рост лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу, которые традиционно описываются в литературе как признаки острого аппендицита. Помимо этого, нами выявлен небольшой рост уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и тромбокрита. Однако, сопоставив полученные результаты с данными гемограммы детей с недеструктивными формами острого аппендицита в день поступления, мы обнаружили, что лейкоцитоз и количество палочкоядерных лейкоцитов в этих группах достоверно не отличаются. В то же время нами выявлены достоверные отличия по количеству сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, ЛИИ, а также таким редко оцениваемым хирургами параметрам, как неоднородность эритроцитов по объему, тромбокрит и средний объем тромбоцита. Учитывая современные тенденции к отказу от аппендэктомии при недеструктивных формах острого аппендицита в пользу консервативного лечения при условии точной диагностики этой патоморфологической формы, считаем необходимым провести переоценку лабораторных критериев при диагностике этой патологии.

Таким образом, проведен сравнительный анализ гемограммы у детей с различными формами острого аппендицита. Доказано, что широко распространенное в литературе мнение о диагностической ценности таких показателей, как лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, является ошибочным ввиду отсутствия достоверных отличий по данным показателям при деструктивных и недеструктивных формах острого аппендицита. Подтверждена диагностическая информативность таких параметров, как рост количества сегментоядерных лейкоцитов, относительная лимфопения, лейкоцитарный индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Малык У.В. Смирнова С.В., Тертьиная О.В. Показатели гуморального и клеточного иммунитета при остром аппендиците в зависимости от генеза воспаления / У.В. Малык, С.В. Смирнова, О.В. Тертьиная // Материалы Всероссийской науч-

- но-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летнему юбилею Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Дни иммунологии в Сибири». Красноярск. 2010. С. 301–303.
- 2. Рошаль Л.М., Карасева О.В. К вопросу о классификации острого аппендицита и его осложнений / Л.М. Рошаль, О.В. Карасева // «Российский педиатрический журнал». Москва. 2006. № 2. С. 34 38.
- 3. *Островский В.К.* Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких / В.К. Островский, Ю.М. Свитич, В.Р. Вебер // Вестник Хирургии. 1983. Т. 131, № 11. С. 21–24.
- 4. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Мащенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. 2006. № 6. С. 50—53.
- 5. *Иванов Д.О.* Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности как показатель наличия гипо- и гиперэргического вариантов неонатального сепсиса / Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов, Н.Н. Шабалова и др. // Педиатрия и неонатология. 2005. № 9. С. 37–40.
- 6. *Сипливый В.А.* Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В.А. Сипливый, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Клінічна хірургія. 2009. № 9. С. 21–26.
- 7. Сперанский И.И. Общий анализ крови все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева // Здоровье Украины. 2009. № 6 (19). С. 51–57.
- 8. Andersson, R. E. Short and long-term mortality after appendectomy in Sweden 1987 to 2006. Influence of appendectomy diagnosis, sex, age, co-morbidity, surgical method, hospital volume, and time period. A national population-based cohort study // World J. Surg. 2013. Vol. 37, № 5. P. 974–981.
- 9. Cherniavsky E., Crystal P., Barky Y. Sonography of acute appendicitis in a 9-month-old infant // J. Ultrasound. Med. 2004. Vol. 23, № 6. P. 865–867.
- 10. *Drake, FT, Flum DR*. Improvement in the diagnosis of appendicitis // Adv. Surg. -2013. Vol. 47,  $\mathbb{N}_2$  1. P. 299–328.

Поступила 07.12.2016

Д. И. ПАНЧЕНКО, А. С. АДАМЧИК

# ЛАБОРАТОРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7 (861) 268-36-84; е-таіl: dima.pan.ppp@yandex.ru

В работе изучались частота встречаемости полиморфизмов генов гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в Краснодарском крае. Из 13 пациентов, имеющих документально подтвержденную

фибрилляцию предсердий, у 11 пациентов выявлены мутации генов системы гемостаза (84,61 %), при этом у 10 пациентов из 11 с мутацией имелась мутация гена MTRR (90,9 %), причем полигенные мутации встретились в 10 случаях (90, 9 %). Показано, что наиболее часто встречающиеся мутации генов MTRR, PAI, VII фактора и фибрин бета чаще всего вызывают нарушения ритма у пациентов, усиливают процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, особенно при полигенных мутациях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, полиморфизм генов гемостаза.

