявлено, что гипертриглицеридемия (повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) встретилась у 61 (76,2 %) из 80 больных с ОТГВНК. В группе контроля гипертриглицеридемия наблюдалась только у 129 (22,2 %) обследованных.

Концентрация ЛПНП при $> 3,0$ ммоль/л наблюдалась у 38 (47,4 %) из 80 больных с ОТГВНК. В группе контроля концентрация ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л наблюдались у 155 (26,7 %) исследуемых лиц. Полученные данные позволяют расценить дислипидемию в общей структуре МС как независимый фактор риска развития ОТГВНК.

Проведя анализ литературы по проблеме МС и связанного с его наличием ОТГВНК, в отечественных источниках мы не обнаружили каких-либо

публикаций, отражающих патогенетическую связь метаболических расстройств и ОТГВНК. Исследования, проведенные в США и Италии [Lakka L.M., 2002; Steffen L.M., 2009], выявили повышенную встречаемость дислипидемии у лиц с ОТГВНК, в том числе оперированных по поводу ОТГВНК. В противоположность этому южно-корейские исследователи [Jang M.J., 2009] не обнаружили достоверной разницы в распространенности дислипидемий у больных с ОТГВНК и в общей популяции. Причиной этого может быть этногенетическое разнообразие населения различных регионов мира. Результаты проведенного исследования совпадают с данными, полученными в Северной Америке и Европе, и отличаются от данных, приводимых исследователями из моноэтнического региона Азии. В этой связи вполне обоснованной выглядит декларация IDF (2005), особо подчеркивающая актуальность исследования проявлений МС в различных популяциях людей по всему миру.

Таким образом, у больных с ОТГВНК достоверно чаще, чем в контрольной группе наблюдаются МС и дислипидемия (повышенная концентрация ТГ и ЛПНП, и пониженное содержание ЛПВП). Гипергликемия же достоверно чаще наблюдалась у лиц контрольной группы и поэтому не может считаться ФР развития ОТГВНК. Следовательно, из изучавшихся биохимических показателей лишь такой компонент МС, как дислипидемия, может быть признан независимым фактором риска развития ОТГВНК.

Высокий риск рецидива ОТГВНК и развития ПТФС даже при правильно проведенном лечении ОТГВНК требует изучения факторов риска возникновения рецидивного флеботромбоза и ПТФС. Результаты проведенного исследования доказывают влияние наличия МС и полиморфизма С667Т в гене МТНFR на риск развития ОТГВНК и его исходы (рецидив, ПТФС).

Через год после эпизода ОТГВНК при клиническом обследовании и УЗДС сосудов нижних конечностей было обнаружено, что у 17 (21,25 %) пациентов за период наблюдения не было рецидивов флеботромбоза, имелась реканализация ранее тромбированных вен и не было признаков ХВН. У 24 (30,0 %) на протяжении года флеботромбоз рецидивировал, но при обследовании не зарегистрировано признаков ПТФС и ХВН. Наконец, у 39 (48,75 %) пациентов развился ПТФС с ХВН различной степени выраженности.

У мужчин основной группы исследования, имевших рецидив ОТГВНК, отмечена более высокая частота полиморфизма в гене МТНFR (С667Т). Вероятность развития рецидива ОТГВНК у носителей генотипа ТТ (гомозиготный вариант) в 1,8 раз выше, чем у носителей генотипа СТ (гетерозиготный вариант) и 2,4 раза выше чем у носителей генотипа СС (95 % ДИ 1,3–3,8; $p = 0,001$).

У большинства пациентов с развившимся ПТФС (30 из 39) не выявлено полиморфизма С667Т в гене МТНFR.

ПТФС в исходе перенесенного ОТГВНК встречался достоверно чаще у пациентов с МС (независимо от пола) как по критериям IDF (82,0 %), так и по критериям ВНОК (66,6 %). Таким образом, МС можно расценивать как фактор риска развития ПТФС после эпизода ОТГВНК.

Итак, результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что МС, дислипидемия и ОНП С667Т в гене МТГФР в гомозиготном его варианте являются факторами риска развития ОТГВНК.

Что касается исходов перенесенного ОТГВНК, то к факторам риска возникновения рецидива флеботромбоза относятся мужской пол и наличие ОНП С667Т в гене МТНFR (в особенности в гомозиготном его варианте – рецидив в 100% на протяжении года после первого эпизода тромбоза), развития ПТФС – женский пол и наличие МС. Такие факторы риска, как МС и обусловленная наличием ОНП С667Т в гене МТНFR гипергомоцистеинемия, могут быть отнесены к модифицируемым, что дает основание рекомендовать меры по их коррекции для профилактики возникновения ОТГВНК и использование этих мер в комплексе профилактики рецидивного флеботромбоза и развития ПТФС.

ВЫВОДЫ

1. Метаболический синдром, в совокупности ряда своих проявлений, как-то абдоминальное ожирение и дислипидемия, в 53,8% случаев сопровождает развитие острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей и может быть отнесен к глобальному фактору риска его развития.

2. В структуре компонентов метаболического синдрома независимым фактором риска развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей являются нарушения липидного обмена, характеризующиеся повышением концентрации триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижением содержания липопротеидов высокой плотности.

3. Однонуклеотидный полиморфизм гена МТНFR (С677Т) в его гомозиготном состоянии по аллелю Т является основой генетической предрасположенности к развитию острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в 24,2% случаев.

4. Метаболический синдром является фактором риска развития посттромбофлебитического синдрома после перенесенного острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

5. Гомозиготный полиморфизм С677Т по аллелю Т гена МТНFR является фактором риска развития рецидива острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей у мужчин.

