

## **МУТАЦИИ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА КАК ОДИН ИЗ ОБЩИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Ионов А.Ю., Панченко Д.И., Каде А.Х., Макаренко Е.Д.**

*ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, e-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru*

50 пациенткам с ИБС и ХСН было проведено генетическое исследование определения мутаций 7 генов, которые играют важную роль в тромбообразовании: FII, FV, FVII, MTHFR C677T, MTRR, PAI 1 и фибриноген β. Группа сравнения представлена 75 пациентками без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний с невынашиванием беременности в анамнезе в возрасте от 21 до 53 лет. Прогностически значимы для развития пароксизмов фибрилляции предсердий у пациенток с ИБС полиморфизмы гена PAI 1-го типа, мутации в гене MTHFR C677T, мутации в гене MTRR. В группе сравнения существенное значение имели мутации в гене бета фибриногена, мутации в гене MTHFR C677T, мутации в гене MTRR. Таким образом, в группе пациенток с ИБС, ХСН и ПФП и в группе сравнения женщин с невынашиванием беременности в анамнезе отсутствуют статистически достоверные различия в частоте встречаемости исследуемых мутаций генов системы гемостаза. Исходя из полученных данных, в развитии патологических состояний при ИБС, ХСН и ПФП и у пациенток с невынашиванием беременности есть общие патогенетические механизмы, связанные с мутацией генов системы гемостаза.

Ключевые слова: система гемостаза, мутации генов, патогенез фибрилляции предсердий.

## **MUTATIONS OF GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AS ONE OF THE COMMON PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN CORONARY HEART DISEASE AND MISCARRIAGE**

**Ionov A.Yu., Panchenko D.I., Kade A.Kh., Makarenko E.D.**

*Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru*

50 patients with coronary heart disease and CHF underwent a genetic study to determine mutations of 7 genes that play an important role in thrombosis: FII, FV, FVII, MTHFR C677T, MTRR, PAI 1 and fibrinogen β. The comparison group was represented by 75 patients without identified cardiovascular diseases with a history of pregnancy at the age of 21 to 53 years. Type 1 PAI gene polymorphisms, mutations in the MTHFR C677T gene, mutations in the MTRR gene are prognostically significant for the development of atrial fibrillation paroxysms in patients with coronary artery disease. In the comparison group, mutations in the beta fibrinogen gene, mutations in the MTHFR C677T gene, mutations in the MTRR gene were of significant importance. Thus, in the group of patients with coronary heart disease, CHF and PFD and in the comparison group of women with a history of miscarriage, there are no statistically significant differences in the frequency of occurrence of the studied mutations of the genes of the hemostasis system. Based on the data obtained, there are common pathogenetic mechanisms associated with mutation of genes of the hemostasis system in the development of pathological conditions in coronary heart disease, CHF and PFP and in patients with miscarriage.

Keywords: key words: hemostasis system, gene mutations, pathogenesis of atrial fibrillation.

В клинической практике мутации генов, определяющие гемокоагуляцию, наиболее часто исследуются у женщин в молодом возрасте, которые имеют проблемы с наступлением и вынашиванием беременности в анамнезе при исключении других причин (гинекологические заболевания, антифосфолипидный синдром и т.д.) этих проблем [1]. Это весьма важная медицинская и социальная проблема в современном здравоохранении России и других стран в мире.

Нарушения сердечного ритма являются не менее важной проблемой, в частности фибрилляция предсердий (ФП), что значительно ухудшает течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии, является самостоятельным фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим особое внимание должно быть уделено мутациям генов свертывания крови, которые определяют предрасположенность к тромбозу, так как эти состояния возникают в молодом возрасте и часто протекают без клинических проявлений [2, 3, 4, 5].

Достаточно часто в основе патогенетического механизма ФП лежит ишемия миокарда у пациентов с ИБС [6]. При этом через определенное время достаточно часто развивается ХСН как осложнение ИБС и ФП, которая сама утяжеляет течение ИБС и ФП.

Выявлено несколько десятков генетических мутаций, которые связаны с нарушениями в системе гемостаза и риском тромбоза [1, 7, 8].

В основе проблем, связанных с невынашиванием беременности, а также развитием ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН и фибрилляцией предсердий при мутациях генов системы гемокоагуляции, лежат, возможно, одни и те же патофизиологические механизмы, связанные с микротромбозами и ишемией.

