



Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены

М.Ю. Надинская*, К.А. Гуляева, Э. Трашкун, Д. Дадунц, М.А. Привалов, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: изучить частоту полиморфизмов генов коагуляции, фолатного цикла, рецепторов тромбоцитов, ингибитора сериновой протеазы класса E, член 1 (*SERPINE1*, serine protease inhibitor clade E member 1), лиганда Р-селектина (*SELPLG*, selectin P ligand) и янус-киназы 2 (*JAK2*, Janus kinase 2) у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены (ТБВ).

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование, в которое включен 31 пациент с детским дебютом нецирротического ТБВ. Все участники исследования были европейского происхождения. Методом полимеразной цепной реакции изучены полиморфизмы генов: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (fibrinogen beta chain, бета-цепь фибриногена) (rs1800790), *ITGA2* (integrin subunit alpha 2, интегрин альфа-2) (rs1126643), *ITGB3* (integrin subunit beta 3, интегрин бета-3) (rs5918), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза) (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493). У 12 (39 %) пациентов в анамнезе отмечались локальные факторы риска ТБВ в раннем неонатальном периоде: омфалит, пупочный сепсис, катетеризация пупочной вены.

Результаты. Мутация в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025) выявлена у двух пациентов. Аллель А гена *FGB* (rs1800790) встречался с частотой 21 %, аллель Т в гене *ITGA2* (rs1126643) — с частотой 37,1 %, аллель Т в гене *MTHFR* (rs1801133) — 32,3 %. Полиморфизм 4G в гене *SERPINE1* (rs1799889) оказался самым частым: у 18 (58 %) выявлен в гомозиготной форме, у 9 (29 %) — в гетерозиготной форме; частота встречаемости аллеля 4G составила 72,6 %. Соматическая мутация *JAK2* (rs77375493) не выявлена ни у одного из пациентов. Наличие мутации в генах *F2* и *F5* либо гомозиготные варианты полиморфизмов в других изученных генах выявлены у 24 (77 %) пациентов. У 15 (48 %) пациентов имелся один генетический фактор риска, у 6 (19 %) — два и у 3 (10 %) — три. Между пациентами с наличием и отсутствием локальных факторов различий по частоте отдельных полиморфизмов не установлено. Вместе с этим сочетание аллеля А гена *FGB* и аллеля С гена *ITGB3* отмечалось статистически значимо чаще у пациентов при наличии локальных факторов по сравнению с их отсутствием (33 % vs. 5 %; $p = 0,039$).

Выводы. На небольшой выборке российской популяции пациентов с дебютом ТБВ в детском возрасте показано наличие как известных тромбофилических мутаций в генах *F2* и *F5*, так и полиморфизмы генов *SERPINE1*, *MTHFR*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* и *SELPLG*, потенциально повышающих риск тромбоза.

Ключевые слова: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493)

Конфликт интересов. Ивашкин В.Т. — главный редактор журнала — не принимал участия в редакционном рассмотрении и принятии решения по данной статье. Все остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Гуляева К.А., Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Ивашкин В.Т. Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206>

Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis

Maria Yu. Nadinskaia*, Kseniya A. Gulyaeva, Evelina Trashkun, Diana Daduns, Maxim A. Privalov, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the frequency of gene polymorphisms related to coagulation, the folate cycle, platelet receptors, serine protease inhibitor clade E member 1 (*SERPINE1*), selectin P ligand (*SELPLG*), and Janus kinase 2 (*JAK2*) in patients with pediatric-onset portal vein thrombosis (PVT).

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted, including patients with pediatric-onset non-cirrhotic PVT ($n = 31$), all of European ancestry. Polymerase chain reaction was used to genotype the following polymorphisms: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (fibrinogen beta chain) (rs1800790), *ITGA2* (integrin subunit alpha 2) (rs1126643), *ITGB3* (integrin subunit beta 3) (rs5918), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315), and *JAK2* (rs77375493). A history of local risk factors for PVT in the early neonatal period was noted in 12 (39 %) patients, including omphalitis, umbilical sepsis, and umbilical vein catheterization.

Results. Mutations in the *F2* (rs1799963) and *F5* (rs6025) genes were identified in two patients. The A allele of the *FGB* gene (rs1800790) was found with a frequency of 21 %, the T allele of the *ITGA2* gene (rs1126643) with a frequency of 37.1 %, and the T allele of the *MTHFR* gene (rs1801133) with a frequency of 32.3 %. The 4G polymorphism in the *SERPINE1* gene (rs1799889) was the most frequent: it was found in the homozygous form in 18 (58 %) patients and in the heterozygous form in 9 (29 %) patients; the frequency of the 4G allele was 72.6 %. The somatic *JAK2* mutation (rs77375493) was not detected in any of the patients. The presence of either a mutation in the *F2* or *F5* genes, or homozygous variants for the other studied polymorphisms, was identified in 24 (77 %) patients. A single genetic risk factor was present in 15 (48 %) patients, two factors — in 6 (19 %) patients, and three factors — in 3 (10 %) patients. No significant differences in the frequency of individual polymorphisms were found between patients with and without local risk factors. However, the combination of the A allele of the *FGB* gene and the C allele of the *ITGB3* gene was observed significantly more frequently in patients with local risk factors compared to those without (33 % vs. 5 %; $p = 0.039$).

Conclusion. In a small Russian cohort of patients with pediatric-onset PVT, well-known thrombophilic mutations in the *F2* and *F5* genes were identified. Also, polymorphisms in *SERPINE1*, *MTHFR*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, and *SELPLG* genes were identified, which potentially contribute to an increased risk of thrombosis.

Keywords: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493)

Conflict of interest: Vladimir T. Ivashkin is an Editor-in-chief, had no role in the editorial review and decision making for this article. All other authors declare no competing interests.

For citation: Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A., Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Ivashkin V.T. Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206>

Введение

Тромбоз воротной вены (ТВВ) — редкое сосудистое заболевание печени, характеризующееся окклюзией ствола и/или долевых ветвей воротной вены [1]. Вокруг окклюзированного участка может сформироваться сеть коллатералей — кавернозная трансформация воротной вены [2].

