

МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ И РИСК ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ

Капустин С.И.², Свитина С.П.², Солдатенков В.Е.², Бураков В.В.², Нохрин С.П.¹,
Томченко А.И.¹, Фомин К.Н.¹, Папаян Л.П.², Чечулова А.В.¹, Хомчук И.А.¹

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение: считается, что наследственные факторы риска ВТЭО встречаются в большем количестве случаев у пациентов молодого возраста. Однако роль наследственных факторов риска ВТЭО именно у пациентов старшей возрастной категории до конца не определена.

Материалы и методы: 174 пациента старше 45 лет с впервые диагностированным эпизодом ВТ (венозная тромбоэмболия). Выполнено молекулярно-генетическое типирование полиморфизма 9 генов, вовлеченных в регуляцию плазменного звена гемостаза из образцов геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови.

Результаты: выявлено увеличение доли носителей мутаций FII G20210A и FV G1691A среди лиц с ВТ, по сравнению со здоровой популяцией. Гетерозиготное носительство мутаций FII G20210A и FV G1691A встречалось чаще у мужчин. В группе женщин значительно преобладали гомозиготные генотипы FXIII 34 Leu/Leu.

Выводы: Гетерозиготные варианты FII 20210 G/A и FV 1691 G/A являются факторами риска ВТ у пациентов всех возрастных групп, в особенности у мужчин. Гомозиготный вариант FXIII 34 Leu/Leu может являться самостоятельным фактором риска ВТ у женщин, независимо от возраста.

Ключевые слова: венозные тромбозы, тромбофилии, тромбозы глубоких вен, венозные тромбоэмболические осложнения.

MARKERS OF HEREDITARY THROMBOPHILIA AND THE RISK OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN OLDER PATIENTS

Kapustin S.I.², Svitina S.P.², Soldatenkov V.E.², Burakov V.V.², Nochrin S.P.¹, Tomchenko A.I.¹, Fomin K.N.¹, Papayan L.P.², Chechulova A.V.¹, Homchuk I.A.¹

¹ *St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia*

² *Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia*

Abstract

Introduction: It is believed that hereditary VTE risk factors are more common in young patients. However, the role of hereditary VTE risk factors in older patients has not been fully determined.

Materials and methods: 174 patients over 45 years of age with a newly diagnosed episode of VTE (venous thromboembolism). Molecular genetic typing of the polymorphism of 9 genes involved in the regulation of the plasma link of hemostasis from genomic DNA samples obtained from peripheral blood leukocytes was performed.

Results: an increase in the proportion of carriers of mutations FII G20210A and FV G1691A was revealed among people with VTE, compared with the healthy population. Heterozygous carriage of mutations FII G20210A and FV G1691A was more common in men. Homozygous genotypes FXIII 34 Leu/Leu significantly prevailed in the group of women.

Conclusions: Heterozygous variants FII 20210 G/A and FV 1691 G/A are risk factors for VTE in patients of all age groups, especially in men. Homozygous variant FXIII 34 Leu/Leu may be an independent risk factor for VTE in women, regardless of age.

Keywords: congenital scoliosis, idiopathic scoliosis, genetics, GWAS, DISCO, progression, secondary curves.

Контакт: Фомин Кирилл Николаевич, fomin_kn@mail.ru + 79219180400;

Нохрин Сергей Петрович, nohrin@tmergency.spb.ru, +79219995011

Введение.

Старение считается наиболее распространённым и сильным фактором риска сосудистой патологии, в том числе, венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1, 2]. В среднем, общая частота первичного симптоматического ВТ у лиц европеоидной расы составляет 1-2 на 1000 случаев в год. С возрастом отмечается экспоненциальный рост заболеваемости венозным тромбозом для обоих полов с преобладанием риска у мужчин, старше 50 лет [3]. К 65 годам частота случаев ВТ достигает примерно до 3-4 случаев на 1000 населения в год. Почти 70% всех пациентов с ВТ это люди старше 60 лет, а почти 25% – старше 80 лет [2-4].

