

АТМАДЗАС К. А., КОМОК В. В.,
БУНЕНКОВ Н. С., ПЯГАЙ В. А.,
ГРИНЕНКО О. А., БЕЛЫЙ С. А.,
НЕМКОВ А. С.

Роль генетических маркеров тромбофилии в развитии тромбозов после операции аортокоронарного шунтирования

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6–8
e-mail: grinenko77@mail.ru*

Реферат

Аортокоронарное шунтирование является одним из самых частых оперативных вмешательств, выполняемых среди всех плановых кардиохирургических операций. С первых операций проблема тромбообразования не только в системе коронарных реконструкций, но и в венозной системе стояла остро и была предметом пристального внимания. За последние 2 десятилетия стало очевидно, что гиперкоагуляционные состояния, или так называемые тромбофилии, являются многофакторными и генетическими расстройствами системы гемостаза. Приводится обзор исследований, посвященных роли генетических полиморфизмов в развитии тромбозов в хирургии ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: тромбоз, аортокоронарное шунтирование, генетические полиморфизмы.

Начало эпохи коронарного шунтирования относится к 1964 г., когда профессор В. И. Колесов в 1 ЛМИ им. акад. И. П. Павлова выполнил первую в мире операцию маммарокоронарного шунтирования (МКШ), используя левую внутреннюю грудную артерию [59]. Разработки кливлендского хирурга Р. Фавалоро [25] позволили выполнять множественное аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ). Через 20 лет эта операция в виде МКШ и АКШ стала самой часто выполняемой среди всех плановых кардиохирургических операций. С первых операций проблема тромбообразования не только в системе коронарных реконструкций, но и в венозной системе стояла остро и была предметом пристального внимания, учитывая, что все компоненты триады Р. Вирхова (изменения в стенке сосуда, изменения в кровотоке и изменения в составе крови) имеются при операциях на сердце и сосудах. Совершенно очевидно, что использование антикоагулянтов и дезагрегантов в послеоперационном периоде должно уменьшить опасность тромбообразования, но при этом одновременно возникает опасность кровотечения [61]. Безоглядное использование антикоагулянтной и дезагрегантной терапии невозможно, а выявление и учет всех факторов тромбообразования становится насущной задачей, что позволит, наряду с применением стандартной послеоперационной терапии, вносить в нее те изменения, которые обеспечат наилучший результат.

За последние 2 десятилетия стало очевидно, что гиперкоагуляционные состояния, или так называемые тромбофилии, являются многофакторными и генетическими расстройствами системы гемостаза [5]. В настоящий момент выявлено много генетических нарушений, которые связаны с повышенным риском тромбофилий, и наличие хотя бы одного генетического нарушения приводит к повышению риска тромбозов [10, 58]. Возможные генетические нарушения компонентов крови могут быть связаны с мутациями, приводящими к потере функции естественных антикоагулянтов (антитромбин, протеин С, протеин S), или к усилению функции прокоагулянтных белков (фактор V, протромбин, фибриноген, фактор VII, фактор XI, фактор XIII), или с нарушениями, приводящими к снижению функции фибринолиза, или с нарушениями функции тромбоцитов, усиливающими их агрегационную способность. При этом для некоторых компонентов гемостаза существуют несколько мутаций, как, например, у протеина С описаны более 70 мутаций [10].

Из большого объема работ, опубликованных к настоящему моменту, можно сделать вывод, что факторы риска, способствующие венозным тромбозам — это нарушения функций естественных антикоагулянтов, в то время как полиморфизмы прокоагулянтных белков, ферментов обмена серосодержащих аминокислот, приводящих к повышению уровней гомоцистеина, способствуют развитию как

венозных, так и артериальных тромбозов; в то время как мутации тромбоцитарных белков (Ia, Ib, IIb/IIIa, IIIa) больше ассоциируются с тромбозами в артериальном русле [37].

В панель лабораторных исследований генетических маркеров тромбофилии входят мутации факторов V, II и I системы свертывания, мутации ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1), мутации фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), мутации тромбоцитарных рецепторов IIb, IIIa.