У детей частота ТВВ точно не определена. По различным оценкам, она составляет от 3,6 до 8,4 на 1000 новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии [3, 4], и 1,1 на 100 000 живорожденных [5]. Заболеваемость в популяции оценивается как 0,72 на 1 000 000 [6], что позволяет отнести ТВВ у детей к орфанным заболеваниям.

Дебютируя в период новорожденности, ТВВ манифестирует симптомами портальной гипертензии, как правило, спустя несколько лет после тромбоза [6–9]. Считается, что от 9 до 76 % всех случаев портальной гипертензии у детей обусловлено ТВВ [10].

В основе развития ТВВ, как и любого венозного тромбоза, лежит триада Вирхова, включающая замедление кровотока, повреждение вены вследствие действия локальных факторов и изменение в балансе свертывающей и противосвертывающей систем крови. Во взрослой популяции наиболее частыми факторами риска ТВВ являются: цирроз печени, Rh-негативные миелопролиферативные

заболевания и локальные факторы [11, 12]. У детей факторы риска зависят от возрастной группы. Так, у новорожденных около половины случаев связывается с действием локальных факторов, к которым относятся: катетеризация пупочной вены [13–15], омфалит и пупочный сепсис [16]. У детей старшего возраста описана ассоциация ТВВ с миелопролиферативными заболеваниями [17].

Примерно в половине всех случаев ТВВ у детей факторы риска установить не удается [6, 18]. Проведены единичные исследования, которые показывают связь кавернозной трансформации воротной вены с тромбофилическими состояниями: антифосфолипидным синдромом, дефицитом протеинов C и S [6].

Ассоциация ТВВ с наиболее изученными мутациями в генах свертывания — Лейденской мутацией в гене пятого фактора свертывания крови (*F5*) (rs6025), мутацией G20210A в гене протромбина — второго фактора свертывания крови (*F2*) (rs1799963) и полиморфизмом C677T (rs1801133) в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, methylenetetrahydrofolate reductase) — показаны в больших популяциях взрослых пациентов [19]. Эти же мутации у детей с ТВВ изучены в нескольких небольших проспективных исследованиях, результаты которых значительно варьируются в зависимости от географической зоны. Так,

в исследованиях из Европы показана ассоциация с данными мутациями [5, 20], тогда как в работах из Индии и Турции сообщалось об отсутствии такой ассоциации [21, 22].

Проведены единичные исследования у детей с ТВВ по изучению полиморфизма в регуляторной области гена ингибитора сериновой протеазы класса E, член 1 (*SERPINE1*, serine protease inhibitor clade E member 1) (rs1799889), кодирующего белок-ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), их результаты тоже оказались противоречивыми [22, 23].

В литературе не удалось найти исследований у детей с ТВВ по изучению полиморфизмов генов системы гемостаза — бета-цепи фибриногена (*FGB*, fibrinogen beta chain), интегрин альфа-2 (*ITGA2*, integrin subunit alpha 2) — α -субъединицы рецептора тромбоцитов к коллагену, интегрин бета-3 — (*ITGB3*, integrin subunit beta 3) — β -субъединицы рецептора тромбоцитов к фибриногену, лиганда Р-селектина (*SELPLG*, selectin P ligand), который кодирует белок PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, лиганд Р-селектина гликопротеино-вый-1) — основной лиганд рецептора Р-селектина. Однако участие этих полиморфизмов в развитии тромбоза обсуждается у взрослых пациентов с венозной тромбоэмболией.

Цель исследования: оценить частоту полиморфизмов генов коагуляции, фолатного цикла, рецепторов тромбоцитов, гена системы фибринолиза (*SERPINE1*), генов *SELPLG* и *JAK2* (Janus kinase 2, янус-киназа 2) у пациентов с ТВВ, разившемся в детском возрасте.

Материалы и методы

Проведено одномоментное (перекрестное) исследование [24]. Исследование одобрено локальным комитетом по этике (Протокол № 05—13 заседания от 15.05.2013). Включение пациентов осуществлялось методом сплошного набора из лиц, проходивших обследование и лечение в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 (Сеченовский Университет) с 01.06.2013 по 31.01.2025.

В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом подпеченочной портальной гипертензии, обусловленной ТВВ.

Критерии включения:

- возраст на момент исследования 18 лет и старше;
- европейское происхождение;
- возраст дебюта подпеченочной портальной гипертензии, обусловленной ТВВ, до 18 лет;
- признаки ТВВ (тромбоз ствола, долевых ветвей воротной вены или кавернозная трансформация воротной вены) по данным ультразвукового исследования портальной системы с доплерографией и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием на момент исследования;

- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие установленного диагноза «цирроз печени» по данным биопсии печени;
- показатель жесткости печени 10 кПа и более по данным эластографии печени;
- наличие в анамнезе трансплантации печени, гемопоэтических стволовых клеток.

Эластография печени проводилась на аппарате «FibroScan» («Echosens», Франция). Исследование выполняли согласно рекомендациям Европейской федерации обществ по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB, the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology): натощак (минимум 6 ч голодания) и после УЗИ органов брюшной полости. Во время проведения эластографии печени пациент находился в положении лежа на спине, правая рука заведена за голову, тело максимально изогнуто влево. Трансдюсер датчика устанавливали в шестом-восьмом межреберье по *linea medioclavicularis dextra* в проекции правой доли печени на участке, свободном от сосудистых структур. Зона фокусировки датчика — 25–65 мм от поверхности кожи. Выполняли десять достоверных замеров, по результатам которых с помощью программы вычисляли результирующую величину эластичности печени, выраженную в килопаскалях (кПа). Диапазон измерений аппарата — от 0 до 75 кПа. Допустимый интерквартильный размах — не более 1/4 показателя эластичности [25].

