

*Тезисы Всероссийской конференции с международным участием:
«Коморбидность: междисциплинарный подход»,
23-24 мая 2022 года, г. Барнаул
Алтайский государственный медицинский университет*

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА RFC-1

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Петриков А.С., Белых В.И.

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RFC-1 GENE POLYMORPHISM

Altai State Medical University, Barnaul

Petrikov A.S., Belykh V.I.

Введение

Низкий уровень фолиевой кислоты (ФК) может быть следствием полиморфизма гена переносчика фолиевой кислоты (RFC-1 80 G→A). Полиморфизм этого гена обусловлен заменой аргинина на гистидин в экзоне 2 (H27R) [1]. Повышение содержания гомоцистеина связано со снижением уровня фолиевой кислоты, что является фактором риска венозных тромбозов (ВТ) [2, 3, 4].

Цель исследования: изучить частоту распространения и роль полиморфизма гена RFC-1 80 G→A в развитии венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Материалы и методы

В качестве материала исследовалась кровь у 62 лиц контрольной группы и у 112 больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями. Исследование аллельного полиморфизма гена, участвующего в усвоении фолиевой кислоты (RFC1 80 G→A) проводилось согласно Miller S.A. (1988).

Результаты и обсуждения

При изучении частоты нормального «дикого» (G) и патологического мутантного (A) аллелей гена RFC-1 80 G→A было обнаружено, что носительство мутантного аллеля 80 A увеличивает отношение шансов (ОШ) развития венозных тромбоэмболических осложнений более чем в 5 раз [OR=5.1; 95% CI: 1.119-22.804; p=0.020 (P)]. В то же время, носительство аллеля 80 G гена RFC-1 вызывало протективное действие на ОШ развития венозных тромбоэмболических осложнений 0.19 [OR=0.19; 95% CI: 0.044-0.894; p=0.020]. Носителями гетерозиготного генотипа 80 GA или гомозиготного генотипа 80 AA являлись 11 пациентов (13,0%) в основной группе и только два пациента (3,2%) в группе контроля (p=0.079). Это указало на четырехкратное увеличение ОШ развития венозных тромбоэмболических осложнений [OR=4.5; 95% CI: 0.952-20.898; p=0.040]. Полиморфизм гена RFC-1 80 G/A встречался в контрольной группе у 3.2%, тогда как у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями в 10.6%. Полиморфизм гена RFC-1 80 A/A отсутствовал в контрольной группе и встречался у 2.4% больных венозными тромбоэмболическими осложнениями. У мужчин с венозными тромбоэмболическими осложнениями обнаружено статистически значимое отклонение распределения генотипов RFC-1 от канонического распределения Харди-Вайнберга (p=0.006(P)). У мужчин с патологическим аллелем 80 A гена RFC-1 обнаружено увеличение отношение шансов развития венозных тромбоэмболических осложнений в 6,2 раза [OR=6.2; 95% CI: 1.301-29.248; p=0.012]. Протективное влияние на риск развития ВТ наблюдалось у мужчин с аллелем 80 G [OR=0.16; 95% CI: 0.034-0.769; p=0.012]. При возникновении венозных тромбоэмболических осложнений у мужчин молодого возраста (45 лет и младше) наблюдалось отклонение распределения генотипов RFC-1 от канонического распределения Харди-Вайнберга (p=0.002(P)). У этих молодых мужчин носительство патологического аллеля 80 A гена RFC-1 приводило к увеличению риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в 8,7 раза [OR=8.7; 95% CI: 1.693-44.846; p=0.011]. Общий риск (OR) развития венозных тромбоэмболических осложнений при носительстве полиморфизма гена RFC-1 у мужчин возрастал в 10 раз [OR=10.1; p=0.025].

развития венозных тромбоэмболических осложнений у мужчин (45 лет и младше) возрастал более чем в 16 раз [OR=16.7; p=0.012]. Частота встречаемости (ЧВ) генотипа 80 GA гена RFC-1 у женщин контрольной группы обнаружена в 3,2% случаев, тогда как в основной группе наблюдалась у 12,5% больных. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при носительстве генотипа 80 GA гена RFC-1 не изменялся как у мужчин [OR=3.6; 95% CI: 0.661-19.289; p=0.117], так и у женщин [OR=3.8; 95% CI: 0.0651-21.596; p=0.116]. Носительство генотипа 80 AA гена RFC-1 у мужчин в возрасте 45 лет и младше повышало риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 14,8 раза [OR=14.8; 95% CI: 0.680-320.235; p=0.018]. Частота встречаемости «патологического» аллеля 80 A у больных с тромбозом вен нижних конечностей наблюдалась в 4,7 раза чаще, чем в контрольной группе (p<0.001). Частота встречаемости «патологического» аллеля 80 A у больных с тромбозом глубоких вен и тромбозом легочной артерии - в 5 раз чаще, чем в контрольной группе (p<0.001). При этом отношение шансов развития тромбоза вен нижних конечностей возрастало в 4,9 раза [OR=4.9; 95% CI: 1.046-23.387; p=0.026(P)], тогда как отношение шансов развития тромбоза глубоких вен и тромбозом легочной артерии не увеличивалось. Отношение шансов развития тромбоза вен нижних конечностей увеличивалось в 4,6 раза [OR=4.6; 95% CI: 0.938-22.709; p=0.041], а отношение шансов развития тромбоза глубоких вен и тромбозом легочной артерии не изменялось. ОШ ТВНК при полиморфизме гена RFC-1 80 G→A возрастало в 6,7 раза [common OR=6,7; p=0.038].

Выводы

1. Аллельный полиморфизм гена RFC-1 сопровождается увеличением риска развития ТВНК в 4,5 раза.
2. У мужчин в возрасте 45 лет и младше носительство генотипа 80 AA RFC-1 связано с увеличением риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в 14,8 раза.
3. Увеличение риска развития тромбоза вен нижних конечностей в 4,5 раза связано с аллельным полиморфизмом гена RFC-1.

Список литературы:

1. De Marco, P. Reduced folate carrier polymorphism (80A-->G) and neural tube defects. P. De Marco, M.G. Calevo, A. Moroni et al. Eur. J. Hum. Genet. 2003;11(3):245-252.
2. Gellekink, H. Associations of common polymorphisms in the thymidylate synthase, reduced folate carrier and 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase/inosine monophosphate cyclohydrolase genes with folate and homocysteine levels and venous thrombosis risk. H. Gellekink, H.J. Blom, M. den Heijer. Clin. Chem. Lab. Med. 2007;45(4):471-476.
3. Stanisławska-Sachadyn, A. The reduced folate carrier (SLC19A1) c.80 G→A polymorphism is associated with red cell folate concentrations among women. A. Stanisławska-Sachadyn, L.E. Mitchell, J.V. Woodside et al. Ann. Hum. Genet. 2009;73(5):484-491.
4. Yates, Z. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism. Z. Yates, M. Lucock. Life Sci. 2005;77(22):2735-2742.

Как цитировать:

Петриков А.С., Белых В.И. (2022). Венозные тромбозмболические осложнения у больных с полиморфизмом гена RFC-1. Тезисы Всероссийской конференции с международным участием: «Коморбидность: междисциплинарный подход», 23-24 мая 2022 г., г. Барнаул, Алтайский государственный медицинский университет. *Scientist*, 21 (3), 36-39.