У пациентов старше 40-50 лет биологические механизмы, способствующие тромбообразованию, могут быть частично объяснимы определенными возрастными медленно прогрессирующими изменениями, которые усиливаются после 60 лет. К таким особенностям можно отнести повышение вязкости крови, функциональное снижение работы мышечно-венозной помпы и нарушение венозной гемодинамики, потерю антикоагулянтных свойств венозного эндотелия из-за формирующихся изменений венозной стенки за счет атрофии мышечных волокон, увеличение количества коллагеновых волокон и утолщения клапанов [5, 6]. Кроме того, в ряде клинических исследований сообщалось об увеличении уровней некоторых факторов свертываемости в плазме крови параллельно с процессом физиологического старения, таких как фибриноген, FVIII, FVII, фактор фон Виллебранда (VWF), что приводит к состоянию гиперкоагуляции [7, 8]. В том

числе применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) более 1 года у относительно здоровых женщин в пре- и в постменопаузе повышает риск венозного тромбоза в 2-4 раза (с 2 на 1000 до 4-11 на 1000) [9].

Значительному риску ВТ у пациентов старшего возраста способствует сопутствующая хроническая патология: варикозная болезнь, в особенности у женщин, артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточный вес, повышенная ломкость костей и малая подвижность [3, 4]. Частые госпитализации с более длительным постельным режимом, увеличение периода реабилитации после оперативных вмешательств, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также онкологическая и аутоиммунная патология – все эти состояния нередко имеют тенденцию к гиперкоагуляционному состоянию [10, 11]. В большинстве случаев пациенты старше 50 лет имеют ряд хронических заболеваний, которые самостоятельно либо в комбинации могут приводить к развитию первичного ВТЭО или повышать риск рецидива тромбоза.

Кроме того, в патогенезе ВТЭО значительное место отводится наследственной предрасположенности, которая обусловлена носительством генетических вариантов, связанных, в основном, с повышенной свертываемостью крови. Классические варианты наследственной тромбофилии (НТ) мутации FV G1691A (Лейденская мутация) и FII G20210A, а также дефицит естественных антикоагулянтов (протеинов C, S и антитромбина) идентифицируются лишь у 30% пациентов с семейным анамнезом по ВТ [12]. За последние годы в результате полногеномных ассоциативных исследований идентифицированы новые гены-кандидаты, ответственные за регуляцию системы гемостаза и связанные с риском тромбообразования [13, 14]. Помимо основных детерминант НТ, особое внимание уделяется, в частности, генетическим вариантам фибриногена (FI-G 10034T, FI-A 312 Ala), фактора XIII (FXIII 34Val), и «ненулевым» группам крови (А и/или В фенотипы групп крови АВ0). Однако эти детерминанты суммарно обнаруживаются лишь у 50-60 % пациентов с ВТЭО [15].

К наиболее частым факторам риска ВТЭО у пожилых людей относятся злокачественные новообразования (составляют примерно 35%), тогда как известные генетические факторы риска встречаются лишь в 7-22% случаев [16]. И хотя традиционно считается, что наследственные тромбофилии индуцируют более раннюю манифестацию ВТ, гиперкоагуляционный статус может реализовываться в любом возрасте, в том числе, у наиболее уязвимых пациентов старше 50-60 лет. Однако роль наследственных факторов риска ВТЭО у пациентов старшей возрастной категории до конца не определена.

Цель исследования: определение наиболее распространенных маркеров НТ у пациентов старше 45 лет.

Материал и методы: Было обследовано 174 пациента (91 мужчина и 83 женщины) старше 45 лет с впервые диагностированным и инструментально подтвержденным эпизодом ВТ: тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и/или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), которые проходили стационарное лечение в ГБУ НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Средний возраст обследованной группы составил $57,9 \pm 9,4$ года. Для постановки диагноза ТГВ использовали компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей, наличие ТЭЛА устанавливали на основании данных спиральной компьютерной томографии или ангиопульмонографии.

Для оценки влияния маркеров наследственной тромбофилии на риск ВТЭО в зависимости от возраста, пациенты были распределены на две группы согласно классификации ВОЗ: I-среднего возраста (45-59 лет), $n=114$ и II пожилого (60-74 лет, $n=51$) и старческого (75-90 лет, $n=9$) возраста. Всем пациентам на базе лаборатории биохимии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России было выполнено молекулярно-генетическое типирование полиморфизма 9 генов, вовлеченных в регуляцию плазменного звена гемостаза: α -субъединицы фактора I (F1-A Thr312Ala), β -субъединицы F1 (F1-B G-455A), FII (G20210A), FV (G1691A), FXII (C46T), A-субъединицы FXIII (Val34Leu), PAI-1 (-675 4G/5G), TPA (311 п.н. I/D) и эндотелиального рецептора протеина C (EPCR