Всего для участия в исследовании оценено 38 пациентов, у двух из них показатели жесткости печени составили 14,2 и 17,8 кПа, пять пациентов отказались от участия в исследовании. В исследование включен 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин); медиана возраста составила 27 лет (интерквартильный размах: 24–30 лет).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на использование псевдонимизированных медицинских данных об их состоянии здоровья, результатов обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики для осуществления научно-исследовательской деятельности, в том числе создания электронных баз обезличенных медицинских данных и публикации исследований, проводимых с использованием этих баз.

Исследование полиморфизмов генов

Полиморфизм генов изучен в образцах венозной крови, стабилизированной ЭДТА методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с флуоресцентной детекцией. Все исследования проведены в лаборатории «ЛИТЕХ» (Россия). Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием коммерческих наборов («ДНК-Экспресс-кровь», НПО «ЛИТЕХ», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали

спектрофотометрически (отношение A260/A280 — 1,7–2,0).

Для определения точечных замен и инсерционно-делеционных вариантов применяли наборы реагентов серии SNP-экспресс-РВ (НПО «ЛИТЕХ», Россия), обеспечивающие аллель-специфичное выявление вариантов в двух параллельных реакциях (на дикий и минорный аллель) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I.

Амплификацию проводили с использованием прибора CFX96 Touch с ПЦР в реальном времени (Bio-Rad, США), представляющего собой термоджиклер с оптическим модулем для детекции флуоресценции. Реакционная смесь включала 5 мкл Master-Mix (содержит буфер, MgCl₂, dNTP и Taq-полимеразу), 0,25 мкМ каждого праймера и 50–100 нг матричной-ДНК; общий объем — 25 мкл.

Протокол амплификации включал начальную денатурацию (95 °C, 5 мин), затем 40 циклов: денатурация при 95 °C — 15 с, отжиг/элонгация при 60 °C — 60 с. Пороговый цикл и форма амплификационных кривых оценивались автоматически в программном обеспечении прибора. Генотип определяли по наличию или отсутствию амплификации в каждой из аллель-специфичных реакций.

Были проанализированы полиморфизмы генов, регулирующих гемостаз, фолатный обмен и тромбоцитарную адгезию, а также ген *SELPLG* и соматическая мутация V617F в гене *JAK2* (табл. 1).

Для каждого варианта полиморфизма использовались соответствующие положительные контроли (гомозиготы и гетерозиготы), отрицательный контроль и (для *JAK2* V617F) стандартная калибровочная серия для оценки доли мутантного аллеля. Температурно-временные параметры, состав реакций и критерии интерпретации соответствовали паспортам наборов производителя. Повторное тестирование проводили при наличии атипичных амплификационных кривых или при различии пороговых циклов между

дубликатами > 0,5. Результаты генотипирования представляли в виде комбинаций аллелей (например, F2 G20210A: GA) с указанием нуклеотидной замены и соответствующего аминокислотного эффекта, если применимо. Для мутации в гене *JAK2* V617F результат представляли качественно: “обнаружена” или “не обнаружена”.

Статистическая обработка данных

Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Для их сравнения использован критерий Манна — Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютного числа пациентов с признаком и доли (%) от общей численности группы. Сравнение частот генотипов и аллелей проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для статистического расчета использована программа IBM SPSS Statistics v. 23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Результаты

Характеристики группы с детским дебютом тромбоза воротной вены

Портальная гипертензия, обусловленная ТВВ, дебютировала в возрасте 5 (3; 11) лет, а длительность портальной гипертензии к моменту исследования составила 19 (14,5; 25) лет. На момент первичной диагностики ТВВ все пациенты были консультированы гематологом для исключения первичных гематологических заболеваний; однако данные об исследовании мутаций и полиморфизмов генов, представленных в данном исследовании, в медицинской документации всех включенных пациентов отсутствовали.

На момент включения в исследование по данным ультразвукового исследования с доплерографией и мультиспиральной компьютерной томографии

Таблица 1. Исследованные полиморфизмы генов

Ген	Полиморфизм	
	Нуклеотидная замена	Идентификатор в базе данных dbSNP
F2 (фактор II, протромбин)	G20210A	rs1799963
F5 (фактор V, Лейденская мутация)	G1691A	rs6025
FGB	G-455A	rs1800790
ITGA2	C807T	rs1126643
ITGB3	T1565C	rs5918
MTHFR	C677T	rs1801133
SERPINE1	5G(-675)4G	rs1799889
SELPLG	G62A	rs2228315
JAK2	V617F	rs77375493

Примечание: FGB (fibrinogen beta chain) — бета-цепь фибриногена; ITGA2 (integrin subunit alpha 2) — интегрин альфа-2; ITGB3 (integrin subunit beta 3) — интегрин бета-3; MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза; SELPLG (selectin P ligand) — лиганд P-селектина; SERPINE1 (serine protease inhibitor clade E member 1) — ингибитор сериновой протеазы класса E, член 1; JAK2 (Janus kinase 2) — янус-киназа 2.

с контрастированием у всех пациентов выявлена кавернозная трансформация воротной вены; по данным эластографии печени жесткость печени составила 6 (5; 8) кПа.

Наиболее частыми симптомами дебюта подпеченочной портальной гипертензии служили кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода — у 16 (52 %) пациентов и гиперспленизм (спленомегалия с тромбоцитопенией и лейкопенией) — у 15 (48 %) пациентов.

Большинству включенных пациентов ($n = 22$; 71 %) в детском возрасте были оперативно наложены портокавальные анастомозы (мезентерикокавальный или дистальный спленоренальный); девяти (29 %) пациентам по поводу цитопений произведена спленэктомия.

Среди изученных локальных факторов на основании данных анамнеза и представленной медицинской документации в раннем неонатальном периоде у девяти (29 %) пациентов имелись указания на наличие омфалита (у семи из них — в сочетании с пупочным сепсисом), еще у трех (10 %) пациентов проводилась катетеризация пупочной вены.