Кроме того, данные состояния между собой объединяют достаточно высокая распространенность и высокая социально-экономическая значимость, поэтому решено сравнить в анамнезе значимость мутаций исследуемых генов у пациенток при ИБС, ХСН и ФП (основная группа), а также при невынашивании беременности (группа сравнения) с целью возможного формирования группы риска по ИБС, ХСН и ФП у молодых женщин для наблюдения и профилактики риска развития ИБС, ХСН и ФП в будущем.

Цель исследования. Изучение значения генетических мутаций факторов свертывания крови системы гемостаза у пациенток, страдающих ишемической болезнью сердца, отягощенной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, в сравнении с пациентками без ИБС, а также с пациентками с анамнестическими данными о невынашивании беременности для определения патогенетического влияния данных процессов и их взаимодействия в развитии данных патологических процессов.

**Материал и методы исследования.** Пациенткам с ИБС и ХСН в количестве 50 человек возрастом от 62 до 80 лет было проведено генетическое исследование на мутации 7 генов, которые играют важную роль в тромбообразовании: G20210A фактора II (FII), G169A фактора V (FV), Arg 353Gin фактора VII (FVII), C677T MTHFR, 22Met (66a-g) MTRR, 675 5G/4G PAI 1 типа и 455G-A фибриногена  $\beta$  (FGB). Для проведения генетических исследований использовался метод ПЦР-диагностики ДНК. ДНК выделялась из лейкоцитов венозной крови пациентов с помощью набора НПФ-Литех (Россия). Кровь пациенток

забиралась в пробирку с консервантом этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для проведения ПЦР и пиросеквенирования использовали наборы реагентов для детекции генетических полиморфизмов «SNR-экспресс кардиогенетика» (Россия) на оборудовании «ДНК-технология Эльф-4» и «Helicon» (Россия). В качестве группы сравнения по распространенности мутаций генов системы гемостаза представлена группа ранее обследованных пациенток без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний с невынашиванием беременности в анамнезе в возрасте от 21 до 53 лет общим числом 75 человек.

Анализ статистических данных проводился на персональном компьютере – операционная система Windows 7 Home Basic (США) – на основе пакета программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США), а также Biostat 4.03 (McGraw Hill, США. Все наблюдаемые количественные признаки проверялись на соответствие нормальному закону распределения. Для оценки использовался критерий Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных количественных признаков указывались среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Результат представляется в виде:  $M \pm SD$ . При описании количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, указывались медиана (Me) и значения нижнего и верхнего квартилей [LQ; UQ]. Результат представляется в виде (Me [LQ; UQ]). Для всех показателей указаны максимальные и минимальные значения в выборке: (min-max). Качественные признаки описывались при использовании критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса и двустороннего критерия Фишера.

Для сравнения групп, значение признака которых не отличалось от нормального закона распределения, использовался критерий Стьюдента для независимых выборок с установлением уровня значимости  $p \leq 0,05$ .

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Фибрилляция предсердий выявлена у 27 пациенток (54%) из 50 пациенток с ИБС и ХСН, причем у 24 пациенток из них были выявлены мутации (88,9% от имеющих фибрилляцию предсердий). Результаты данного обследования публиковались в 2018 г. [9].

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы гемостаза у группы сравнения и у группы пациенток без ИБС (группа контроля) представлена в таблице 1.

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы гемостаза у группы сравнения и у группы пациенток без ИБС (группа контроля)

Исследуемый показатель	Пациентки, не имеющие ИБС (n=28)		Пациентки группы сравнения с невынашиванием беременности в анамнезе (n=75)		p*
	Абсолютное количество, человек	%	Абсолютное количество, человек	%	
Мутация в гене фактора II	0	0	3	4	p>0,05
Мутация в гене фактора V	0	0	1	1,33	p>0,05
Мутация в гене фактора VII	1	3,6	9	12	p>0,05
Мутация в гене PAI 1-го типа	9	32,1	42	56	p<0,05*
Мутация в гене бета фибриногена	1	3,6	14	18,67	p=0,054
Мутация в гене MTHFR C677T	2	7,1	34	45,33	p<0,05*
Мутация в гене MTRR	8	28,6	49	65,33	p<0,05*
Мутации отсутствуют	13	46,4	6	8	p<0,05*

Примечание: \*p<0,05 при использовании критерия хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера (двустороннего).