Ser219Gly). Контрольную группу (КГ) составили здоровые лица без тромботических эпизодов в анамнезе, сопоставимые по полу и возрасту с обследованной группой больных ВТ (n=191). Для проведения молекулярно-генетического типирования были использованы образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови. Идентификацию полиморфизма изучаемых генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Сравнительный анализ особенностей полиморфизма изученных генов проводился в общей группе больных ВТ, а также в зависимости от пола и возрастной категории пациентов. Полученные данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения SPSS (версия 23,0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Были использованы методы параметрического и непараметрического анализа. Межгрупповые различия в частоте встречаемости (ЧВ) аллелей и генотипов оценивали с использованием точного критерия Фишера. Определяли коэффициент «отношение шансов» (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (confidence interval, CI), а также p-значение. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.).

Результаты. При проведении сравнительного анализа особенностей аллельного полиморфизма изучаемых генов у пациентов с ВТЭО старше 45 лет и в КГ был выявлен ряд существенных различий, представленных в таблице 1.

Увеличение доли носителей мутаций FII G20210A и FV G1691A (FV Leiden) среди лиц с ВТ, по сравнению со здоровой популяцией, характеризовалось высоким уровнем статистической значимости. Так, гетерозиготные генотипы FII 20210 G/A и FV 1691 G/A встречались, соответственно, в 5 и в 4 раза чаще в группе пациентов, чем в контроле (8,0% против 1,6%; OR=5,5; 95% CI: 1,5–19,4; $p=0,004$ и 18,4% против 4,4%; OR=5,2;

95% CI: 2,3–11,5; $p=0,007$). Гомозиготное носительство Лейденской мутации выявили у 1-го больного (1,3%), тогда как генотип FII 20210 A/A не был обнаружен ни в одной из групп.

Таблица 1.

Распределение генотипов исследуемых генов у пациентов с ВТЭО и в КГ

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, n (%)		OR (95% CI)	p
		ВТ	КГ		
Фактор I (β -субъединица) G-455A	-455 G/G	94 (54,0)	107 (56,0)	-	-
	-455 G/A	68 (39,1)	69 (36,3)	-	-
	-455 A/A	12 (6,9)	15 (7,7)	-	-
Фактор I (α -субъединица) Thr312Ala	312 Thr/Thr	83 (47,7)	99 (51,7)	-	-
	312 Thr/Ala	79 (45,4)	81 (42,5)	-	-
	312 Ala/Ala	12 (6,9)	11 (5,8)	-	-
Фактор II G20210A	20210 G/G	160 (92,0)	188 (98,4)	-	-
	20210 G/A	14 (8,0)	3 (1,6)	5,5 (1,5–19,4)	0,004
	20210 A/A	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Фактор V G1691A	1691 G/G	141 (81,0)	183 (95,6)	-	-
	1691 G/A	32 (18,4)	8 (4,4)	5,2 (2,3–11,5)	0,001
	1691 A/A	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
Фактор XII C46T	46 C/C	81 (46,6)	91 (47,6)	-	-
	46 C/T	74 (42,5)	88 (45,9)	-	-
	46 T/T	19 (10,9)	12 (6,5)	1,8 (0,9–3,9)	0,113
Фактор XIII Val34Leu	34 Val/Val	100 (57,5)	90 (47,1)	-	-
	34 Val/Leu	63 (36,2)	91 (47,7)	-	-
	34 Leu/Leu	11 (6,3)	10 (5,2)	-	-
PAI-1 -675 4G/5G	-675 5G/5G	36 (20,7)	35 (18,1)	-	-
	-675 4G/5G	76 (43,7)	92 (48,4)	-	-
	-675 4G/4G	62 (35,6)	64 (33,5)	-	-
TPA 311 п.н. I/D	Del/Del	46 (26,4)	47 (24,9)	-	-
	Del/Ins	66 (38,0)	92 (48,0)	-	-
	Ins/Ins	62 (35,6)	52 (27,1)	-	-
EPCR Ser219Gly	219 Ser/Ser	139 (79,9)	156 (81,7)	-	-
	219 Ser/Gly	31 (17,8)	34 (17,8)	-	-
	219 Gly/Gly	4 (2,3)	1 (0,5)	4,4 (0,5–39,7)	0,15

Сочетание гетерозиготных вариантов FII 20210 G/A и FV 1691 G/A наблюдалось у 4 пациентов с ВТ (2,3%), из них – три мужчины и одна

женщина. В группе пациентов с ВТ была также повышена доля лиц с гомозиготными генотипами FXII 46 T/T (10,9% против 6,5% в КГ; OR=1,8; 95%CI: 0,9–3,9; $p=0,113$) и EPCR 219 Gly/Gly (2,3% против 0,5% в КГ; OR=4,4; 95%CI: 0,5–39,7; $p=0,15$), однако данные различия не были статистически значимыми.

