



УДК 616.12-008.313.2-036.1

А.О. РУБАНЕНКО, Ю.В. ЩУКИН

Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Генотип СС гена VKORC1 ассоциируется с активацией каскада коагуляции и снижением фибринолитической активности у пациентов с фибрилляцией предсердий

Рубаненко Анатолий Олегович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии, тел. +7-927-201-09-44, e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

Щукин Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтической терапии, тел. +7-927-262-09-03, e-mail: samgmu_pt@mail.ru

Статья посвящена исследованию ассоциации между генетическими полиморфизмами C1173T гена VKORC1 и показателями гемостаза у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. В исследование включено 182 пациента с ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий, средний возраст составил 64±9,8 года. В ходе исследования было показано, что у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий наличие генотипа СС гена VKORC1 ассоциируется с повышением уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более 205%, а также растворимых фибрин-мономерных комплексов более 10 мг%.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, субъединица 1 витамин К эпоксид редуктазы, гемостаз, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, фибрилляция предсердий.

A.O. RUBANENKO, Yu.V. SCHUKIN

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

VKORC1 CC genotype is associated with activation of the coagulation cascade and reduction of fibrinolytic activity in patients with atrial fibrillation

Rubanenko A.O. — Cand. of Med. Sc., Assistant of the Department of Propaedeutic Therapy, tel. +7-927-201-09-44, e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

Schukin Yu.V. — D. Med. Sc., Head of the Department of Propaedeutic Therapy, tel. +7-927-262-09-03, e-mail: samgmu_pt@mail.ru

This article is related to investigation of the associations between VKORC1 C1173T gene polymorphism and haemostatic indicators in patients with permanent atrial fibrillation. There were studied 182 patients with coronary heart disease and permanent atrial fibrillation; mean age was 64±9.8 years. The study showed that in patients with permanent atrial fibrillation the presence of VKORC1 CC genotype was accompanied by an increase of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor of more than 205% and also soluble fibrin monomer complexes of more than 10 mg%.

Key words: genetic polymorphisms, vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 (VKORC1), hemostasis, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), atrial fibrillation.

Фибрилляция предсердий относится к числу наиболее распространенных аритмий в клинической практике, при этом ассоциируясь с пятикратным увеличением риска развития ишемического инсульта [1]. В большинстве случаев развитие данного осложнения связано с образованием тромба в ушке левого предсердия (УЛП) с последующей тромбоэмболией в церебральные артерии. В развитии тромба в УЛП наряду со стазом крови и дисфункцией эндотелия значение имеют активация каскада коагуляции и снижение активности фи-

бринолитической системы крови [2-4]. В настоящее время большое внимание уделяется исследованию роли ряда генетических полиморфизмов в развитии тромбозов и тромбоэмболий. В настоящее время доказана роль различных полиморфизмов гена субъединицы 1 витамин К эпоксид редуктазы (VKORC1) в подборе дозы варфарина [1, 5, 6]. **Цель исследования** — оценить ассоциации между генетическими полиморфизмами VKORC1 C1173T и показателями гемостаза у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Таблица 1. Соответствие полученного распределения частот выявленных генотипов у больных с фибрилляцией предсердий ожидаемому, рассчитанному по закону Харди — Вайнберга

Генетический полиморфизм	Генотип	Количество пациентов n=182		p
		Полученное	Ожидаемое	
VKORC1 C1173T	CC	50 (27,5%)	56 (30,8%)	>0,05
	CT	102 (56%)	90 (49,4%)	>0,05
	TT	30 (16,5%)	36 (19,8%)	>0,05

Таблица 2. Показатели гемостаза у больных с фибрилляцией предсердий, М±δ

Показатель/Группы	1-я группа n=50	2-я группа n=102	3-я группа n=30
АТИФ, %	322,8±69,7*,**	152±32,8	157,6±47,9
РФМК, мг%	14,8±3,96*,**	11±4,2	10±3,1
Фибриноген, г/л	4,1±0,94	3,7±0,96	3,6±0,39
Антитромбин, %	103,7±15,9	98,3±15,4	113±16,8