У пациенток в группе сравнения выявлена весьма высокая частота встречаемости полиморфизма в гене PAI 1-го типа (56%), в гене FGB (18,7%), в гене MTHFR C677T (45,3%), в гене MTRR (65,3%). У 8% пациенток отсутствуют мутации гемостазиологических генов.

Мультигенный характер тромбофилии характеризовал группу сравнения в 76,8% случаев.

Исходя из полученных данных, было проведено сравнение частоты этих генных мутаций у женщин группы сравнения и у женщин с фибрилляцией предсердий при ИБС и ХСН (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика встречаемости частоты мутаций генов ферментов гемокоагуляции в группе сравнения и у женщин с фибрилляцией предсердий при ИБС и ХСН

Исследуемый показатель	Пациентки с фибрилляцией предсердий, ИБС и ХСН (n=27)		Пациентки группы сравнения с невынашиванием беременности в анамнезе (n=75)		p*
	Абсолютное количество, человек	%	Абсолютное количество, человек	%	
Мутация в гене фактора II	0	0	3	4	p>0,05
Мутация в гене фактора V	0	0	1	1,3	p>0,05
Мутация в гене фактора VII	7	25,9	9	12	p>0,05
Мутация в гене PAI 1-го типа	14	51,9	42	56	p>0,05
Мутация в гене бета фибриногена	9	33,3	14	18,7	p>0,05
Мутация в гене MTHFR C677T	10	37	34	45,3	p>0,05
Мутация в гене MTRR	21	77,8	49	65,3	p>0,05
Мутации отсутствуют	3	11,1	6	8	P>0,05

Примечание 1: фактор II – фактор II свертывания крови (протромбин); фактор V – фактор V свертывания крови (проакцелерин); фактор VII – фактор VII свертывания крови (проконвертин); PAI 1-го типа – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; FGB – фибриноген бета-полипептид; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; MTRR – метионин-синтаза-редуктаза.

Примечание 2: \*p<0,05 при использовании критерия хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера (двустороннего).

Таким образом, в группе пациенток с ИБС, ХСН и фибрилляцией предсердий выявлена весьма высокая частота встречаемости полиморфизма в гене PAI 1-го типа (51,9%), в гене FGB (33,3%), в гене MTHFR C677T (37%), в гене MTRR (77,8%). При наличии ИБС, ХСН и фибрилляции предсердий у пациенток встречается достоверно чаще мутация в гене MTRR, а по сравнению с пациентками с ИБС и ХСН без фибрилляции предсердий они встречаются достоверно более редко. У 11,1% пациенток такие мутации отсутствуют.

В группе пациенток с ИБС, ХСН и ПФП и в группе сравнения крайне редко встречаются мутации в генах фактора V и фактора II. В России они не имеют большого клинического значения, в отличие от стран Западной Европы и США, где эти мутации распространены гораздо более широко. Значительно большее значение имеют мутации генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTRR), в гене PAI 1-го типа, в гене фактора VII, в гене бета фибриногена, хотя и важность этих мутаций для каждого из состояний варьирует.

В группе женщин с невынашиванием беременности в анамнезе по сравнению с пациентками без ИБС достоверно чаще встречаются мутации в гене PAI 1-го типа, гене бета фибриногена, гене MTHFR C677T и в гене MTRR.

Таким образом, у пациенток группы сравнения и у женщин с фибрилляцией предсердий при ИБС и ХСН не выявлено статистических отличий в частоте встречаемости мутаций генов системы гемостаза, что может говорить об общем патогенетическом значении мутаций исследуемых генов для развития данных патологических состояний.