6. Результаты исследования метаболических нарушений и молекулярно-генетических расстройств у больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей позволяют существенно пересмотреть реальную долю острого идиопатического тромбоза глубоких вен нижних конечностей в общей структуре острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в сторону ее снижения (с 38,7 % до 16,5 %).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ровенских Д.Н.** Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [текст] / **Д.Н. Ровенских**, М.И. Воевода, С.А. Усов и соавт // Бюллетень СО РАМН. - 2012. - №4. - С. 90-93.
2. **Ровенских Д.Н.** Полиморфизм в гене метилентетрафолатредуктазы С667Т как фактор риска рецидива глубокого флеботромбоза нижних конечностей [Электронный ресурс] / **Д. Н. Ровенских**, С. А. Усов, М. И. Воевода // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – 2014. – № 2. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1283
3. **Ровенских Д.Н.** Роль метаболических нарушений в риске развития острого идиопатического тромбоза глубоких вен нижних конечностей [текст] / **Д.Н. Ровенских**, С.А. Усов, М.И. Воевода // Бюллетень СО РАМН. – 2014. - №5. – С. 97-100.
4. **Ровенских Д. Н.** Метаболический синдром — разновидность приобретенной тромбофилии? [Электронный ресурс] / **Д. Н. Ровенских**, М. И. Воевода, С. А. Усов // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – 2015. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1778.
5. Воевода М.И. Метаболические тромбофилии и острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей (сообщение I) [текст] / М.И. Воевода, С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских** // Флебология. – 2015. - №3. – С. 11-15.
6. Усов С.А. Хирургическое лечение острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, Д.Н. Ровенских, Я.К. Берник // Материалы III Съезда хирургов Сибири и Дальнего востока. – Томск, 2009. –15-16 октября. - С.218-219.
7. Усов С.А. Лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в условиях городского ангиохирургического центра [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских**, Я.К. Берник // Материалы III Съезда хирургов Сибири и Дальнего востока. – Томск, 2009. –15-16 октября. - С. 219.
8. Усов С.А. Хирургия острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских** // Многопрофильная больница: проблемы и решения/ Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2010. – 9-10 сентября. - С 238.
9. Усов С.А. Опыт лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в условиях городского ангиохирургического центра [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских** // Многопрофильная больница: проблемы и решения/ Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2010. – 9-10 сентября. - С 237.
10. Усов С.А. Структура факторов риска острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских**, Г.Г. Сартаков // Многопрофильная больница: проблемы и решения / Материалы XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2011. – 8-9 сентября. - С 187.
11. Усов С.А. Встречаемость метаболического синдрома у больных с острым идиопатическим тромбозом глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов,

Д.Н. Ровенских, Г.Г. Сартаков // Многопрофильная больница: проблемы и решения/ Материалы XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2011. – 8-9 сентября. - С 188.

12. Усов С.А. Метаболический синдром у больных острым идиопатическим тромбозом глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских**, Г.Г. Сартаков // Материалы IV Съезда хирургов Сибири и Дальнего востока. – Иркутск, 2012. –29 июня -1 июля. - С.105-106.

13. Усов С.А. Структура факторов риска развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских**, Г.Г. Сартаков // Материалы IV Съезда хирургов Сибири и Дальнего востока. – Иркутск, 2012. –29 июня -1 июля. - С.106-107.

14. Усов С.А. Роль метаболического синдрома в исходах острого идиопатического тромбоза глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских**, Г.Г. Сартаков // Многопрофильная больница: проблемы и решения/ Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2012. – 6-7 сентября. - С. 207-208.

15. Усов С.А. Метаболические нарушения у пациентов с острым идиопатическим тромбозом глубоких вен нижних конечностей [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских**, Г.Г. Сартаков // Многопрофильная больница: проблемы и решения/ Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2012. – 6-7 сентября. - С. 208-209.

16. Усов С.А. Роль некоторых молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей [текст] / **С.А. Усов**, **Д.Н. Ровенских**, Г.Г. Сартаков // Многопрофильная больница: проблемы и решения / Материалы XVII Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2013. – 19-20 сентября. - С 236.

17. Усов С.А. Метаболический синдром как разновидность приобретенной тромбофилии [текст] / С.А. Усов, **Д.Н. Ровенских** // Многопрофильная больница: интеграция специальностей / Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2014. – 11-12 сентября. - С 264.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АО	— абдоминальное ожирение
АПТВ	— активированное парциальное тромбoplastиновое время
БПВ	— большая подкожная вена
ГБВ	— глубокая бедренная вена
ДИ	— доверительный интервал
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
МНО	— международное нормализованное отношение
МС	— метаболический синдром

НМГ	— низкомолекулярные гепарины
ОБВ	— общая бедренная вена
ОНП	— одонуклеотидный полиморфизм
ОТГВНК	— острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ОТ	— окружность талии
ОХС	— общий холестерин
ПБВ	— поверхностная бедренная вена
ПТИ	— протромбиновый индекс
ПТФС	— посттромбофлебитический синдром
РФМК	— растворимые фибрин-мономерные комплексы
СД	— сахарный диабет
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ТЭО	— тромбоэмболические осложнения
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УЗДС	— ультразвуковое дуплексное сканирование
ФГ	— фибриноген
ХВН	— хроническая венозная недостаточность
ХЛН	— хроническая легочная недостаточность
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЦДК	— цветное дуплексное картирование
ЭКГ	— электрокардиография
МТНFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза
РАI-1	— ингибитор активатора плазминогена 1-го типа