Частоты генотипов и аллелей

Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга (Hardy — Weinberg equilibrium) за исключением *JAK2* (rs77375493), где вычислить значение критерия хи-квадрат не представлялось возможным из-за отсутствия мутации у всех участников.

Результаты исследования частот генотипов и аллелей представлены в таблице 2.

Мутация в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025) выявлена у двух пациентов. Полиморфизм гена *FGB* (rs1800790) обнаружен у 9 (29 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 2 (6 %) — в гомозиготной. Полиморфизм гена рецептора тромбоцитов *ITGA2* (rs1126643) установлен у 15 (48 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 4 (13 %) — в гомозиготной; полиморфизм *ITGB3* (rs5918) — у 8 (26 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 3 (10 %) — в гомозиготной. Чуть более половины пациентов — 18 (58 %) — имели полиморфизм в гене *SERPINE1* (rs1799889) в гомозиготной форме, еще 9 (29 %) — в гетерозиготной. В гене *MTHFR* полиморфизм rs1801133 выявлен у 10 (32 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 5 (16 %) — в гомозиготной. Полиморфизм *SELPLG* (rs2228315) оказался самым редким в изученной группе: он был отмечен у 4 (13 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 1 (3 %) — в гомозиготной. Соматическая мутация *JAK2* (rs77375493) не выявлена ни у одного из пациентов.

Наличие хотя бы одной мутации (в генах *F2* и *F5*) или гомозиготного полиморфизма в других изученных генах отмечено у 24 (77 %) пациентов. При этом у 15 (48 %) пациентов имелся один генетический фактор риска, у 6 (19 %) — два и у 3 (10 %) — три.

В исследуемой группе у 12 (39 %) пациентов в анамнезе отмечались локальные факторы риска ТБВ в раннем неонатальном периоде. Сравнительный

анализ показал, что между пациентами с наличием и отсутствием этих факторов не наблюдалось статистически значимых различий по полу, возрасту или общему числу наследственных тромбофилических факторов (табл. 3). Доля мальчиков среди пациентов с наличием локальных факторов составила 58 %, без них — 32 % ($p > 0,05$). Средний возраст на момент диагностики ТБВ в подгруппе с локальными факторами составил 5 (3; 5,5) лет, без локальных факторов — 7 (3,5; 13,5) лет, значимых различий не выявлено.

Частота встречаемости одного генетического фактора риска была сходной в обеих подгруппах — 74–83 %. При этом наличие двух и более факторов риска отмечалось у 25 % пациентов в подгруппе с локальными факторами и у 32 % пациентов без таковых ($p > 0,05$).

По отдельным полиморфизмам генов гемостаза значимых различий между подгруппами также не выявлено. Мутации в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025), а также генотип *FGB* (rs1800790) AA встречались только у пациентов без локальных факторов (по одному случаю). Частоты генотипов *ITGA2* (rs1126643) TT, *ITGB3* (rs5918) CC, *SERPINE1* (rs1799889) 4G/4G и *MTHFR* (rs1801133) TT не различались между подгруппами. Наличие хотя бы одного аллеля А в гене *SELPLG* (rs2228315) отмечено у 2 (17 %) пациентов в подгруппе с локальными факторами.

Сочетание наличия хотя бы одного аллеля А в гене фибриногена (*FGB*) и аллеля С в гене его рецептора на тромбоцитах (*ITGB3*) наблюдалось статистически значимо чаще в подгруппе с наличием локальных факторов — у 4 (33 %) пациентов vs. 1 (5 %) без локальных факторов ($p = 0,039$).

Обсуждение

В нашем исследовании представлены пациенты с орфанным заболеванием. Численность группы сопоставима с зарубежными исследованиями, в которых число участников в европейских когортах составляет от 12 до 31 пациента [20, 23]. Аналогичных исследований, опубликованных в РФ, найти не удалось.

Среди изученных пациентов у двух обнаружены мутации в генах свертывающей системы крови — мутация *F5* (rs6025) и мутация *F2* (rs1799963). Первая обуславливает резистентность фактора V к инактивации активированным протеином C, вторая вызывает повышение синтеза протромбина, что способствует развитию гиперкоагуляции. Это две наиболее изученные и распространенные наследственные причины тромбофилии в Европе. В исследованиях из Германии [5], Италии [20], Болгарии [23] и Египта [18] обнаружена ассоциация этих мутаций с ТБВ у детей, а в исследовании из Индии сообщалось об отсутствии такой связи [21]. В двух исследованиях из Турции получены противоречивые результаты: в одном обнаружена

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены

Ген, полиморфизм	Генотип, аллель	Тромбоз воротной вены (n = 31)
F2 (rs1799963)	GG	30 (97 %)
	GA	1 (3 %)
	G	0,984
	A	0,016
F5 (rs6025)	GG	30 (97 %)
	GA	1 (3 %)
	G	0,984
	A	0,016
FGB (rs1800790)	GG	20 (65 %)
	GA	9 (29 %)
	AA	2 (6 %)
	G	0,790
	A	0,210
ITGA2 (rs1126643)	CC	12 (39 %)
	CT	15 (48 %)
	TT	4 (13 %)
	C	0,629
	T	0,371
ITGB3 (rs5918)	TT	20 (64 %)
	TC	8 (26 %)
	CC	3 (10 %)
	T	0,774
	C	0,226
SERPINE1 (rs1799889)	5G/5G	4 (13 %)
	5G/4G	9 (29 %)
	4G/4G	18 (58 %)
	5G	0,274
	4G	0,726
MTHFR (rs1801133)	CC	16 (52 %)
	CT	10 (32 %)
	TT	5 (16 %)
	C	0,677
	T	0,323
SELPLG (rs2228315)	GG	26 (84 %)
	GA	4 (13 %)
	AA	1 (3 %)
	G	0,903
	A	0,097
JAK2 (rs77375493)	GG	31 (100 %)
	G	1
	T	0

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа, n (%), для генотипов либо в виде частот для аллелей; FGB (fibrinogen beta chain) – бета-цепь фибриногена; ITGA2 (integrin subunit alpha 2) – интегрин альфа-2; ITGB3 (integrin subunit beta 3) – интегрин бета-3; MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) – метилентетрагидрофолатредуктаза; SELPLG (selectin P ligand) – лиганд P-селектина; SERPINE1 (serine protease inhibitor clade E member 1) – ингибитор сериновой протеазы класса E, член 1; JAK2 (Janus kinase 2) – янус-киназа 2.