Примечание: * — P_{1-2} группы <0,05; ** — P_{1-3} группы <0,05

Методы исследования

В исследование включено 182 пациента с ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий, подписавших протокол информированного согласия на участие в исследовании, средний возраст составил 64±9,8 года. Все пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу составили 50 пациентов с генотипом CC гена VKORC1 C1173T, 2-ю — 102 пациентов с генотипом CT гена VKORC1 C1173T, 3-ю — 30 пациентов с генотипом TT гена VKORC1 C1173T. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, таких как перенесенный инфаркт миокарда и инсульт, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, а также среднему баллу по шкале CHA₂DS₂VASC. Распределение частот генотипов гена VKORC1 C1173T, полученное в нашем исследовании, достоверно не отличалось от теоретического распределения по закону Харди — Вайнберга (табл. 1).

У всех пациентов изучались показатели гемостаза — активируемый тромбином ингибитор фибри-

нолиза (АТИФ), фибриноген, антитромбин, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft inc). Количественные показатели представлялись в виде средних значений (М) и стандартного отклонения (δ). Оценка достоверности различий между независимыми группами осуществлялась по критерию U Манна — Уитни. При расчете отношения шансов для показателей, включенных в исследование, использовали логистический регрессионный анализ.

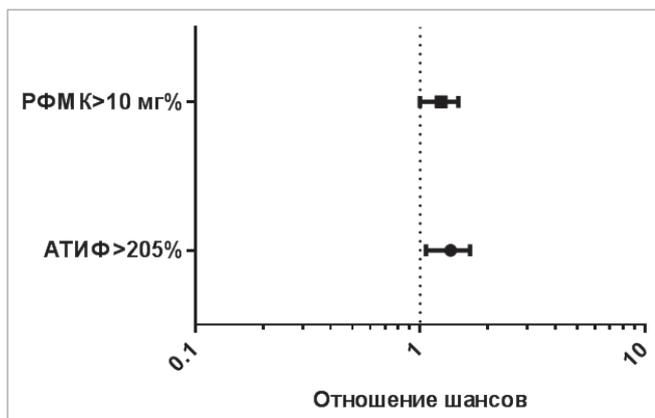
Результаты

У пациентов 1-й группы уровень АТИФ превышал нормальные значения и был на 53 и 51% соответственно выше по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп ($p<0,05$). Уровень РФМК был выше нормы у пациентов всех групп, в то же время у больных 1-й группы он оказался на 26 и 32% соответственно выше по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп ($p<0,05$). При этом различия по данным показателям между пациентами 2-й и 3-й групп не достигли статистической достоверности (табл. 2).

В дальнейшем проводилось объединение пациентов 2-й и 3-й групп для получения дихотомической зависимой переменной с целью определения отношения шансов для вышеуказанных показателей. Таким образом, при проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у пациентов с наличием CC генотипа VKORC1 отношение шансов для уровня АТИФ более 205% составило 1,3 (95% ДИ 1,1-1,7; $p=0,03$), а для уровня РФМК более 10 мг% — 1,2 (95% ДИ 1,02-1,5; $p=0,02$) (рис. 1).

Обсуждение результатов

В проведенном исследовании была выявлена достоверная ассоциация между наличием генотипа CC гена VKORC1 C1173T и увеличением уровня АТИФ более 205% и уровня РФМК более 10 мг%. Таким образом, у пациентов с генотипом CC гена

Рисунок 1. Отношение шансов увеличения уровня АТИФ и РФМК у пациентов с генотипом CC гена VKORC1



VKORC1 ожидать увеличения уровня АТИФ более 205% следует в 1,3 раза чаще, а уровня РФМК более 10 мг% — в 1,2 раза чаще по сравнению с пациентами с другими генотипами этого гена.

