

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ МУТАЦИИ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить риск развития фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца при мутации генов системы гемостаза.

Материалы и методы. Всем пациентам основной группы и контрольной проводилось исследование полиморфизмов генов G20210A фактора II (FII), G169A фактора V (FV), Arg 353G1p фактора VII (FVII), C677T MTHFR, 22Met (66a-g) MTRR, 675 5G/4GPAI 1 типа и 455G-A фибриногена β (FGB). Генотипирование проводилось методом ПЦР с использованием конкурирующих TagMan-зондов, комплементарных полиморфному участку ДНК.

Результаты. Выявлен достоверный прогностический риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) у пациенток с мутациями генов VII фактора свертывания крови, мутациями в гене MTHFR, мутациями в гене MTRR.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о риске развития ИБС и ПФП у пациенток с мутациями генов VII фактора свертывания крови, мутациями в гене MTHFR, мутациями в гене MTRR, что может являться основанием для ранней диагностики, наблюдения и лечения данной категории пациенток.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, полиморфизм генов гемостаза

Для цитирования: 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; 25(5): 147-151. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-147-151

For citation: Panchenko D.I., Adamchik A.C. Predicting the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease development with mutation of hemostasis system genes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(5): 147-151. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-147-151

D. I. PANCHENKO, A. S. ADAMCHIK

PREDICTING THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY HEART DISEASE DEVELOPMENT WITH MUTATION OF HEMOSTASIS SYSTEM GENES

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. This study was conducted to assess the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease development with mutation of hemostasis system genes.

Materials and methods. Genes polymorphisms of factor GII210A II (FII), G169A factor V (FV), Arg 353G1p factor VII (FVII), C677T MTHFR, 22Met (66a-g) MTRR, 675 5G / 4G PAI type 1 and 455G-A fibrinogen β (FGB) were examined in the patients of the main group and control group. The genotyping was carried out by PCR method using competing TagMan probes complementary to the polymorphic region of DNA.

Results. As a result of the research, there was identified a reliable prognostic risk of the development of coronary heart disease (CHD) and atrial fibrillation paroxysms (AFP) in patients with mutations of the VII blood coagulation factor genes, mutations in the MTHFR gene, mutations in the MTRR gene.

Conclusion. The obtained results indicate the risk of CHD and AFP development in patients with mutations of the VII gene of the clotting factor, mutation in the MTHFR gene and mutation in the MTRR gene. It may be the basis for early diagnosis, monitoring and treatment of this category of patients.

Keywords: atrial fibrillation, gene polymorphisms of hemostasis

Введение

Довольно часто причиной фибрилляции предсердий является ишемия миокарда (прежде всего при ИБС), а также воспаление или инфильтрация миокарда при миокардите, перикардите, амилоидозе, гемохроматозе, различных хирургических вмешательствах (сердце, пищевод, грудная клетка, инфильтрация жировой ткани миокарда, и т.д.).

Фибрилляция предсердий среди всех нарушений сердечного ритма по частоте возникновения занимает второе место, уступая только экстрасистолии [1, 2].

Наличие фибрилляции предсердий связано с очень значительным повышением риска развития тромбозомболического церебрального инсульта и тромбозомболических осложнений других локализаций, развития дисфункции левого желудочка, развития и прогрессирования сердечной недостаточности [3, 4], снижения толерантности к физической активности, а также снижение качества жизни пациентов, увеличение числа госпитализаций [4].

Цель исследования: оценка риска развития фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца при мутации генов системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий и у пациентов без ИБС.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 пациенток в возрасте от 62 и до 80 лет госпитализированных в кардиологическое отделение ГКБ №1 г. Краснодара, со стабильным течением ИБС и ХСН. Критериями исключения являлось наличие острых заболеваний, декомпенсации хронических болезней и инфекционной патологии.

В качестве контрольной группы на данном этапе исследования была взята группа пациенток без ишемической болезни сердца в возрасте от 55 до 65 лет, общим числом 28 пациенток.

Всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, биохимический анализ крови, ЭКГ, выполняли ЭхоКГ на аппарате MedisonSonosace 8000.

Генетическое тестирование образцов венозной крови проводилось у пациентов в лаборатории генодиагностики «Ваш Доктор» в г. Краснодаре.

Все исследуемые прошли тестирование на мутации 7 генов: G20210A фактора II (FII), G169A фактора V (FV), Arg 353Gln фактора VII (FVII), C677T/MTHFR, 22Met (66a-g) MTRR, 675 5G/4GPAI 1 типа и 455G-A фибриногена β (FGB). Генотипирование проводилось методом ПЦР с использованием конкурирующих TagMan-зондов, комплементарных полиморфному участку ДНК.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием программного пакета MicrosoftOfficeExcel 2007 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoftInc, США) и Biostat 4.03 (McGrawHill, США) на персональный компьютер с операционной системой Windows 7 HomeBasic (США).

Результаты и обсуждение

У пациенток с ИБС и ХСН выяснилось, что мутация фактора II не выявлена (0%); мутация фактора V не обнаружена ни у кого (0%); мутация фактора VII выявлена у 8 человек (16%); мутация в гене PAI 1 типа выявлена у 21 пациентки (40%); мутация бета фибриногена выявлена у 12 пациенток (24%); мутация в гене MTHFR выявлена у 13 пациенток (26%); мутация в гене MTRR выявлена у 28 пациенток (56%).

Всего же мутации генов ферментов системы свёртывания крови были выявлены у 36 пациенток с ИБС и ХСН (72%), причём только у 8 пациенток из них была мутация 1 гена (16% от имеющих мутации), а у 28 пациенток – комбинации мутаций (84%).

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови у женщин с ишемической болезнью сердца и ХСН представлена в таблице 1.

Фибрилляция предсердий регистрировалась у 27 пациенток (54%) из 50, причём у 24 из них были выявлены мутации (88,89% от имеющих фибрилляцию предсердий). Только у 2 пациенток с фибрилляцией предсердий обнаруживалась мутация

Таблица 1 / Table 1

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови у женщин с ишемической болезнью сердца и ХСН

Characteristics of the genes mutations occurrence frequency of the blood coagulation system enzymes in women with coronary heart disease and CHF

Исследуемый показатель	Частота встречаемости мутации, чел., (%)
Мутация в гене фактора II	0 (0%)
Мутация в гене фактора V	0 (0%)
Мутация в гене фактора VII	8 (16%)
Мутация в гене PAI 1 типа	20 (40%)
Мутация в гене FGB	12 (24%)
Мутация в гене MTHFR	13 (26%)
Мутация в гене MTRR	28 (56%)
Мутации отсутствуют	14 (28%)

Фибрилляция предсердий при ИБС в зависимости от мутаций генов системы свёртывания крови

Atrial fibrillation in ischemic heart disease depending on the mutations of the genes of blood coagulation system

Исследуемый показатель	Пациентки, имеющие фибрилляцию предсердий, чел (%)	Пациентки, не имеющие фибрилляцию предсердий, чел (%)	Достоверность зависимости показателей, р*
Мутация в гене фактора II	0 (0%)	0 (0%)	р>0,05
Мутация в гене фактора V	0 (0%)	0 (0%)	р>0,05
Мутация в гене фактора VII	7 (25,93%)	1 (4,36%)	р<0,05*
Мутация в гене PAI 1 типа	14 (51,85%)	6 (26,09%)	р>0,05
Мутация в гене бета фибриногена	9 (33,33%)	3 (13,04%)	р>0,05
Мутация в гене MTHFR	10 (37,04%)	3 (13,04%)	р>0,05
Мутация в гене MTRR	21 (77,78%)	7 (30,43%)	р<0,05*
Мутации отсутствуют	3 (11,11%)	10 (43,47%)	р>0,05

Примечание: *р<0,05 при использовании точного критерия Фишера.