Таблица 3. Факторы риска у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены в подгруппах в зависимости от наличия локальных факторов в раннем неонатальном периоде

Переменная	Локальные факторы в раннем неонатальном периоде		<i>p</i>
	Есть (<i>n</i> = 12)	Нет (<i>n</i> = 19)	
Мужчины	7 (58 %)	6 (32 %)	n.s.
Женщины	5 (42 %)	14 (68 %)	
Возраст, годы	5 (3; 5,5)	7 (3,5; 13,5)	n.s.
≥1 фактора риска	10 (83 %)	14 (74 %)	n.s.
≥2 факторов риска	3 (25 %)	6 (32 %)	n.s.
<i>F2</i> (rs1799963) GA	0	1 (5 %)	n.s.
<i>F5</i> (rs6025) GA	0	1 (5 %)	n.s.
<i>FGB</i> (rs1800790) AA	0	2 (11 %)	n.s.
<i>ITGA2</i> (rs1126643) TT	2 (17 %)	2 (11 %)	n.s.
<i>ITGB3</i> (rs5918) CC	2 (17 %)	1 (5 %)	n.s.
<i>FGB A + ITGB3 C</i>	4 (33 %)	1 (5 %)	0,039
<i>SERPINE1</i> (rs1799889) 4G/4G	8 (67 %)	10 (53 %)	n.s.
<i>MTHFR</i> (rs1801133) TT	1 (8 %)	4 (21 %)	n.s.
<i>SELPLG</i> (rs2228315) AA	1 (8 %)	0 (0 %)	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа, *n* (%), либо в виде медианы и интерквартильного размаха *Me* (25-й, 75-й процентили); n.s. (not significant) — не значимо; *FGB* (fibrinogen beta chain) — бета-цепь фибриногена; *ITGA2* (integrin subunit alpha 2) — интегрин альфа-2; *ITGB3* (integrin subunit beta 3) — интегрин бета-3; *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза; *SELPLG* — selectin P ligand, лиганд Р-селектина; *SERPINE1* (serine protease inhibitor clade E member 1) — ингибитор сериновой протеазы класса E, член 1.

ассоциация ТВВ с Лейденской мутацией фактора V [26], а в другом — не установлено связи этой мутации и мутации в гене протромбина с развитием ТВВ [22].

Такие расхождения результатов можно объяснить этническими различиями между европеоидами и представителями южноазиатского (индийского) происхождения. В частности, мутация фактора II (rs1799963) и мутация фактора V (rs6025) встречаются гораздо реже у пациентов из Индии с венозной тромбоэмболией по сравнению с кавказоидами; в этой популяции превалирует дефицит антитромбина, протеинов С и S [27].

Полиморфизм гена *MTHFR* (rs1801133) снижает активность одноименного фермента, что приводит к гипергомоцистемии и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции, повышая риск венозного тромбоза. Этот полиморфизм выявлен у 15 (48 %) пациентов в нашем исследовании: у 10 (32 %) — в гетерозиготной форме, у 5 (16 %) — в гомозиготной; частота встречаемости аллеля Т составила 32,3 %. Эти результаты согласуются с исследованием из Италии, в котором полиморфизм гена *MTHFR* (rs1801133) обнаружен у 16 (68 %) из 31 пациента с ТВВ, 4 (13 %) были гомозиготны; для наличия хотя бы одного аллеля С677Т отношение шансов составило 7,00 (95 % доверительный интервал: 2,15–22,85) [20]. Вместе с этим в исследованиях по ТВВ из Израиля

и Турции полиморфизм *MTHFR* (rs1801133) был выявлен лишь у одного пациента в каждом [6, 22]. Полиморфизм rs1801133 имеет значимые межпопуляционные различия: для европеоидов частота аллеля Т составляет в среднем 36,5 % [28], что соответствует частоте, выявленной среди наших пациентов с ТВВ.

Частота аллеля 4G полиморфизма *SERPINE1* (rs1799889) в нашей когорте составила 72,6 %, что выше, чем в европейской популяции: 54,2 % (95 % доверительный интервал: 51,9–56,6 %) [29]. PAI-1 является основным физиологическим ингибитором фибринолиза: он связывает и необратимо инактивирует *t-PA* (tissue-type plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена) и *u-PA* (urokinase-type plasminogen activator, урокиназный активатор плазминогена). Это блокирует превращение плазминогена в плазмин, снижает разрушение фибрина и в итоге препятствует лизису тромба [30, 31]. Аллель 4G характеризуется более высокой экспрессией гена и повышенным уровнем PAI-1 в крови.

В тканях плаценты *SERPINE1* экспрессируется преимущественно в фетальных клетках — экстравиллезных трофобластах и эндотелии сосудов ворсинчатого хориона [32, 33], в материнских децидуальных клетках такая экспрессия практически не обнаружена, поэтому новорожденные с генотипом 4G/4G, по-видимому, имеют более высокую концентрацию

PAI-1. Кроме того, PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, жировой тканью, содержится в альфа-гранулах тромбоцитов. У новорожденного концентрация PAI-1 дополнительно может повышаться за счет активации эндотелия при сепсисе, гипоксии, внутриутробных инфекциях, катетеризации пупочной вены [34].

У 8 (67 %) пациентов с локальными факторами риска в раннем неонатальном периоде (омфалит, пупочный сепсис, катетеризация пупочной вены) имелся полиморфизм 4G/4G, что, вероятно, приводило к наиболее высоким концентрациям PAI-1 и служило фактором риска ТБВ. Этот результат согласуется с данными ряда исследований, показавших участие нарушений фибринолиза в патогенезе ТБВ у детей [35, 36]. В частности, исследования, проведенные в Болгарии и Турции, также указывают на повышенную частоту полиморфизма *SERPINE1* у детей с катетер-ассоциированным ТБВ [22, 23].