#### D. I. PANCHENKO, A. S. ADAMCHIK

LABORATORY AND GENETIC PREDICTION OF THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Department of Internal Medicine Propaedeutics FGBOU IN Kuban State Medical University, Russian Ministry of Health. 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. +7 (861) 268-36-84; e-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru

The paper studied the frequency of polymorphisms of hemostasis in patients with coronary heart disease, living in the Krasnodar region. Of the 13 patients with atrial fibrillation documented confirmed, 11 patients revealed mutations of genes of the hemostatic system (84.61 %), while 10 patients out of 11 had a mutation MTRR mutation (90.9 %), and met mutations in polygenic 10 cases (90.9 %). It is shown that the most common mutation MTRR gene, PAI, VII factor and beta fibrin often cause arrhythmias in patients enhance remodeling of the left ventricle, especially in polygenic mutations.

Keywords: atrial fibrillation, gene polymorphisms of hemostasis.

#### Введение

Актуальной проблемой современной медицины является индивидуализация диагностических и терапевтических подходов к пациенту, основанная на исследовании его генетического статуса. Достигнутые успехи в области генетики позволяют определять наследственную основу многих заболеваний, в том числе и некоторых сердечно-сосудистых, установив ряд генетических факторов риска их возникновения. Анализ полиморфизмов генов позволяет проводить профилактику и лечение патологических состояний индивидуально с учетом генетического статуса пациента. Однако зачастую результаты исследований противоречивы, и проблема изучения распространенности полиморфизмов генов в каждом географическом регионе остается актуальной.

Генетические или наследственные факторы в развитии ССЗ могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике современных научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков (единичных нуклеотидных замен генов, SNP – single nucleotide polymorphism, с заменой одного нуклеотида на другой), повышающих риск развития заболеваний. Любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1-8 % от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20-70 % общего риска, обусловленного генетическими факторами [4]. В этой связи особого внимания заслуживают наследственные формы недостаточности ингибиторов свертывания или аномалии коагуляционных протеинов, обусловливающих состояние предтромбоза и предрасположенности к тромбозу, поскольку встречаются у лиц молодого возраста и зачастую протекают без клинических проявлений [1, 2].

Выявление причинно-следственных связей и факторов, обуславливающих ССЗ в Краснодарском крае, может быть использовано для разработки региональных программ профилактики и улучшения здоровья, так как развитие мультифакторных сердечно-сосудистых заболеваний, по данным ВОЗ, обусловлено в основном образом жизни, состоянием медицинского обслуживания населения, экологическими и генетическими факторами [7].

Целью настоящего исследования являлісь изучение частоты встречаемости полиморфизмов генов компонентов системы гемостаза FV, FII, FVII, PAI, фибрин-β, MTRRC677T, MTHFR у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированных в МБУЗ ГКБ № 1 г. Краснодара.

#### Материалы и методы

В исследование был включен 21 больной (1 мужчина и 20 женщин) в возрасте от 62 и до 80 лет (средний возраст 71,67±6,11 года), госпитализированный в кардиологическое отделение ГКБ № 1 г. Краснодара, со стабильным течением ИБС. Критериями исключения являлось наличие острых заболеваний, декомпенсации хронических болезней и инфекционной патологии.

Всем пациентам проводильсь исследование артериального давления методом Короткова, биохимический анализ крови с последующим расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, определение ТТГ, ЭКГ, выполняли ЭхоКГ на аппарате Medison

Sonoace 8000. Изучали структурные параметры сердца: передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм); конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм); толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), фракцию выброса (ФВ, %) по методу Симпсона, рассчитывали тип ремоделирования миокарда левого желудочка.

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

Все исследуемые прошли тестирование на мутации 7 генов: FV, FII, FVII, MTHFR C677T, MTRR, PAI и фибрин β. Генотипирование проводилось методом ПЦР с использованием конкурирующих TagMan-зондов, комплементарных полиморфному участку ДНК.

Данные рассчитывались с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США), а также Biostat 4.03 (МсGraw Hill, США) на персональном ноутбуке с операционной системой Windows 7 Home Basic с применением критериев ранговой корреляции Спирмена и Пирсона.