Таблица 3 / Table 3

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови у женщин без ишемической болезни сердца (группа контроля)

Characteristics of the genes mutations occurrence frequency of the blood coagulation system enzymes in women without coronary heart disease (control group)

Исследуемый показатель	Частота встречаемости мутации, чел. (%)
Мутация в гене фактора II	0 (0%)
Мутация в гене фактора V	0 (0%)
Мутация в гене фактора VII	1 (3,57%)
Мутация в гене PAI 1 типа	9 (32,14%)
Мутация в гене FGB	1 (3,57%)
Мутация в гене MTHFR	2 (7,14%)
Мутация в гене MTRR	8 (28,57%)
Мутации отсутствуют	13 (46,43%)

одного гена гемостаза (8,33%), а у 22 пациенток были выявлены комбинации мутаций (91,67%).

При этом мутация в гене фактора V и в гене фактора II не была обнаружена в группе обследуемых больных (0%), мутация в гене фактора VII была выявлена у 7 пациенток (25,93% от всех с фибрилляцией предсердий и 29,17% от пациенток с фибрилляцией предсердий и мутациями генов ферментов системы свёртывания крови), причём у 7 человек из 8, имеющих данную мутацию, регистрировалась фибрилляция предсердий (87,5%); мутация в гене PAI 1-го типа была выявлена у 14 человек (51,85% от всех с фибрилляцией предсердий и 58,33% от пациенток с фибрилляцией предсердий и мутациями генов ферментов системы свёртывания крови), причём у 14 человек из 20, имеющих данную мутацию, диагностировалась фибрилляция предсердий (70%); мутация бета фибриногена была выявлена у 9 человек (33,33% от всех с фибрилляцией предсердий и 37,5% от па-

циенток с фибрилляцией предсердий и мутациями генов ферментов системы свёртывания крови), причём у 9 человек из 12, имеющих данную мутацию, отмечалась фибрилляция предсердий (75%); мутация в гене MTHFR была выявлена у 10 человек (37,04% от всех с фибрилляцией предсердий и 41,67% от пациенток с фибрилляцией предсердий и мутациями генов ферментов системы свёртывания крови), причём у 10 человек из 13, имеющих данную мутацию, диагностировалась фибрилляция предсердий (76,92%); мутация в гене MTRR была выявлена у 21 человека (77,78% от всех с фибрилляцией предсердий и 87,5% от пациенток с фибрилляцией предсердий и мутациями генов ферментов системы свёртывания крови), причём у 21 человек из 28, имеющих данную мутацию, регистрировалась фибрилляция предсердий (75%).

Частота встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови при фибрилляции предсердий представлена в таблице 2.

Сравнительная характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови у женщин с ИБС и у женщин без ИБС (группа контроля)

Comparative characteristics of the genes mutations occurrence frequency of the blood coagulation system enzymes in women with coronary heart disease and in women without coronary heart disease (control group)

Исследуемый показатель	Пациентки, имеющие ИБС, чел (%)	Пациентки, не имеющие ИБС, чел (%)	Достоверность зависимости показателей, р*
Мутация в гене фактора II	0 (0%)	0 (0%)	р>0,05
Мутация в гене фактора V	0 (0%)	0 (0%)	р>0,05
Мутация в гене фактора VII	8 (16%)	1 (3,57%)	р>0,05
Мутация в гене PAI 1 типа	20 (40%)	9 (32,14%)	р>0,05
Мутация в гене бета фибриногена	12 (24%)	1 (3,57%)	р>0,05
Мутация в гене MTHFR	13 (26%)	2 (7,14%)	р>0,05
Мутация в гене MTRR	28 (56%)	8 (28,57%)	р<0,05*
Мутации отсутствуют	14 (28%)	13 (46,43%)	р>0,05

Примечание: *р<0,05 при использовании точного критерия Манна-Уитни.