Наличие генотипа СС гена VKORC1 C1173T обуславливает более высокую концентрацию фермента внутри клетки и повышение активности системы гемостаза за счет более быстрого образования активных витамин К зависимых факторов свертывания крови, по сравнению с генотипами СТ и ТТ, что, вероятно, и будет способствовать более выраженной активации каскада коагуляции и снижению активности фибринолитической системы у этих больных. В то же время литературные сведения о возможных механизмах влияния гена VKORC1 на систему гемостаза у больных с фибрилляцией предсердий практически отсутствуют.

Вывод

У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий наличие генотипа СС гена VKORC1 ас-

социируется с повышением уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза более 205%, а также растворимых фибрин-мономерных комплексов более 10 мг%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. — Москва, 2012.
2. Danese E. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence / E. Danese, M. Montagnana, G. Cervelin, G. Lippi // *Ann Med.* — 2014. — Vol. 27. — P. 1-8.
3. Hijazi Z. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review / Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, C.B. Granger et al. // *Eur Heart J.* — 2013. — Vol. 34(20). — P. 1475-80.
4. Ząbczyk M. Thromboembolic events are associated with prolonged clot lysis time in patients with permanent atrial fibrillation / M. Ząbczyk, J. Majewski, J. Lelakowski // *Pol Arch Med Wewn.* — 2011. — Vol. 121(11). — P. 400-407.
5. Nahar R. CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, ABCB1 and F5 variants: Influence on quality of long-term anticoagulation / R. Nahar, R. Saxena, R. Deb et al. // *Pharmacol Rep.* — 2014. — Vol. 66(2). — P. 243-9
6. Pirmohamed M. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin / M. Pirmohamed, G. Burnside, N. Eriksson // *N Engl J Med.* — 2013. — Vol. 369 (24). — P. 2294-303.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

В РОССИИ СОХРАНЯЕТСЯ САМЫЙ ВЫСОКИЙ В ЕВРОПЕ УРОВЕНЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В России сохраняется самый высокий среди европейских стран уровень преждевременной смертности от заболеваний системы кровообращения. При этом многие страны бывшего СССР, уступающие России по уровню экономического развития (Армения, Грузия, Украина и др.), имеют значительно более низкий коэффициент преждевременной смертности. Такие данные прозвучали на конгрессе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями — вклад государства, гражданского общества и человека», проходящем в рамках всероссийского форума «Здоровье нации — основа процветания России».

Как сказано в докладе, подготовленном учеными НИУ ВШЭ Ларисой Попович и Еленой Потапчик, одним из самых высоких среди развитых стран является и экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний, которое несет Россия. Так, если во Франции, Швейцарии и Испании показатель DALY — число потерянных с учетом нетрудоспособности лет — не превышает 1000 в расчете на 100 тыс. населения, то в России он в 5,5 раза выше. У наших ближайших соседей (Казахстан, Украина, Таджикистан и Белоруссия) дела обстоят лучше.

По расчетам ВОЗ, десятипроцентное снижение смертности от ишемической болезни сердца и инсульта приводит к снижению экономических потерь на сумму, втрое превосходящую стоимость профилактики. Принятая в конце 2012 г. долгосрочная госпрограмма развития здравоохранения России предусматривает усиление профилактики и улучшение практики лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также устанавливает снижение смертности по этой причине: с 721,7 на 100 тыс. населения в 2013–м до 622,4 в 2020 году. При условии достижения этих показателей за период 2013–2020 годов общее число предотвращаемых смертей от сердечно-сосудистых заболеваний может составить 763 тыс., включая 111 тыс. преждевременных. А величина предотвращенных благодаря этому производственных потерь — 131,3 млрд рублей.

Однако обеспечение этой программы предусмотрено с очевидным дефицитом, причем объем финансирования за счет федерального бюджета планомерно снижается, констатируют авторы доклада. «За период 2013–2020 годов на каждый вложенный в первичную профилактику рубль государство может получить отдачу в размере 7 рублей за счет снижения производственных потерь и экономии расходов здравоохранения за счет предотвращения заболеваемости, — утверждают ученые ВШЭ. — ... Внедрение полного набора эффективных профилактических мер достаточно дорого, но бездействие обойдется дороже».

Источник: Medportal.ru