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы гемостаза у пациенток с фибрилляцией предсердий, ИБС и ХСН и у пациенток группы контроля (без ИБС) представлена в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы гемостаза у пациенток с фибрилляцией предсердий, ИБС и ХСН и у пациенток группы контроля (без ИБС)

Исследуемый показатель	Пациентки, не имеющие ИБС (n=28)		Пациентки с фибрилляцией предсердий, ИБС и ХСН (n=27)		p*
	Абсолютное количество, человек	%	Абсолютное количество, человек	%	
Мутация в гене	0	0	0	0	p>0,05

фактора II					
Мутация в гене фактора V	0	0	0	0	p>0,05
Мутация в гене фактора VII	1	3,6	7	25,9	P<0,05*
Мутация в гене PAI 1-го типа	9	32,1	14	51,9	p<0,05*
Мутация в гене бета фибриногена	1	3,6	9	33,3	p<0,05*
Мутация в гене MTHFR C677T	2	7,1	10	37	p<0,05*
Мутация в гене MTRR	8	28,6	21	77,8	p<0,05*
Мутации отсутствуют	13	46,4	3	11,1	p<0,05*

Примечание: \*p<0,05 при использовании критерия хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера (двустороннего).

Таким образом, в группе пациенток с ИБС, ХСН и ПФП и в группе сравнения женщин с анамнестическими данными о невынашивании беременности отсутствуют статистически достоверные различия в частоте встречаемости исследуемых мутаций гемокоагуляционных генов. Крайне редко встречаются мутации в генах фактора V и фактора II, в России они не имеют большого клинического значения, в отличие от стран Западной Европы и США, где эти мутации распространены гораздо более широко. Значительно большее значение имеют мутации генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTRR), в гене PAI 1-го типа, в гене фактора VII, в гене бета фибриногена, хотя и важность этих мутаций для каждого из состояний варьирует.

Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод о существенном патогенетическом влиянии мутаций генов PAI 1-го типа, MTHFR, MTRR и бета фибриногена на развитие фибрилляции предсердий при ИБС и ХСН, а также при невынашивании беременности. Это свидетельствует об общности и определенном вкладе данного патогенетического механизма в формирование данных патологических состояний.

Мутации генов свертывающей системы крови у пациенток с ИБС, фибрилляцией предсердий и ХСН и у женщин из группы сравнения с анамнестическими данными о невынашивании беременности встречаются примерно одинаково часто (88,9% и 92% соответственно). При этом проблемы с вынашиванием беременности у данных пациенток встречались достаточно часто (62,96%) и играют весьма значимую роль в развитии этих патологических состояний. Это важно в отношении прогноза, диагностики, терапии для пациенток, имеющих мутации генов свертывающей системы крови.

**Выводы.** В развитии патологии при ИБС, ХСН и ПФП и у пациенток из группы сравнения с анамнестическими данными о невынашивании беременности нами выявлены патогенетические механизмы, связанные с мутацией мутаций генов PAI 1-го типа, MTHFR, MTRR и бета фибриногена, которые могут приводить к гиперкоагуляции и развитию исследуемых патологических состояний. Ряд факторов достоверно ассоциируются с развитием изучаемой сердечно-сосудистой патологии. Так, у пациенток с ИБС, ХСН и фибрилляцией предсердий и в группе сравнения с анамнестическими данными о невынашивании беременности наибольшее значение имеют мутации в гене фактора VII, в гене бета фибриногена, меньшее значение – мутации в гене MTHFR C677T, одинаково важное значение – в гене MTRR, в гене PAI 1-го типа и одинаково не имеют существенного значения в генах фактора II и фактора V.

### Список литературы

1. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Юркина Е.А., Юркин А.К., Макаренко С.В., Кленкова Н.А., Анисенкова А.Ю., Сахаровская А.А., Глотов О.С., Глотов А.С., Максимов А.Г. Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 4. С. 66-75.
2. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // Медицинская генетика. 2004. Т. 3. С. 102-112.
3. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы // Анналы аритмологии. 2014. № 1. С. 4-15.
4. Цыган В.Н. Патофизиология. Клиническая патофизиология: учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов: в 2 т. СПб.: СпецЛит, 2018. Т. 2: Клиническая патофизиология. 495 с.
5. Стуклов Н. И. Физиология и патология гемостаза: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 112 с.

6. Степина Е.В. Клинико-anamнестические данные, лечение и исходы у больных с фибрилляцией предсердий и сочетанной сердечно-сосудистой патологией по результатам госпитального регистра: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017. 116 с.
7. Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 12. С. 22-26.
8. Ефимов В.С., Озолия Л.А., Кашежева А.З., Макаров О.В. Гипергомоцистеинемия в клинической практике. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. 80 с.
9. Панченко Д.И., Адамчик А.С. Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца при мутации генов системы гемостаза // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. № 5. С. 147-151.