



Шаталова А.А.¹(2680-6664), Пятибрат Е.Д.¹(AuthorID:593470), Колюбаева С.Н.¹(2077-2557).

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ТРОМБОФИЛИИ У ЛИЦ С РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Резюме. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации является одной из наиболее высоких в мире и составляет 575 на 100.000 жителей за январь-ноябрь 2019 года. Основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – прогрессирование хронической сердечно-сосудистой недостаточности и внезапная сердечная смерть. Определение риска развития внезапной сердечной смерти основано на данных анамнеза, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Лицам, относящимся к группе риска, необходимо проводить профилактику с целью предупреждения и уменьшения вероятности внезапной сердечной смерти. Одной из причин развития внезапной сердечной смерти является ишемическая болезнь сердца, которая может возникать у лиц с тромбофилией. В России число регистрируемых венозных тромбозов составляет 145-200 случаев ежегодно (на 100 тысяч населения), при этом более 70% случаев протекает субклинически, представляя опасность развития фатальной тромбоэмболии и кардиоваскулярных заболеваний. Целью нашей работы стало исследование полиморфизма генов, представляющих собой однонуклеотидные замены оснований, ассоциированных с тромбофилией, и их влияния на развитие внезапной сердечной смерти. Особенностью многих вариантных (полиморфных) генов является то, что в течение долгого времени они могут не проявляться. Патологические симптомы возникают только при дополнительных условиях (хирургические операции, ожирение, беременность, использование гормональных контрацептивов, повышение уровня гомоцистеина в крови, длительный период неподвижности и др.). В исследовании принимали участие 80 человек, которым проводилось исследование крови с использованием наборов «ДНК-технология». Выявлены модифицируемые факторы риска кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: Внезапная сердечная смерть, тромбофилия, однонуклеотидный полиморфизм (SNP), тромбоз, гемостаз, мутации.

Shatalova A.A.¹(2680-6664), Pyatibrat E.D.¹(AuthorID:593470), Kolyubayeva S.N.¹(2077-2557)

STUDY OF POLYMORPHISMS OF GENES ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF THROMBOPHILIA IN INDIVIDUALS AT RISK OF SUDDEN CARDIAC DEATH

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

Abstract. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation is one of the highest in the world and is 575 per 100,000 inhabitants for January-November 2019. The main causes of death from cardiovascular disease are the progression of chronic cardiovascular failure and sudden cardiac death. The risk of sudden cardiac death is determined based on history, physical examination, laboratory and instrumental studies. Those at risk should be given preventive measures to prevent and reduce the likelihood of sudden cardiac death. One of the causes of sudden cardiac death is coronary heart disease, which can occur in people with thrombophilia. In Russia, the number of registered venous thrombosis is 145-200 cases annually (per 100,000 population), with more than 70% of cases being subclinical, posing a risk of fatal thromboembolism and cardiovascular diseases. The goal of our work was to study the polymorphism of genes, which are single-nucleotide replacements of the bases associated with thrombophilia, and their effect on the development of sudden cardiac death. The peculiarity of many variant (polymorphic) genes is that over time they may not appear. Pathological symptoms occur only under additional conditions (surgery, obesity, pregnancy, use of hormonal contraceptives, increased levels of homocysteine in the blood, long period of immobility, etc.). The study involved 80 people who were tested for blood using DNA technology kits. Modified risk factors for cardiovascular diseases have been identified.

Keywords: Sudden cardiac death, thrombophilia, single-nucleotide polymorphism (SNP), thrombosis, hemostasis, mutations.

Введение. Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают ненасильственную смерть, разившуюся моментально или наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного.

Основными механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующим развитием асистолии. Так же, одной из причин ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС). У больных с ИБС желудочковые аритмии возникают в результате развития острой ишемии миокарда, либо в результате реализации механизма ре-энтри в области постинфарктного рубца. В возникновении ИБС имеет большое значение наличие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах, ассоциированных с тромбофилией. SNP – различие последовательностей ДНК в одинаковых участках хромосом на один нуклеотид (А, Т, G или С).

Тромбофилия представляет собой патологическое состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям, приводящим к утрате одной из ее основных функций – поддержания циркулирующей крови в жидком состоянии и может быть вызвана приобретенными или генетическими дефектами гемостаза или их сочетанием. Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии (АССР) указано, что для выявления тромбофилии необходимо наличие следующих признаков: дефицит антитромбина III, протеинов С или S, резистентность фактора Va к инактивирующему действию протеина С, мутация фактора V Лейден, мутация протромбина, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), присутствие АФА (волчаночного антикоагулянта, антител к β_2 -гликопротеину I или антикардиолипидных антител), увеличение активности фактора VIII, сниженный уровень протеина Z.