Частота встречаемости полиморфизмов в гене *FGB* (rs1800790) и рецепторов тромбоцитов: *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918) и в гене *SELPLG* (rs2228315) у пациентов с детским дебютом ТБВ определены впервые.

Транскрипционная активность гена *FGB* и концентрация фибриногена в плазме у лиц с полиморфизмом *FGB* (rs1800790) повышены, что способствует гиперкоагуляции. Ассоциация *FGB* (rs1800790) и тромбоза глубоких вен ног, в особенности в сочетании с другими наследственными тромбофилиями, установлена в недавно опубликованном исследовании [37]: частота аллеля А в группе контроля составила 14 %, в группе с тромбозом — 14,6 %. Еще в одном исследовании установлена ассоциация *FGB* (rs1800790) с легочной тромбоэмболией; частота аллеля А составила 17 % [38]. Среди участников нашего исследования частота аллеля А в гене *FGB* (rs1800790) была выше и составила 21 %.

Полиморфизм гена *ITGA2* (rs1126643) приводит к конформационному изменению $\alpha 2$ -субъединицы тромбоцитарного рецептора коллагена — интегрин $\alpha 2\beta 1$ (гликопротеин Ia/IIa), что вызывает повышенную экспрессию рецептора на поверхности тромбоцитов и усиливает их адгезию к коллагену. Частота аллеля Т в *ITGA2* (rs1126643) в нашей группе пациентов с ТБВ составила 37,1 %, что сопоставимо с частотой в европейской популяции — 27,6–44,4 % [39].

В исследовании изучен полиморфизм еще одного рецептора на тромбоцитах — rs5918 гена *ITGB3*, кодирующего β -субъединицу тромбоцитарного рецептора фибриногена — интегрин $\alpha IIb\beta 3$ (гликопротеин IIb/IIIa). Этот полиморфизм приводит к изменению конформации рецептора, повышая его аффинность к фибриногену, что способствует усиленной агрегации тромбоцитов. Частота аллеля С в гене *ITGB3* (rs5918) в нашем исследовании составила 22,6 %, что выше, чем в европейской популяции (около 15 %) [40] и у жителей Сибири (14,7–15,0 %) [41].

Полиморфизмы *FGB* (rs1800790) и рецепторов тромбоцитов — *ITGA2* (rs1126643) и *ITGB3*

(rs5918) — в отличие от мутации в генах *F2* и *F5*, не установлены как самостоятельные факторы риска тромбоза, но они могут вносить вклад в повышение риска тромбоза при сочетании с другими протромботическими факторами. Так, у пациентов с церебральным венозным тромбозом, не имеющих классических мутаций факторов V и II, с помощью секвенирования нового поколения выявлены редкие и комбинированные протромботические варианты (включая полиморфизм rs5918), что указывает на их возможный вклад в генетическую предрасположенность к тромбозу [42]. Аналогичные данные получены при изучении четырех детей с тромбозом центральной вены сетчатки: для них описана ассоциация тромбоза с полиморфизмами *ITGA2* (rs1126643) и *ITGB3* (rs5918) [43].

Генетический полиморфизм rs2228315 в гене *SELPLG*, кодирующем основной лиганд Р-селектина, усиливает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию. Частота аллеля А rs2228315 в представленном исследовании была 9,7 %, что несколько выше, чем в европейской популяции — 6,7 % [44]. У новорожденных наблюдается сниженная адгезия нейтрофилов к Р-селектину, связанная с уменьшенной экспрессией и функциональной активностью лиганда PSGL-1, а также с измененным сиалилированием его гликопротеиновой структуры. Эти особенности ведут к снижению воспалительных и тромботических реакций [45]. В подгруппе пациентов с локальными факторами у одного пациента выявлен полиморфизм в гене *SELPLG* в гомозиготном состоянии и еще у двух — в гетерозиготном, что могло потенциально модифицировать воспалительный ответ и являться фактором риска ТБВ. Это является осторожным предположением: прямых исследований полиморфизма rs2228315 у новорожденных с инфекционными осложнениями или катетеризацией воротной вены найти не удалось, различий по частоте этого полиморфизма между подгруппами с наличием и отсутствием локальных факторов в нашем исследовании не выявлено.

В подгруппе с наличием локальных факторов в раннем неонатальном периоде по сравнению с лицами без таковых факторов в целом не наблюдалось более высокой частоты носительства исследованных полиморфизмов или совокупных генетических факторов риска ТБВ. Исключением является сочетание полиморфизмов гена фибриногена и его рецептора на тромбоцитах — *FGB* (rs1800790) и *ITGB3* (rs5918), которое наблюдалось чаще в подгруппе с локальными факторами. Такое сочетание обнаружено при исследовании женщин с синдромом привычной потери беременности [46].

У всех обследованных нами пациентов не выявлен наиболее частый маркер миелопролиферативных заболеваний — мутация *JAK2* (rs77375493). У взрослых пациентов с ТБВ и миелопролиферативными заболеваниями данная мутация встречается

часто [47], в педиатрической популяции также описана ассоциация ТВВ с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией, причем у части из этих пациентов обнаружена мутация в 14-м экзоне *JAK2* [17].

Ограничения исследования: небольшая выборка пациентов, что обусловлено редкостью данной патологии; одномоментный дизайн исследования; отсутствие возможности построения модели развития ТВВ с учетом всех факторов, включая локальные, учитывая риск ошибок памяти на события в неонатальном периоде и потери медицинской документации. Принимая во внимание, что фенотип по изученным полиморфизмам соответствовал таковому при рождении и сохранялся неизменным на протяжении всей жизни (в исследование не включались пациенты после трансплантации печени и гемопоэтических стволовых клеток), результаты исследования можно транспонировать на время дебюта ТВВ.