Анализ распределения частоты встречаемости (ЧВ) изучаемых генотипов между мужчинами ($n=91$) и женщинами ($n=83$) с дебютом ВТ после 45 лет показал любопытные результаты (рис. 1). Гетерозиготное носительство мутаций FII G20210A и FV G1691A встречалось, соответственно, в 3,6 и в 1,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин (12,1% против 3,6%; OR=3,7; 95% CI: 0,9–13,6; $p=0,04$ и 22,0% против 14,5%; OR=1,7; 95% CI: 0,7–3,7; $p=0,2$). Единичный случай гомозиготного носительства Лейденской мутации установили у мужчины с ТГВ. Гомозиготный вариант EPCR 219Gly/Gly в 3 раза чаще встречался у мужчин (3,6% против 1,1% у женщин, OR=3,4; 95% CI: 0,3–33,1; $p=0,26$). Интересно, что генотип β -субъединицы фибриногена FI-B -455 A/A был выявлен только в группе мужчин с ВТ ($n=12$, 13,2%), тогда как гетерозиготы по гену FI-B чаще встречались среди женщин – 43,4% против 35,2% (OR=1,4; 95% CI: 0,8–2,6; $p=0,23$). Также в группе женщин с ВТЭО значительно преобладали гомозиготные генотипы FXIII 34 Leu/Leu (9,6% против 3,3% у мужчин, OR=3,1; 95% CI: 0,8–12,2; $p=0,086$).

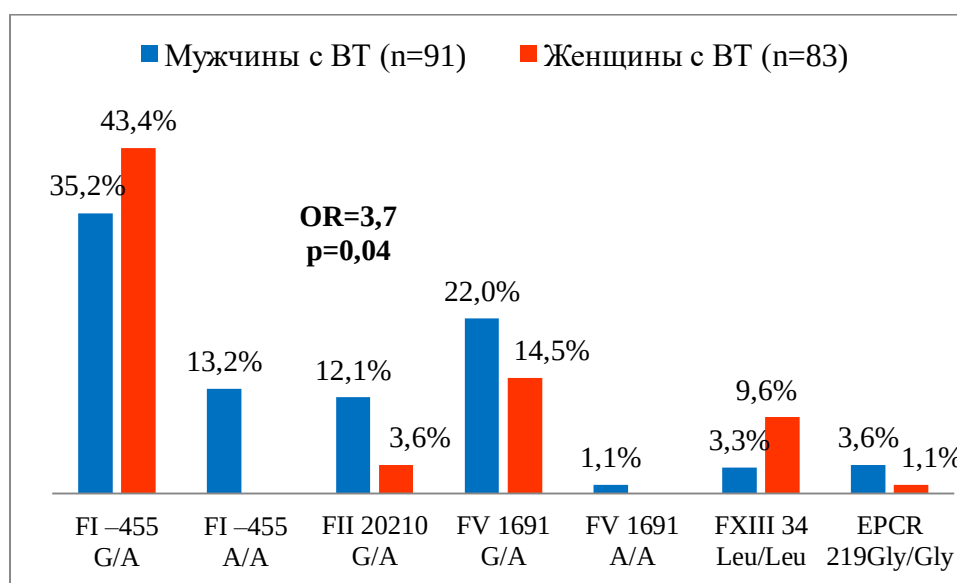


Рисунок 1. Распределение генотипов у пациентов с ВТ в зависимости от пола

При сравнении групп пациентов в зависимости от возраста также был выявлен ряд различий, однако без статистической значимости (Рис. 2). Так, доля гетерозиготных носителей мутаций FII G20210A и FV G1691A оказалась, соответственно, в 2,0 и 1,6 раза выше в группе больных моложе 60 лет чем среди лиц пожилого и старческого возраста (9,5% против 5,1%; OR=2,0; 95%CI: 0,5–7,5; $p=0,28$ и 21,1% против 13,3%; OR=1,7; 95%CI: 0,7–4,1; $p=0,21$). Также в группе пациентов среднего возраста чаще встречались гомозиготы FXIII 34 Leu/Leu (7,9% против 3,3%; OR=2,5; 95% CI: 0,5–11,9; $p=0,24$), тогда как вариант EPCR 219Gly/Gly несколько чаще обнаруживался у пожилых пациентов (3,3% против 1,8% (OR=1,9; 95% CI: 0,3–14,1; $p=0,50$).