Мутация фактора V, известная также как Лейденская мутация (ЛМ) [11], встречается до 40 % среди пациентов с венозными тромбозами [2, 7, 17, 30, 66], увеличивая их риск развития у гетерозигот до 8 раз, а у гомозигот — до 80 раз [5, 10, 17]. Есть работы, подтверждающие связь ЛМ с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальными тромбозами, в том числе и в равной степени с венозными [13, 18, 19, 22, 44, 52, 63, 67]. Мутация фактора II (протромбин) [55] повышает риск развития венозных тромбозов, по данным ряда зарубежных и отечественных авторов, в 2–5 раз [4, 5, 10, 55], и еще в большей степени повышая риск развития артериальных тромбозов [20, 29, 40, 58, 62]. Повышенный уровень фибриногена — предшественника фибрина — напрямую связан и является независимым фактором риска в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [32, 35], а мутации гена фибриногена являются фактором риска развития ИМ и венозных тромбозов [36, 68]. Мутантная аллель 4G гена PAI-1 встречается чаще среди пациентов с тромбозами глубоких вен по сравнению с общей популяцией [24, 39, 57, 66], а также 10-кратно увеличивает риск развития тромбоза портальной вены у гомозигот [8], в то время как на развитие тромбозов артериальной системы данная мутация влияет меньше [15, 26, 49, 51, 53]. Мутация МТГФР повышает риск артериальных тромбозов вплоть до 3-кратного [3, 16, 43, 52], повышая уровень гомоцистеина, который сам по себе является независимым фактором риска развития венозных и артериальных тромбозов [45, 46]. Роль мутаций тромбоцитарных рецепторов IIb, IIIa в развитии тромботических осложнений описана, но они играют меньшую роль, нежели предыдущие мутации [12, 28, 34, 53, 54]. Несомненно, сочетание нескольких мутаций увеличивает риск развития тромботических осложнений [33, 52]. И несмотря на большое количество работ, подтверждающих влияние мутаций на развитие тромбозов, имеются ряд работ, сообщающих либо об отсутствии разницы наличия мутации по сравнению с носителями, либо об отсутствии риска тромбозов как таковых [6, 9, 27, 38, 42, 43, 47, 64].

С недавнего времени роль генетических факторов стала изучаться среди пациентов, которым предстоит операция АКШ. Количество таких работ небольшое, и это может быть связано с возрастом пациентов, которым выполняется операция, учитывая, что основные генетические факторы риска доказали свою роль в развитии тромботических осложнений среди людей младше 45–50 лет. Помимо этого, во время операции

и в ближайшие часы после нее на систему гемостаза влияют другие более мощные факторы (системная гепаринизация и последующее введение протамина сульфата, прохождение крови через контур аппарата искусственного кровообращения), и генетические полиморфизмы выходили на второй план, однако в дальнейшем значимость генетических факторов может возрасти, что показано в следующих исследованиях. В работе Moor E. et al. исследовали 100 пациентов через 3 месяца после АКШ, среди которых 11 были носителями ЛМ, из них 5 (45 %) имели тромбоз I и более шунтов, тогда как у неносителей данной мутации тромбоз шунтов встретился в 20 % случаях [50]. В работе немецких исследователей Massoudy P. et al. наблюдались пациенты после различных кардиохирургических вмешательств (71 % — АКШ) в течение 32 месяцев, и выявлен высокий показатель фатальных и нефатальных тромботических осложнений различной локализации (64 %) после операций у носителей ЛМ с симптомным течением заболевания [48]. Также имеется сообщение о тромбозе в ранее имплантированном стенте в коронарную артерию через 8 месяцев у носительницы гетерозиготных мутаций ЛМ и G20210A и предшествующими тромбозами глубоких вен [23]. В работе Emiroglu O. et al. показана роль ЛМ и мутации гена протромбина G20210A в развитии тромбоза шунтов после операции АКШ [21].