Направления для дальнейших исследований

Дальнейшие проспективные исследования могут быть направлены на изучение полиморфизмов генов системы гемостаза на более крупных выборках, а также на оценку межгенных взаимодействий

в сочетании с локальными факторами, способными повышать риск ТВВ у детей.

Заключение

Впервые представлены данные по РФ о генетических полиморфизмах пациентов с дебютом ТВВ в детском возрасте. Выявлены как известные мутации в генах *F5* (rs6025) и *F2* G20210A (rs1799963), так и полиморфизмы, которые могут влиять на свертывание крови и воспалительный ответ: в гене *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918) и *SELPGLG* (rs2228315). Частота мутаций в генах *F5* (rs6025) и *F2* G20210A (rs1799963) была сопоставима с европейскими данными, аллель 4G полиморфизма гена *SERPINE1* (rs1799889) встречался чаще, что потенциально может способствовать повышенному уровню PAI-1 и снижению способности к фибринолизу у новорожденных, особенно при омфалите, пупочном сепсисе или катетеризации пупочной вены. Полиморфизмы *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* и *SELPGLG* потенциально могут усиливать риск ТВВ в сочетании с другими наследственными и внешними факторами.

Литература / References

1. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(3):129–38. DOI: 10.4103/1319-3767.157550
2. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal treatment for patients with cavernous transformation of the portal vein. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138
3. Morag I., Epelman M., Daneman A., Moineddin R., Parvez B., Shechter T., et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(6):735–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.01.051
4. Bhatt M.D., Patel V., Butt M.L., Chan A.K.C., Paes B.; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Outcomes following neonatal portal vein thrombosis: A descriptive, single-center study and review of anticoagulant therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(4):e27572. DOI: 10.1002/pbc.27572
5. Heller C., Schobess R., Kurnik K., Junker R., Günther G., Kreuz W., et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: Role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol.* 2000;111(2):534–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02349.x
6. Weiss B., Shteyer E., Vivante A., Berkowitz D., Reif S., Weizman Z., et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4968–72. DOI: 10.3748/wjg.v16.i39.4968
7. Алхасов А.Б., Разумовский А.Ю., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Яцык С.П., Гусев А.А. и др. Хирургические аспекты лечения портальной гипертензии у детей. *Детская хирургия.* 2021;25(S1):13. [Alkhasov A.B., Razumovsky A.Yu., Fisenko A.P., Dyakonova E.Yu., Yatsyk S.P., Gusev A.A., et al. Surgical aspects of the treatment of portal hypertension in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2021;25(S1):13. (In Russ.)].
8. Ferri P.M., Ferreira A.R., Fagundes E.D., Liu S.M., Roquete M.L., Penna F.J. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(1):69–76. DOI: 10.1590/s0004-28032012000100012
9. Заполянский А.В., Аверин В.И., Колесников Э.М., Коростелев О.Ю. Клинические особенности внепеченочной портальной гипертензии у детей. *Новосты хирургии.* 2012;20(4):52–6. [Zapalianski A.V., Averin V.I., Kolesnikov E.M., Korostelev O.Yu. Clinical peculiarities of the extrahepatic portal hypertension in children. *Novosti Khirurgii.* 2012;20(4):52–6. (In Russ.)].
10. Flores-Calderón J., Morán-Villota S., Rouassant S.H., Nares-Cisneros J., Zárate-Mondragón F., González-Ortiz B., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol.* 2013;12 Suppl 1:S3–S24. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31403-6
11. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Привалов М.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):45–59. [Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.E., Koroleva D.I., Privalov M.A., et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different Child-Pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):45–59. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
12. Willington A.J., Tripathi D. Current concepts in the management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis. *World J Hepatol.* 2024;16(5):751–65. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.751
13. Di Giorgio A., De Angelis P., Cheli M., Vajro P., Iorio R., Cananzi M., et al. Etiology, presenting features and outcome of children with non-cirrhotic portal vein thrombosis: A multicentre national study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(8):1179–84. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.014
14. Williams S., Chan A.K. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):329–39. DOI: 10.1016/j.siny.2011.08.005