### Результаты и обсуждение

Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе отмечен у 2 (9,6 %) пациентов. Среди сопутствующей патологии чаще всего встречались артериальная гипертензия (100 %), фибрилляция предсердий у 13 пациентов (61,9 %) и сахарный диабет у 6 пациентов (28,6 %).

Впервые идентифицированный в 1994 году фактор V Лейдена (фактор V R506Q, G1691A) является самым частым генетическим протромботическим дефектом, с распространенностью в популяции приблизительно 5 % [3]. В нашем исследовании мутация фактор V Лейдена (фактор V R506Q, G1691A) не встретилась ни у одного пациента (0 %).

Полиморфизм протромбина 20210А находится в 3'-нетранслируемых областях протромбина в положении 20210 (G на A) и связан с увеличенным уровнем протромбина, что обнаружено у 2–3 % от общей популяции [3]. В нашем исследовании мутация протромбина 20210А не встретилась ни у одного пациента (0 %).

Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), фермента, который также участвует в метаболизме гомоцистеина, связан с умеренно повышенным уровнем этого метаболита. Вариант (С677Т) распространен приблизительно у 10 % от общей популяции [3], но среди наших пациентов встретилась мутация у 4 пациентов (19 %), в том числе у 2 пациентов наблюдалась фибрилляция предсердий (50 % от имеющих данную мутацию).

Ген **MTRR** кодирует фермент редуктазу метионинсинтазы (MTRR), участвующий в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MTRR является обратное превращение гомоцистеина в метионин. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин В<sub>12</sub> (кобаламин). Полиморфизм 66 A->G гена MTRR связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента MTRR, что может вызывать гипергомоцистеинемию, вследствие чего возможно развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность данного варианта в европейских популяциях составляет 54 %. В нашем исследовании мутация гена MTRR выявлена у 13 пациентов (61,9 %), в том числе у 10 пациентов наблюдалась фибрилляция предсердий (76,9 % от имеющих данную мутацию).

Полиморфизм 5G(-675)4G в гене SERPINE1 (PAI-1). Промоторный полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-1 связан с повышением уровня PAI-1 и тромбоэмболизмом [5].

В нашем исследовании мутация в гене SERPINE1(PAI-1) выявлена у 5 пациентов (23,8 %), в том числе у 4 пациентов наблюдалась фибрилляция предсердий (80 % от имеющих данную мутацию).

Фактор VII является первым ферментом внешнего пути свертывания крови. Активация данного пути играет ключевую роль в процессе гемостаза, в связи с чем фактор VII может способствовать развитию тромботических событий. В активном состоянии фактор VII взаимодействует с фактором III, что приводит к активации факторов IX и X системы свертывания крови, то есть коагуляционный фактор VII участвует в образовании кровяного сгустка. Вариант 353Gln (10976A) приводит к понижению экспрессии гена фактора VII и является защитным фактором в развитии тромбозов и инфаркта миокарда. Ген фактора VII локализован на длинном плече 13-й хромосомы в позиции 13q34 [6]. Распространенность данного варианта в европейских популяциях составляет 10-20 %. В нашем исследовании мутация в гене фактора VII выявлена у 5 пациентов (23,8 %), в том числе у 4 пациентов наблюдалась фибрилляция предсердий (80 % от имеющих данную мутацию).

При повреждении кровеносных сосудов фибриноген переходит в фибрин — основной компонент кровяных сгустков (тромбов). Мутация -455A бета фибриногена (FGB) сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к повышенному уровню фибриногена в крови и увеличивает вероятность образования тромбов. Распространенность данного варианта в европейских популяциях составляет 5—10 %. В нашем исследовании мутация -455A бета фибриногена выявлена у 5 пациентов (23,8 %), в том числе у 4 пациентов наблюдалась фибрилляция предсердий (80 % от имеющих данную мутацию).

Из 13 пациентов, имеющих документально подтвержденную фибрилляцию предсердий,

у 11 пациентов выявлены мутации генов системы гемостаза (84,61 %), при этом у 10 пациентов из 11 с мутацией: имелась мутация гена MTRR (90,9 %), причем мутация одного гена встретилась только в одном случае (9,1 % от всех имеющих мутацию), а полигенные мутации —в 10 случаях (90,9 %).