Таблица 5 / Table 5

Тяжесть проявлений ХСН в зависимости от мутаций генов системы гемостаза The severity of CHF manifestations depending on the mutations of the hemostatic system genes

Исследуемый показатель	Пациентки, имеющие ХСН II ФК, чел (%)	Пациентки, имеющие ХСН III ФК, чел. (%)	Достоверность зависимости показателей, р*
Мутация в гене фактора II	0 (0%)	0 (0%)	р>0,05
Мутация в гене фактора V	0 (0%)	0 (0%)	р>0,05
Мутация в гене фактора VII	1 (6,67%)	7 (20%)	р>0,05
Мутация в гене PAI 1 типа	6 (40%)	15 (42,86%)	р>0,05
Мутация в гене бета фибриногена	2 (13,33%)	10 (28,57%)	р>0,05
Мутация в гене MTHFR	6 (40%)	8 (22,86%)	р>0,05
Мутация в гене MTRR	5 (33,33%)	23 (65,71%)	р<0,05*
Мутации отсутствуют	7 (46,66%)	7 (20%)	р>0,05

Примечание: *р<0,05 при использовании критерия Манна-Уитни.

У 31 человека из 36 человек, имеющих мутации генов системы свёртывания крови, обнаружили мутации фолатного цикла (86,11%), а мутации фолатного цикла или фермента PAI-1, а также комбинации мутаций данных генов, были выявлены у 100% пациентов, имеющих мутации и фибрилляцию предсердий.

При оценке прогностической значимости полиморфизмов генов системы гемостаза для развития пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС, выяснилось, что при мутации генов II и V факторов системы свёртывания крови увеличения относительного риска (ОР) развития события (пароксизма фибрилляции предсердий (ПФП)) не было выявлено; при мутации в гене VII фактора ОР ПФП 1,838±0,21, доверительный интервал (ДИ) 1,218-2,773, чувствительность 0,259, специфичность 0,957; при мутации в гене PAI 1 типа

ОР ПФП 1,615±0,255, ДИ 0,98-2,663, чувствительность 0,519, специфичность 0,739; при мутации в гене бета фибриногена ОР ПФП 1,583±0,239, ДИ 0,992-2,528, чувствительность 0,333, специфичность 0,87; при мутации в гене MTHFR ОР ПФП 1,674±0,234, ДИ 1,058-2,650, чувствительность 0,37, специфичность 0,87; при мутации в гене MTRR ОР ПФП 2,75±0,365, ДИ 1,345-5,622, чувствительность 0,778, специфичность 0,696; при наличии мутаций в исследуемых генах системы гемостаза ОР ПФП 3,765±0,532, ДИ 1,327-10,681, чувствительность 0,889, специфичность 0,565.

У пациенток в группе контроля выяснилось, что мутация в гене фактора V не зарегистрирована ни у одного человека (0%); мутация в гене фактора II не выявлена ни у кого (0%); мутация в гене фактора VII диагностировалась у 1 человека (3,57% от

общего числа обследованных и 6,67% от всех имеющих мутации); мутация в гене PAI первого типа выявлены у 9 человек (32,14% от общего числа обследованных и 60% от числа имеющих мутации); мутация бета фибриногена зарегистрирована у 1 человека (3,57% от общего числа обследованных и 6,67% от всех имеющих мутации); мутация в гене MTHFR выявлены у 2 женщин (7,14% от общего числа обследованных и 13,33% от числа имеющих мутации); мутация в гене MTRR регистрировалась у 8 женщин (28,57% от общего числа обследованных и 53,33% от числа имеющих мутации). Мутации отсутствуют у 13 пациенток (46,43%).

Характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови у женщин без ишемической болезни сердца (группа контроля) представлена в таблице 3.

Сравнительная характеристика частоты встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови у женщин с ИБС и ХСН и у женщин без ИБС (группа контроля) представлена в таблице 4.

При сравнении группы пациенток с ИБС и группой контроля выяснилось, что у пациенток с ИБС и ХСН достоверно более часто диагностируются мутации в гене **MTRR** ($p=0,048$) по сравнению с пациентами без ИБС, и имеют тенденцию к повышению частоты мутации генов фактора VII, в гене бета фибриногена, в гене MTHFR, но данные не достоверны ($p>0,05$).