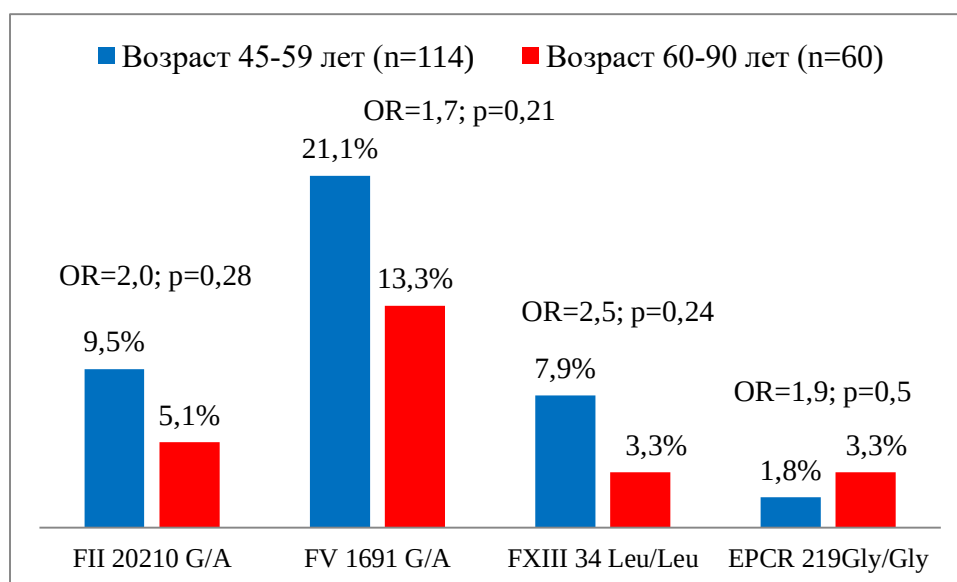


Рисунок 2. Распределение генотипов у пациентов с ВТ в зависимости от возраста

В отношении других изучаемых генотипов, в группе пациентов с ВТЭО не было выявлено существенных отличий, как при сравнении с группой контроля, так и в результате анализа в зависимости от пола и возраста больных.

При проведении анализа особенностей полиморфизма 9 генов, вовлеченных в регуляцию плазменного звена гемостаза, у пациентов с ВТ старшей возрастной группы, мы обнаружили ряд статистически значимых различий, как при сравнении с контрольной группой, так и в зависимости от

пола обследованных больных. Все выявленные нами различия связаны с ЧВ основных детерминант наследственной тромбофилии – мутаций FV Leiden и FII G20210A. Считается, что частота этих генетических вариантов значительно выше у молодых пациентов (в возрасте до 45 лет) с первым неспровоцированным или/и рецидивирующим ВТ, чем у пациентов старшей возрастной категории [17]. Тем не менее, есть сведения, что распространенность указанных мутаций одинакова для всех возрастных категорий, в том числе, и для пациентов старше 60 лет [16]. Согласно различным источникам, ЧВ мутаций FV G1691A и FII G20210A в группах больных ВТ может достигать 6-40% с примерно с 3-7-кратным увеличением риска заболевания [1, 18].

В нашем исследовании 19,0% пациентов с ВТ оказались носителями мутации FV G1691A. При этом ЧВ гетерозиготного генотипа FV 1691 G/A в общей группе больных составила 18,4%, что в 4 раза выше, чем в контроле (OR=5,2; 95% CI: 2,3-11,5; p=0,007). Гетерозиготы по мутации G20210A в гене протромбина также чаще встречались среди пациентов с ВТ (8,4%), что в 5 раз выше, чем в здоровой популяции (OR=5,5; 95% CI: 1,5-19,4; p=0,004). Сочетанное гетерозиготное носительство данных вариантов было установлено в 2,3% случаев, с их преобладанием среди мужчин. Полученные результаты согласуются с данными международных исследований в общей популяции больных ВТ, независимо от возраста [17, 19, 20].