Также выявлено, что имеется сильная прямая корреляционная связь между уровнем ТТГ и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (p=0,002, r=0,83), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (p=0,023, r=0,79) уровнем общего холестерина (p=0,001, r=082), что может утяжелять течение ХСН и увеличивать частоту развития фибрилляции предсердий (ФП).

Выявлена умеренная прямая зависимость между частотой встречаемости мутации VII фактора и толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) (р=0,007, r=0,51), толщиной межжелудочкой перегородки (ТМЖП) (р=0,04, r=0,4), частотой встречаемости инфаркта миокарда (ИМ) (р=0,046, r=0,37) и частотой встречаемости мутации МТRR (р=0,034, r=0,43), что может приводить к более выраженным процессам ремоделирования миокарда левого желудочка и, следовательно, утяжелять течение ИБС, приводить к декомпенсации ХСН и увеличивать частоту развития фибрилляции предсердий (ФП) и ИМ.

Несмотря на то что в мировой практике молекулярно-генетический анализ не используется в качестве скринингового, действительность показывает, что вопрос о превентивной диагностике факторов риска развития ИБС, декомпенсации ХСН, развития ФП и ИМ не может решаться без генетического тестирования пациентов с целью выявления наследственной предрасположенности к тромбозам. Нами показано, что эти вопросы не могут быть решены и при тестировании ограниченного числа наиболее изученных генов, считающихся безусловными и строгими маркерами наследственной тромбофилии (FV, FII, MTHFR-C677T), тем более что наиболее часто встречающиеся мутации MTRR, PAI, VII фактор и фибриноген бета чаще всего вызывают нарушения ритма у пациентов, увеличивают частоту развития инфаркта миокарда и усиливают процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, особенно при полигенных мутациях. Также не должна без внимания оставаться и проблема дисфункции щитовидной железы в связи с возможным пролиферативным действием повышенного уровня тиреотропного гормона на миокард ЛЖ с развитием его выраженной гипертрофии и ремоделирования с утяжелением течения сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1. *Баранов В. С.* Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // Медицинская генетика. 2004. Т. 3. C.102–112.
- 2. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова, Е. Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражений и тромбирования кровеносных сосудов // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. № 1. С. 65–71.
- 3. Шевела А. И., Севостьянова К.С., Новикова Я.В., Воронина Е.Н. Основные тенденции распределения протромботических полиморфизмов генов у пациентов с флеботромбозами г. Новосибирска // Экология человека 2010. № 7. С.36—41.
- 4. Ioannidis, I. P. Genetic associations: false or true? // Trend Mol. Med. 2003. V.9.  $\mathbb{N}^2$  4. P.136–138.
- 5. Kucukarabaci B., Gunes H. V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke // Genetic Testing. 2008. № 12: 443–451.
- 6. *Miao C. H., Leytus, S. P., Chung D. W., Davie E. W.* Liver-specific expression of the gene coding for human factor X, a blood coagulation factor //J Biol Chem. 1992; 267: 11: 7395–7401.
  - 7. WHO Global InfoBase. URL: http://infobase.wno.int.

А. А. ПЕРЕСЫПКИНА, В. О. ГУБАРЕВА, Е. А. ЛЕВКОВА, А. С. ШАБЕЛЬНИКОВА, М. В. ПОКРОВСКИЙ

## КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АНГИОПАТИИ СЕТЧАТКИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ МИНОКСИДИЛОМ, СИЛДЕНАФИЛОМ

Кафедра фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», медицинский институт, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел.: 8 (4722) 30-13-73, +7 (903) 885-86-19; e-mail: peresypkina\_a@bsu.edu.ru

Для изучения ретинопротективных свойств фармакологических агентов была разработана модель ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу на фоне введения N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг массы тела крысы в течение 28 суток. Исследовано ретинопротективное действие миноксидила в дозе 0,5 мг/кг, силденафила в дозе 0,5 мг/кг и дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП) на модели ангиопатии сетчатки по гипертоническому типу у крыс линии Wistar. Выявлено, что миноксидил в дозе 0,5 мг/кг предотвращает развитие ишемических повреждений и сосудистых изменений сетчатки по гипертоническому типу в большей