При оценке прогностической значимости полиморфизмов генов системы гемостаза для развития у пациенток ИБС, выяснилось, что при мутации генов II и V факторов системы свёртывания крови увеличения ОР развития события (ИБС) не выявлено; при мутации в гене VII фактора ОР ИБС $1,46\pm 0,152$, ДИ $1,083-1,968$, чувствительность 0,16, специфичность 0,964; при мутации в гене PAI 1 типа ОР ИБС $1,126\pm 0,169$, ДИ $0,809-1,568$, чувствительность 0,4, специфичность 0,679; при мутации в гене бета фибриногена ОР ИБС $1,579\pm 0,132$, ДИ $1,22-2,044$, чувствительность 0,24, специфичность 0,964; при мутации в гене MTHFR ОР ИБС $1,476\pm 0,146$, ДИ $1,108-1,966$, чувствительность 0,26, специфичность 0,929; при мутации в гене **MTRR** ОР ИБС $1,485\pm 0,172$, ДИ $1,06-2,08$, чувствительность 0,56, специфичность 0,714; при наличии мутаций в исследуемых генах системы гемостаза ОР ИБС $1,361\pm 0,206$, ДИ $0,909-2,04$, чувствительность 0,72, специфичность 0,464.

Полученные результаты достоверно свидетельствуют о риске развития ИБС и ПФП у пациенток с мутациями генов VII фактора свертывания крови, мутациями в гене MTHFR, мутациями в гене

MTRR, и могут служить основой для продолжения исследования данной научной проблемы.

При исследовании пациенток с ИБС в зависимости от функционального класса ХСН выяснилось, что ХСН второго функционального класса у 15 человек (30%), а ХСН третьего функционального класса обнаружилась у 35 человек (70%).

Частота встречаемости мутаций генов ферментов системы свёртывания крови при ХСН II-III функционального классов представлена в таблице 5.

Заключение

Таким образом, получено, что в группе пациенток с ИБС и ХСН III ФК статистически значимо чаще встречается мутация в гене MTRR ($p=0,04$), имеется тенденция к учащению встречаемости мутации в гене фактора VII, в гене бета фибриногена, и реже в гене MTHFR, а так же реже отсутствуют мутации генов системы гемостаза по сравнению с пациентками с ИБС и ХСН II ФК, но данные недостоверны ($p>0,05$).

Полученные результаты достоверно свидетельствуют об утяжелении течения ХСН при ИБС у пациенток с мутацией в гене MTRR.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кушаковский М.С. *Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение)*. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 1999. 640 с. [Kushakovskiy M.S. *Aritmii serdca (Rasstrojstva serdechnogo ritma i narusheniya provodimosti. Prichiny, mekhanizmy, ehlektrokardiograficheskaya i ehlektrofiziologicheskaya diagnostika, klinika, lechenie)*. St. Petersburg: IKF «Foliant»; 1999. 640 p. (In Russ.)].
2. Naess I.A. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population – Results from the HUNT 2 study. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 529-535.
3. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; 4: 71-79. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Khlapov A.P. et al. Pathogenesis of chronic heart failure: a change in the dominant paradigm. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2007; 4: 71-79. (In Russ., English abstract)].
4. Coumel P. Neurogenic and humoral influences of the autonomic nervous system in the determination of paroxysmal atrial fibrillation. *The atrium in health and disease.* N.Y.: Futura Publ. 1982; 213-232.

Поступила / Received 09.08.2018

Принята в печать / Accepted 12.09.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Панченко Дмитрий Иванович; тел.: (861)268-36-84, +7 (967) 651-32-74;

e-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru; Россия, 350056, г. Краснодар, пос. Индустриальный, ул.им.Дровяникова, д. 54.

Corresponding author: Dmitry I. Panchenko; tel.: (861) 268-36-84, +7 (967) 651-32-74; e-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru; 54, Drovyanikova str., pos. Industrial, Krasnodar, Russia, 350056.