15. Kumar R., Kerlin B.A. Thrombosis of the abdominal veins in childhood. *Front Pediatr.* 2017;5:188. DOI: 10.3389/fped.2017.00188
16. Jain M., Jain J., Passi G.R., Jain K., Jain S. Profile of extrahepatic portal venous obstruction among children in Central India. *Clin Exp Hepatol.* 2017;3(4):209–11. DOI: 10.5114/ceh.2017.71446
17. Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Lauermanova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica.* 2019;104(8):1580–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832
18. El-Karakasy H., El-Koofy N., El-Hawary M., Mostafa A., Aziz M., El-Shabrawi M., et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: Results of a single-center case-control study. *Ann Hematol.* 2004;83(11):712–5. DOI: 10.1007/s00277-004-0921-4
19. Dentali F., Galli M., Gianni M., Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(4):675–82. DOI: 10.1160/TH07-08-0526
20. Pietrobattista A., Luciani M., Abraldes J.G., Candusso M., Pancotti S., Soldati M., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6123–7. DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6123
21. Sharma S., Kumar S.I., Poddar U., Yachha S.K., Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(5):236–9.
22. Çakır S.Ç., Özkan H., Dorum B.A., Köksal N., Kudretoglu P., Baytan B., et al. The danger awaiting premature babies: Portal vein thrombosis. *Türk Pediatri Ars.* 2020;55(3):257–62. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.65289
23. Yankov I., Shentova-Eneva R., Mumdzhiyev H., Petleshkova P., Krasteva M., Chatalbashev D., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in childhood: Risk factors, clinical manifestations, and management. *Med Princ Pract.* 2022;31(6):524–31. DOI: 10.1159/000527247
24. Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., Nekliudov N.A., Butnaru D.V., Kodzoeva Kh.B., et al. Studies and research design in medicine. *Sechenov Medical Journal.* 2021;12(1):4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17
25. Надинская М.Ю., Люсина Е.О., Павлов Ч.С. Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):62–70. [Nadinskaya M.Yu., Liusina Ye.O., Pavlov Ch.S. Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):62–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-62-70
26. Egesel T., Büyükasik Y., Dündar S.V., Gürgey A., Kırzli S., Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(1):66–71. DOI: 10.1097/00004836-200001000-00013
27. Satyarathi P., Ray D., Kumar V., Hans C., Senee H.K., Ahluwalia J., et al. Pro-thrombin G20210A mutation is rare but not absent among North Indian patients with thromboembolic events. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40(3):522–6. DOI: 10.1007/s12288-024-01741-x
28. Yang H.C., Chen C.W., Lin Y.T., Chu S.K. Genetic ancestry plays a central role in population pharmacogenomics. *Commun Biol.* 2021;4(1):171. DOI: 10.1038/s42003-021-01681-6
29. Zhao L., Bracken M.B., Dewan A.T., Chen S. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(3):136–43. DOI: 10.1093/molehr/gas056
30. Van De Craen B., Declerck P.J., Gils A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thromb Res.* 2012;130(4):576–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.023
31. Sillen M., Declerck P.J. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: To target or not to target? *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2721. DOI: 10.3390/ijms22052721
32. Floridon C., Nielsen O., Hølund B., Sweep F., Sunde L., Thomsen S.G., et al. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. *Placenta.* 2000;21(8):754–62. DOI: 10.1053/plac.2000.0573
33. Ye Y., Vattai A., Zhang X., Zhu J., Thaler C.J., Mahner S., et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1651. DOI: 10.3390/ijms18081651
34. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007
35. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S33–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30364-0
36. Ignjatovic V., Pelkmans L., Kelchtermans H., Al Dieri R., Hemker C., Kremers R., et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res.* 2015;136(6):1303–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.034
37. Niu L.L., Fan H.L., Cao J., Du Q.X., Jin Q.Q., Wang Y.Y., et al. The impact of cardiovascular disease gene polymorphism and interaction with homocysteine on deep vein thrombosis. *ACS Omega.* 2024;9(38):39836–45. DOI: 10.1021/acsomega.4c05204
38. Klajmon A., Chmiel J., Ząbczyk M., Pociask E., Wypasek E., Malinowski K.P., et al. Fibrinogen β chain and FXIII polymorphisms affect fibrin clot properties in acute pulmonary embolism. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(4):e13718. DOI: 10.1111/eci.13718
39. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Vaipoulos G., Travlou A. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):189–96. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.06.047
40. Xiang Q., Ji S.D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y.M. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5675084. DOI: 10.1155/2016/5675084
41. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И., Маркова В.В., Кулиш Е.В., Makeeva O.A. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Arg гена ITGB3 у жителей Сибирского региона. *Генетика.* 2013;49(8):1008–12. [Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minaycheva L.I., Markova V.V., Kulish E.V., Makeeva O.A., et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33Pro and Leu66Arg gene ITGB3 among inhabitants of Siberia. *Russ J Genet.* 2013;49(8):877–80. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795413070053
42. Kramer R.A., Zimmermann R., Strobel J., Achenbach S., Strobel A.M., Hackstein H., et al. An exploratory study using next-generation sequencing to identify prothrombotic variants in patients with cerebral vein thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7976. DOI: 10.3390/ijms24097976
43. Bremond-Gignac D., Daruich A., Gallet M., Menoud P.A., Nowomiejska K., Rejdak R., et al. Central retinal vein occlusion in otherwise healthy children and adolescents: Association with multigenetic variants of thrombophilia. *Retina.* 2020;40(7):1339–43. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002563
44. Bime C., Pouladi N., Sammani S., Batai K., Casanova N., Zhou T., et al. Genome-wide association study in African Americans with acute respiratory distress syndrome identifies the selectin P ligand gene as a risk fac-

- tor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1421–32. DOI: 10.1164/rccm.201705-0961OC
45. *Tchamtchi M.H., Smith C.W., Mariscalco M.M.* Neutrophil interaction with P-selectin: Contribution of P-selectin glycoprotein ligand-1 and sialic acid. *J Leukoc Biol*. 2000;67(1):73–80. DOI: 10.1002/jlb.67.1.73
46. *Karami F., Askari M., Modarressi M.H.* Investigating association of rs5918 human platelets antigen 1 and rs1800790 fibrinogen β chain as critical players with recurrent pregnancy loss. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):98. DOI: 10.3390/medsci6040098
47. *Rabie H., Othman W., Elsabaawy D.M., Elshemy E.E., Abdelmageed N., Khalaf F.A., et al.* Janus kinase-2 mutation associated portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(1):267–75. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.1.267

Сведения об авторах

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Гуляева Ксения Александровна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: gulyaeva_k_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Трашкун Эвелина — студентка Института международного образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: trashkun02@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-592X>

Дадунц Диана — студентка Института международного образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dadunsdiana2002@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0156-7668>

Привалов Максим Александрович — ординатор, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: makspr24@gmail.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения

Information about the authors

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Kseniya A. Gulyaeva — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: gulyaeva_k_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Evelina Trashkun — Student, Institute of International Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: trashkun02@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-592X>

Diana Daduns — Student, Institute of International Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dadunsdiana2002@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0156-7668>

Maxim A. Privalov — Resident, Postgraduate at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: makspr24@gmail.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Director of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Надинская М.Ю., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Надинская М.Ю., Гуляева К.А.

Статистическая обработка: Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Надинская М.Ю.

Написание текста: Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А.

Редактирование: Надинская М.Ю., Гуляева К.А.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Надинская М.Ю.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Nadinskaia M.Yu., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A.

Statistical processing: Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Nadinskaia M.Yu.

Writing of the text: Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A.

Editing: Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A.

Proof checking and approval with authors: Nadinskaia M.Yu.

Поступила: 06.08.2025 Принята: 24.10.2025 Опубликовано: 20.12.2025

Submitted: 06.08.2025 Accepted: 24.10.2025 Published: 20.12.2025