

**Вклад генетических вариантов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ферментов, участвующих в метаболизме варфарина, в риск развития геморрагических осложнений у беременных с механическими протезами клапанов сердца**

Сироткина О.В.1,2, Улитина А.С.1, Вершинина Е.Г.1, Сефиева Г.Г.1, Иртюга О.Б.1, Вавилова Т.В.1

1 НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; 2 ПИЯФ им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина

**ВВЕДЕНИЕ**

Наличие механического протеза клапана сердца (МПКС) требует постоянной антикоагулянтной терапии варфарином, которая сопряжена с геморрагическими рисками. У пациенток с МПКС при наступлении беременности риски как тромбозомболических, так и геморрагических осложнений возрастают многократно. Доказано влияние генетических вариантов CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 на риск развития геморрагических осложнений у принимающих варфарин, а также показана ассоциация генетических вариантов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с риском геморрагических осложнений на фоне варфарина.

**ЦЕЛЬЮ** данной работы явился анализ генетических вариантов AGT (rs 4762, rs 699), AGTR1 (rs 5186), ACE (rs 1799752), CYP2C9 (rs 1799853, rs 1057910), CYP4F2 (rs 2108622) и VKORC1 (rs 9923231) у пациенток с МПКС.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование вошли женщины репродуктивного возраста: 29 беременных с МПКС, 29 не беременных женщин с МПКС, 36 женщин без МПКС с нормально протекающей беременностью. Генотипирование AGT, AGTR1, ACE проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием комплектов реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА» НПФ «Литех», CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 – с использованием наборов «ФармакоГенетика Варфарин» ООО «ДНК-Технология», согласно инструкциям.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Беременные с МПКС чаще оказывались носителями генетических вариантов AGTR1 rs 5186 и CYP4F2 rs 2108622 по сравнению с не беременными женщинами с МПКС. В группе беременных без МПКС не наблюдались геморрагические осложнения. У пациенток с МПКС было зафиксировано 8 геморрагических эпизодов, причем 5 – у беременных с МПКС и 3 – у не беременных с МПКС. Из 5 беременных с МПКС с геморрагическими осложнениями 3 принимали варфарин, 2 получали терапию НМГ. Не беременные с МПКС принимали варфарин. Генотипы AGT rs 699, AGTR1 rs 5186, ACE rs 1799752, CYP2C9 rs 1799853, CYP2C9 rs 1057910, CYP4F2 rs 2108622 и VKORC1 rs 9923231 имели одинаковое распределение в пациенток с МПКС с геморрагическими осложнениями и без таковых. При этом все 8 женщин с МПКС и геморрагическими осложнениями имели нормальный генотип AGT rs 4762 ( $p=0.07$  по сравнению с не беременными с МПКС).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные результаты генетического тестирования могут быть использованы для дальнейшего анализа взаимосвязи между риском развития геморрагических осложнений, функциональным состоянием системы гемостаза, особенностями протекания беременности у пациенток с МПКС для разработки, в перспективе, персонализированного подхода предотвращения кровотечений, вызванных варфарином.

Генетический вариант	Генотип, аллель	Беременные с МПКС	Беременные без МПКС	Не беременные с МПКС
AGT rs4762 (Thr174Met)	ThrThr	22 (76%)	22 (61%)	21 (75%)
	ThrMet	7 (24%)	14 (39%)	7 (25%)
	MetMet	0	0	0
	Thr	88%	81%	87,5%
	Met	12%	19%	12,5%
AGT rs699 (Met235Thr)	MetMet	3 (11%)	8 (28%)	8 (28%)
	MetThr	15 (56%)	13 (45%)	13 (46%)
	ThrThr	9 (33%)	8 (27%)	4 (14%)
	Met	39%	50%	58%
	Thr	61%	50%	42%
AGTR1 rs5186 (A1166C)	AA	15 (56%)	12 (42%)	19 (76%)
	AC	12 (44%)	14 (48%)	6 (24%)
	CC	0	3 (10%)	0
	A	78%	66%	88%
	C	22%*	34%	12%
ACE rs1799752 (Alu Ins/Del)	II	9 (32%)	10 (34%)	9 (36%)
	ID	12 (43%)	13 (45%)	11 (44%)
	DD	7 (25%)	6 (21%)	5 (20%)
	I	54%	57%	58%
	D	46%	43%	42%
	CYP2C9 rs179983 (C416T, Arg144Cys)	CC	27 (93%)	28 (78%)
CT	2 (7%)	8 (22%)	5 (18%)	
TT	0	0	0	
C	97%	89%	91%	
T	3%	11%	9%	
CYP2C9 rs1057910 (A1075C, Ile359Leu)	AA	24 (83%)	30 (84%)	22 (79%)
	AC	5 (17%)	3 (8%)	6 (21%)
	CC	0	3 (8%)	0
	A	91%	87,5%	89%
	C	9%	12,5%	11%
CYP4F2 rs2108622 (C1347T, Val433Met)	CC	14 (48%)	21 (58%)	21 (75%)
	CT	10 (35%)	11 (31%)	6 (21%)
	TT	5 (17%)	4 (11%)	1 (4%)
	C	66%	74%	86%
	T	34%**	26%	14%
VKORC1 rs9923231 (G-1639A)	GG	11 (39%)	11 (30%)	9 (32%)
	GA	13 (45%)	20 (56%)	14 (50%)
	AA	5 (17%)	5 (14%)	5 (18%)
	G	60%	58%	57%
	A	40%	42%	43%

\* $p=0,01$  и \*\* $p=0,035$  между беременными с МПКС и не беременными с МПКС