Интересные результаты были получены при анализе распространения изучаемых генотипов в зависимости от пола больных с ВТ [21]. Известно, что при исключении репродуктивного фактора риск ВТ становится в два раза выше среди мужчин, по сравнению с женщинами. На основании этого факта некоторые ученые предположили возможную связь гендерных различий в риске возникновения первичного ВТЭО с вариациями на Y-хромосоме [22]. В то же время, в недавнем крупном исследовании Giustozzi M. et al. не нашли таких различий между пациентами разного пола, несмотря на провоцирующие венозный тромбоз факторы [23].

В наше исследование были включены женщины с ВТ в состоянии пре- либо менопаузы, старше 45 лет, примерно в равных долях с мужчинами. При этом ЧВ гетерозиготных вариантов FII 20210 G/A и FV 1691 G/A в группе пациентов мужского пола значительно превышали соответствующие значения у женщин – в 3,6 и в 1,5 раза соответственно (OR=3,7; 95% CI: 0,9–13,6; $p=0,04$ и OR=1,7; 95% CI: 0,7–3,7; $p=0,2$). Интересно, что гомозиготный вариант гена β -субъединицы фибриногена FI -455 A/A был выявлен только у мужчин с ВТ (13,2%), тогда как в более раннем нашем исследовании, проведенном в группе лиц с ранним дебютом тромбоза, подобных различий между мужчинами и женщинами не наблюдалось [24]. В то же время, в обследованной нами группе женщин с ВТ гомозиготный генотип FXIII 34 Leu/Leu встречался в три раза чаще, чем у мужчин (OR=3,1; 95% CI: 0,8–12,2; $p=0,086$), что согласуется с результатами проведенного нами ранее исследования среди молодых пациентов [24]. Таким образом, можно предположить, что мутации FII G20210A и FV G1691A, а также генотип FI -455 A/A β -субъединицы фибриногена значительно повышают риск возникновения ВТЭО, в особенности у мужчин старшего возраста, тогда как гомозиготный вариант FXIII 34 Leu/Leu ассоциирован с риском ВТЭО у женщин, независимо от возраста.

Интересно, что при изучении системы гемостаза у долгожителей Mari D. et al. были обнаружены признаки повышенной активности некоторых факторов свертывания крови (VII, IX, X) и концентрации комплексов тромбин-антитромбин ($p<0,001$), сопровождавшиеся усиленным образованием фибрина (высокий уровень фибринопептида A, $p<0,001$) и вторичного гиперфибринолиза (высокий уровень D-димера и комплекса плазмин-антиплазмин, $p<0,001$) с увеличением концентрации фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда (VWF) в плазме [8]. В нашем исследовании ЧВ гетерозиготных вариантов FII 20210 G/A и FV 1691 G/A у пациентов старше 60 лет составили 5,1% и 13,3%, соответственно. По данным ряда авторов, указанные генотипы среди пожилых пациентов встречаются в 7-22% случаев [15, 16, 25].

При анализе распределения изучаемых генотипов у пациентов различных возрастных групп мы также установили, что гетерозиготные генотипы FII 20210 G/A и FV 1691 G/A, а также гомозиготы FXIII 34 Leu/Leu встречаются в два раза чаще среди пациентов младше 60 лет (OR=2,0; OR=1,7; OR=2,5; $p>0,05$). У пожилых пациентов с ВТ чаще обнаруживался вариант EPCR 219Gly/Gly. однако все указанные различия были статистически не значимы, возможно, вследствие небольшой численности обследованных пациентов. Несмотря на общепринятое мнение о том, что мутации в генах протромбина (FII G20210A) и фактора V (FV G1691A) повышают риск развития ВТ у лиц молодого возраста, полученные нами результаты указывают на тот факт, что высокая распространенность этих детерминант наследственной тромбофилии сохраняется во всех возрастных категориях пациентов с ВТ. Аналогичные данные были получены в работе Mari D. et al., продемонстрировавшей высокую ЧВ генотипов FII 20210 G/A, FV 1691 G/A и PAI-1-675 4G/5G у долгожителей [26].

Заключение.