Botto N. et al. в своей работе исследовали 159 пациентов с мутацией МТГФР, которым выполнялась реваскуляризация миокарда (стентирование — 45 % и АКШ — 55 %), наблюдая за ними в течение 7 месяцев, они получили 3-кратное увеличение риска сердечных осложнений после операций среди носителей гомозиготного генотипа (рецидив стенокардии, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, смерть) [14]. Итальянские исследователи показали значимость высокого уровня гомоцистеина на тромботические осложнения различной локализации, низкий сердечный выброс после операции АКШ с искусственным кровообращением [56]. Японские исследователи в своей работе оценивали 80 пациентов через год после АКШ, разделив их на 2 группы в зависимости от ангиографической картины (стенозы венозных шунтов более и менее 50 %), и получили прямую связь наличия более значимого поражения шунтов с повышенной концентрацией гомоцистеина, при этом количество пациентов с мутацией МТГФР статистически не отличалось [31]. В работе Lobato et al. наблюдали за 930 пациентами после операции АКШ в течение 5 лет и выявили повышенный риск смертности в 3,6 раза у носителей гомозигот 2 полиморфизмов гена тромбомодулина [41]. В исследовании Volzke H. et al. отметили высокую значимость гомозиготной мутации гена АПФ в развитии смертности от сердечной причины [65]. В противовес данным исследованиям, Senol S. et al. сообщают, что мутации генов PAI-1 и МТГФР (C677T и A1298C) не являются фактором риска среди пациентов с предшествующим ИМ с подъемом сегмента ST, которым предстоит операция АКШ [60]. В РФ работ, посвященных влиянию тромбофилических мутаций на

ОБЗОРЫ

развитие тромбозов среди пациентов, перенесших АКШ, крайне мало, и они в основном ограничиваются сообщениями о клинических случаях [1].

Таким образом, к настоящему времени выявлено существенное число мутаций генов, связанных с системой коагуляционных свойств крови, адгезионных и агрегационных свойств тромбоцитов, а также с фибринолитической системой, которые могут влиять на развитие тромбозов у больных после выполнения

шунтирующих операций на коронарных артериях, как в условиях искусственного кровообращения, так и на работающем сердце. Выявление наиболее значимых мутаций генов, особенно в гомозиготном варианте генотипа, представляет первейшую задачу, что важно для назначения адекватной антикоагулянтной и дезагрегантной терапии в послеоперационном периоде для предупреждения тяжелых, и нередко летальных, осложнений.

