

Демьяненко А. В.¹, Сорока В. В.¹, Чечулов П. В.¹ Капустин С. И.²

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,

² ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург,

РОЛЬ ДНК-ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ, В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Основной причиной венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) в молодом возрасте принято считать наследственные тромбофилии. Однако вопрос об их влиянии на тяжесть и исход заболевания остается спорным.

Цель. Выявить гетерогенные различия наследования ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с риском ВТЭ, у пациентов молодого возраста (до 45 лет) с различной степенью тяжести хронической венозной недостаточности (ХВН) по СЕАР₀₋₆. Определить их роль в формировании тяжелой степени ХВН (СЕАР₄₋₆).

Материал и методы. Нами был проведен ретроспективный «случай-контроль» анализ 120 пациентов молодого возраста (до 45 лет), перенесших острый эпизод ВТЭ — тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии (ТГВ и/или ТЭЛА) в период с 2000 по 2011 гг. Мужчин было 57 (47,5%), женщин 63 (52,5%), средний возраст составил 37,42 (10–45). Из общей группы 67 пациентов (55,8%) прошли молекулярно-генетическое исследование на носительство ДНК-полиморфизмов 9 генов, кодирующих плазменные факторы гемостаза: α -, β -субъединицы F1, FII, FV, FXII, FXIII, PAI-1, TPA, EPCR, которым соответствуют полиморфизмы –455 G/A, Thr312Ala, 20210 G/A, 1691 G/A, 46 C/T, Val34Leu, –675 4G/5G, 311 п.н. I/D, Ser219Gly. Из данной группы в 76,1% случаях был диагностирован изолированный ТГВ (N=51), в остальных — ТГВ, осложненный ТЭЛА, (23,9%, N=16). Пациенты были разделены на две группы в соответствии с тяжестью ХВН — легкой (СЕАР₀₋₃), либо тяжелой (СЕАР₄₋₆), в которых проводился сравнительный анализ исследуемых полиморфизмов. Критериями оценки тяжести ХВН служили жалобы пациентов и объективные признаки в соответствии с клинической шкалой СЕАР₀₋₆. Идентификацию аллельных вариантов исследуемых генов осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Все данные были проанализированы с помощью статистического пакета SPSS (SPSS, версия 17.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Для оценки различий между группами была использована таблица

сопряженности с определением коэффициента Хи-квадрат и «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Статистическая значимость определялась, как $p < 0,05$. Для определения роли полиморфизмов в формировании тяжелой степени ХВН (СЕАР₄₋₆) был проведен дискриминантный анализ.

Результаты. В исследуемой группе (N=67) тяжелая степень ХВН (СЕАР₄₋₆) была выявлена в 22,4% случаях (N=15), у остальных пациентов — легкая степень тяжести ХВН (СЕАР₁₋₃), 77,6% (N=52). При определении гетерогенных различий наследования изучаемых нами ДНК-полиморфизмов в двух группах пациентов (легкой и тяжелой степени ХВН) были выявлены значимые различия в распределении генотипов. Так, риск тяжелой степени ХВН увеличивался в 4 раза при гетерозиготном наследовании гена протромбина 20210 G/A (33,3% против 7,7%, OR=4,3; CI: 1,3–14,1; $p=0,010$). Доля гетерозигот по FV Leiden в группе тяжелой ХВН также превышала в 2,5 раза таковую среди пациентов с легкой степенью тяжести ХВН (33,3% против 13,5%, OR=2,6; CI: 0,9–7,09; $p=0,057$). Подобная связь с тяжелой степенью ХВН была выявлена при гомозиготном носительстве FXIII 34Leu/Leu. Обладатели такого генотипа имели 6-кратное увеличение риска развития тяжелой степени ХВН (13,3% против 1,9%, OR=6,9; CI: 0,70–67,5; $p=0,057$). По другим полиморфизмам значимых различий между группами не было обнаружено. Однако после проведения дискриминантного анализа с включением дополнительных критериев (клинических и приобретенных) ни один из исследуемых нами ДНК-полиморфизмов не оказал значимой роли на исход заболевания, вероятно, из-за небольшого количества пациентов в группах.

Выводы. Несмотря на существенный вклад наследственных факторов риска в этиопатогенез венозного тромбоэмболизма, наиболее значимые ДНК — полиморфизмы, по всей видимости, не играют решающей роли в развитии тяжелой степени хронической венозной недостаточности у пациентов молодого возраста. Необходимы дополнительные исследования.