Таким образом, можно предположить, что состояние относительной гиперкоагуляции, связанное с наличием некоторых вариантов генов наследственной тромбофилии, может быть совместимо не только с определенным физическим благополучием, но и с более длительной продолжительностью жизни. Гетерозиготные варианты FII 20210 G/A и FV 1691 G/A являются факторами риска ВТЭО у пациентов всех возрастных групп, в особенности у мужчин. Гомозиготный вариант FXIII 34 Leu/Leu может являться самостоятельным фактором риска ВТ у женщин, независимо от возраста.

Список литературы

1. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61(1):9-82.
2. Luxembourg B., Schmitt J., Humpich M., Glowatzki M., Seifried E., Lindhoff-Last E. Intrinsic clotting factors in dependency of age, sex, body mass index, and oral contraceptives: definition and risk of elevated clotting factor levels. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009; 20(7):524-534. doi:10.1097/MBC.0b013e32832d9b58
3. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation.* 2011; 124(9):1012-1020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965020
4. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 692–9.
5. Elam C., Aagaard P., Slinde F., et al. The effects of ageing on functional capacity and stretch-shortening cycle muscle power. *J Phys Ther Sci.* 2021; 33(3):250-260. doi:10.1589/jpts.33.250.
6. Brooks E.G., Trotman W., Wadsworth M.P., et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood.* 2009; 114(6):1276-1279. doi:10.1182/blood-2009-03-209981.
7. Alavi P., Rathod A.M., Jahroudi N. Age-Associated Increase in Thrombogenicity and Its Correlation with von Willebrand Factor. *J Clin Med.* 2021; 10(18):4190. doi:10.3390/jcm10184190;
8. Mari D., Mannucci P.M., Coppola R., Bottasso B., Bauer K.A., Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood.* 1995; 85(11):3144-3149.

9. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
10. Apenteng P.N., Hobbs F.R., Roalfe A., Muhammad U., Heneghan C., Fitzmaurice D. Incidence of venous thromboembolism in care homes: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2017; 67(655):e130-e137. doi:10.3399/bjgp17X688873;
11. Jarman A.F., Mumma B.E., Singh K.S., Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021; 2(1):e12378. doi:10.1002/emp2.12378.
12. Bezemer I.D., van der Meer F.J.M., Eikenboom J.C.J., Rosendaal F.R., Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009; 169:610–615.
13. Klarin D., Busenkell E., Judy R., et al, INVENT Consortium., Veterans Affairs' Million Veteran Program. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet.* 2019; 51(11): 1574-1579.
14. Lindström S., Wang L., Smith E.N., et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood.* 2019; 134(19):1645-1657.
15. Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(8):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.
16. Engbers M.J., van Hylckama Vlieg A., Rosendaal F.R. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010; (10):2105-2112. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x
17. van Hylckama Vlieg A., Flinterman L.E., Bare L.A., Cannegieter SC, Reitsma PH, Arellano A.R., Tong C.H., Devlin J.J., Rosendaal FR. Genetic variations

- associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7(6):806-13.doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000682.
18. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J.D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
19. Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.;
20. Klein A., Shepshelovich D., Spectre G., Goldvaser H., Raanani P., Gafter-Gvili A. Screening for occult cancer in idiopathic venous thromboembolism - Systemic review and meta-analysis *Eur J Intern Med.* 2017;42:74-80. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.007.
21. Roach R.E., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation.* 2014; 129: 51–6.
22. Haan H.G., Hylckama Vlieg, A., Gaag, K.J., Knijff, P. , Rosendaal, F.R. Male-specific risk of first and recurrent venous thrombosis: a phylogenetic analysis of the Y chromosome. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1971– 7.
23. Giustozzi M., Valerio L., Agnelli G., et al. Sex-specific differences in the presentation, clinical course, and quality of life of patients with acute venous thromboembolism according to baseline risk factors. Insights from the PREFER in VTE. *Eur J Intern Med.* 2021;88:43-51. doi:10.1016/j.ejim.2021.03.014
24. Демьяненко А.В., Капустин С.И., Сорока В.В., Чечулов П.В. Аллельный полиморфизм генов, ассоциированных с активностью плазменного звена гемостаза, и риск венозного тромбоза у лиц молодого возраста. *Медицинская генетика.* 2015;14(12):33-8.
25. Zhou M., Zhang L., Ding Y., Wang Y., Yan D., Lin C., Shi Z., Fu W. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous

thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2017;157:147-153. doi:10.1016/j.thromres.2017.07.019.

26. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol.* 2008;43(2):66-73. doi:10.1016/j.exger.2007.0

References

1. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61(1):9-82.
2. Luxembourg B., Schmitt J., Humpich M., Glowatzki M., Seifried E., Lindhoff-Last E. Intrinsic clotting factors in dependency of age, sex, body mass index, and oral contraceptives: definition and risk of elevated clotting factor levels. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009; 20(7):524-534. doi:10.1097/MBC.0b013e32832d9b58
3. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation.* 2011; 124(9):1012-1020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965020
4. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:692–9.
5. Elam C., Aagaard P., Slinde F., et al. The effects of ageing on functional capacity and stretch-shortening cycle muscle power. *J Phys Ther Sci.* 2021; 33(3):250-260. doi:10.1589/jpts.33.250.
6. Brooks E.G., Trotman W., Wadsworth M.P., et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood.* 2009; 114(6):1276-1279. doi:10.1182/blood-2009-03-209981.

7. Alavi P., Rathod A.M., Jahroudi N. Age-Associated Increase in Thrombogenicity and Its Correlation with von Willebrand Factor. *J Clin Med.* 2021; 10(18):4190. doi:10.3390/jcm10184190;
8. Mari D., Mannucci P.M., Coppola R., Bottasso B., Bauer K.A., Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood.* 1995; 85(11):3144-3149.
9. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
10. Apenteng P.N., Hobbs F.R., Roalfe A., Muhammad U., Heneghan C., Fitzmaurice D. Incidence of venous thromboembolism in care homes: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2017; 67(655):e130-e137. doi:10.3399/bjgp17X688873;
11. Jarman A.F., Mumma B.E., Singh K.S., Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021; 2(1):e12378. doi:10.1002/emp2.12378.
12. Bezemer I.D., van der Meer F.J.M., Eikenboom J.C.J., Rosendaal F.R., Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009; 169:610–615.
13. Klarin D., Busenkell E., Judy R., et al, INVENT Consortium., Veterans Affairs' Million Veteran Program. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet.* 2019; 51(11): 1574-1579.
14. Lindström S., Wang L., Smith E.N., et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood.* 2019; 134(19):1645-1657.

- 15.Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(8):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.
- 16.Engbers M.J., van Hylckama Vlieg A., Rosendaal F.R. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010; (10):2105-2112. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x
- 17.van Hylckama Vlieg A., Flinterman L.E., Bare L.A., Cannegieter SC, Reitsma PH, Arellano A.R., Tong C.H., Devlin J.J., Rosendaal FR. Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7(6):806-13.doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000682.
- 18.Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J.D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41(1):154-64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
- 19.Crous-Bou M., Harrington L.B., Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.;
- 20.Klein A., Shepshelovich D., Spectre G., Goldvaser H., Raanani P., Gafter-Gvili A. Screening for occult cancer in idiopathic venous thromboembolism - Systemic review and meta-analysis *Eur J Intern Med.* 2017;42:74-80. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.007.
- 21.Roach R.E., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation.* 2014; 129: 51–6.
- 22.Haan H.G., Hylckama Vlieg A., Gaag K.J., Knijff P., Rosendaal, F.R. Male-specific risk of first and recurrent venous thrombosis: a phylogenetic analysis of the Y chromosome. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1971– 7.
- 23.Giustozzi M., Valerio L., Agnelli G., et al. Sex-specific differences in the presentation, clinical course, and quality of life of patients with acute venous

- thromboembolism according to baseline risk factors. Insights from the
PREFER in VTE. *Eur J Intern Med.* 2021;88:43-51.
doi:10.1016/j.ejim.2021.03.014
- 24.Demyanenko A.V., Kapustin S.I., Soroka V.V., Chechulov P.V. Allelic
polymorphism of genes associated with hemostatic system activity and the risk
of venous thromboembolism in young patients. *Medical Genetics.*
2015;14(12):33-8. (In Russ.).
- 25.Zhou M., Zhang L., Ding Y., Wang Y., Yan D., Lin C., Shi Z., Fu W.
Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous
thromboembolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2017;157:147-153. doi:
10.1016/j.thromres.2017.07.019.
- 26.Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp
Gerontol.* 2008;43(2):66-73. doi:10.1016/j.exger.2007.0