Цель исследования: исследование генов, ассоциированных с развитием тромбофилии, у лиц с риском внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материалы и методы. Средний возраст обследованных составил $19,7 \pm 2,1$ лет. После подписания информированного согласия, проводилось анкетирование по специально разработанной анкете для выявления факторов риска, регистрировалась электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях, и проводился забор крови для проведения генетического анализа. В анкете обращалось внимание на такие жалобы как выраженная одышка и боль в грудной клетке при физической нагрузке, перебои в



работе сердца, приступы необъяснимого учащенного сердцебиения, эпизоды потери сознания, случаи ВСС у близких родственников в возрасте до 50 лет.

Всего отобрано 80 человек, которым проводилось исследование крови с использованием наборов «ДНК-технология». В дальнейшем полученные данные генетического анализа сравнивались с результатами генетического анализа контрольной группы.

Для определения полиморфизма генов, ассоциированных с развитием тромбофилии, использованы наборы фирмы «ДНК – технология», Россия. Чистоту и количество выделенной ДНК контролировали с помощью спектрофотометра Nanodrop2000C (Thermoscientific, США). Амплификацию ДНК проводили в амплификаторе ДТ-прайм 5 (ООО ДНК-технология, Россия).

Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета SAS. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнение результатов анализа показывает высокий суммарный процент лиц с мутациями в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) – 80,3 % (норма – 19,7%). Полиморфизмы 4G/5G являются классическим примером полиморфизма по типу инсерция/делеция. Установлено, что при полиморфизме 5G/4G и 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена -1 типа (PAI 1 или Serpine 1 gene) происходит усиление экспрессии этого гена. Гомозиготный вариант 4G/4G, выявленный почти у 1/3 всех исследованных лиц в данной работе, является фактором риска для развития тромбозов, инфаркта миокарда, семейной предрасположенности к ишемической болезни сердца.

Кроме того, высокий процент мутаций у исследованного контингента наблюдался также в гене интегрин альфа-2 (ITGA2) – 75% (норма – 25%). Наличие таких мутаций повышает риск послеоперационных тромбозов, риск инфаркта миокарда почти в 2,8 раза, возникновение тромбоэмболий и ишемического инсульта.

Гены тринадцатого фактора (F13) и фибриногена (FGB) кодируют XIII и I факторы свертывания крови. Мутации в них составили 57,8 и 58,2% (норма 42 и 41,8%), статистически достоверно ($p < 0,05$) превышая почти в 1,9 и 5,8 раза уровень контрольной группы для этих генов, который составил 30 и 10% соответственно. Наличие мутации в гене FGB сопровождается высокой экспрессией гена и повышением уровня фибриногена в крови, что увеличивает риск тромбообразования и может быть причиной кардиоваскулярных заболеваний. Также частота ишемического или геморрагического инсульта увеличивается в 2-3 раза при увеличении содержания фибриногена в крови.

Мутации в гене MTHFR составили 51,3% (при норме 48,7%), что может также приводить к усилению тромбообразования.

Выводы. Основными модифицируемыми факторами риска кардиоваскулярных заболеваний, предрасполагающим к развитию ВСС, являются мутации в генах PAI-1, ITGA2, FGB, F13 и MTHFR. Сочетание нескольких полиморфизмов, выявленных в генах, ответственных за тромбообразование, значительно увеличивает риск развития тромбофилических состояний.

Литература:

1. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи // Вестник аритмологии. – 2017. – №89. – С.2-104.
3. Качнов, В.А. Генетическое типирование при болезнях ионных каналов в профилактике внезапной сердечной смерти / В.А. Качнов [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №13(1). – С.147-154.
4. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – №2(1). – С.36-48.
5. Стуков, Н.И. Физиология и патология гемостаза / Н.И. Стуков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 112 с.
6. Шляхто, Е.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто [и др.]. – М.: Медпрактика-М, 2018. – 247 с.
7. Шляхто, Е.В. Внезапная сердечная смерть / Е.В. Шляхто [и др.]. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 704 с.
8. Kalpage, H.A. A Study on Hereditary Thrombophilia and Stroke in a Cohort from Sri Lanka / H.A. Kalpage [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2016. – №25(1). – С.102.