Литература

1. Бокерия Л. А., Мерзляков В. Ю., Самуилова Д. Ш. и др. Тромбоз шунтов после мининвазивной реваскуляризации миокарда у больного со скрытой формой тромбофилии // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008. № 4. С. 66–68.
2. Василов Т. В. Лабораторные исследования системы гемостаза в поиске причин тромбоэмболических осложнений // *Новости хирургии*. 2010. № 2 (18). С. 146–155.
3. Комаров А. Л., Шахматова О. О., Ребриков Д. В. и др. Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиол.* 2011. № 7 (4). С. 409–425.
4. Сироткина О. В., Дубина М. В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям // *Клинико-лаборатор. Консилиум*. 2010. № 5. С. 44–49.
5. Шмелева В. М., Капустин, М. Н. Блинов, Л. П. Папаян Гипергомоцистеинемия — значимый предиктор развития и неблагоприятного клинического течения венозных тромбозов // *Клинико-лаборатор. консилиум*. 2009. № 1 (9). С. 61–68.
6. Anderson J. L., Muhlestein J. B., Habashi J. et al. Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction // *JACC*. 1999. № 34 (6). P. 1778–1783.
7. Arnaud E., Nicaud V., Poirier O. et al. Protective Effect of a Thrombin Receptor (Protease-Activated Receptor 1) Gene Polymorphism Toward Venous Thromboembolism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. № 20. P. 585–592.
8. Balta G., Altay C., Gurgey A. PAI-1 Gene 4G/5G Genotype: A Risk Factor for Thrombosis in Vessels of Internal Organs // *Am. J. Hematol.* 2002. № 71. P. 89–93.
9. Barcellona D., Fenu L., Cauli C. et al. Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis // *Thromb Haemost.* 2003. № 90 (6). P. 1061–1064.
10. Bertina R. M. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk // *Clin. Chem.* 1997. Vol. 43. № 9. P. 1678–1683.
11. Bertina R. M., Koeleman B. P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // *Nature*. 1994. № 369 (6475). P. 64–67.
12. Boroujeni H. R., Pourghesari B., Hasheminia A. et al. Effect of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa PLA2 Polymorphism on Severity of Pulmonary Thromboembolism // *Tanaffos*. 2014. № 13 (3). P. 14–22.
13. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease // *Clin. Biochem.* 2014. № 47 (6). P. 356–360.
14. Botto N., Andreassi M. G., Rizza A. et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization // *Int. J. Cardiol.* 2004. № 96 (3). P. 341–345.
15. Cao Y., Chen W., Qian Y. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis in Chinese population // *Int. J. Neurosci.* 2014. № 124 (12). P. 874–881.
16. Cui T. MTHFR C677T mutation increased the risk of Ischemic Stroke, especially in large-artery atherosclerosis in adults: an updated meta-analysis from 38 researches // *Int. J. Neurosci.* 2015. № 7.
17. Dahlback B. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C (protein S / thrombosis / blood coagulation / anticoagulation) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. № 90. P. 1004–1008.
18. de Moerloose P., Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. // *Semin Hematol.* 2007. № 44 (2). P. 106–113.
19. de Paula S. A., Ribeiro D. D., Carvalho M. d. et al. Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 2006. № 17 (4). P. 271–275.
20. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A Mutant Genotype Is a Risk Factor for Cerebrovascular Ischemic Disease in Young Patients // *Blood*. 1998. № 91 (10). P. 3562–3565.
21. Emiroglu O., Durdu S., Egin Y. et al. Thrombotic gene polymorphisms and postoperative outcome after coronary artery bypass graft surgery // *J. of Cardiothoracic Surgery*. 2011. № 6. P. 120.
22. Ercan B., Tamer L., Sucu N. et al. Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Gene Polymorphisms in Patients with Coronary Artery Disease // *Yonsei Med. J.* 2008. № 49 (2). P. 237–243.
23. Eyileten Z., Akar A. R., Sirlak M. et al. Off-pump coronary artery bypass graft surgery after stent implantation in a patient with combined thrombophilic risk factors // *Can. J. Cardiol.* 2007. № 23 (13). P. 1083–1084.
24. Farajzadeh M., Bargahi N., Poursadegh-Zonouzi A. et al. Polymorphisms in thrombophilic genes are associated with deep venous thromboembolism in an Iranian population // *Meta Gene*. 2014. № 2. P. 505–513.

25. Favaloro R. G. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion // *Ann. Thorac. Surg.* 1968. № 5. P. 334–339.
26. Fernandez-Cadenas I., Del Rio-Espinola A., Rubiera M. et al. PAI-1 4G/5G polymorphism is associated with brain vessel reocclusion after successful fibrinolytic therapy in ischemic stroke patients // *Int. J. Neurosci.* 2010. № 120 (4). P. 245–251.
27. Floyd C. N., Mustafa A., Ferro A. The PAI1/A2 Polymorphism of Glycoprotein IIIa as a Risk Factor for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis // *PLOS ONE*. 2014. № 9 (7). P. e101518.
28. Floyd C. N., Ellis B. H., Ferro A. The PAI1/A2 Polymorphism of Glycoprotein IIIa as a Risk Factor for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLOS ONE*. 2014. № 9 (7). P. e100239.
29. Gaspar J., Benchimol C., Gadelha T., Penna G. L. Arterial thrombosis and acute myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries in a woman heterozygous for both factor V Leiden and prothrombin mutation // *Rev. Port. Cardiol.* 2011. № 30 (9). P. 727–729.
30. Gurgey A., Haznedaroglu I. C., Egesel T. et al. Two Common Genetic Thrombotic Risk Factors: Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adult Turkish Patients With Thrombosis // *Am. J. of Hematology*. 2001. № 67. P. 107–111.
31. Iwama Y., Mokuno H., Watanabe Y. et al. Relationship between Plasma Homocysteine Levels and Saphenous Vein Graft Disease after Coronary Artery Bypass Grafts // *Jpn Heart J.* 2001. № 42. P. 553–562.
32. Kannel W. B., Wolf P. A., Castelli W. P., D'Agostino R. B. Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Study // *JAMA*. 1987. № 258 (9). P. 1183–1186.
33. Karmacharya P., Aryal M. R., Donato A. Mesenteric vein thrombosis in a patient heterozygous for factor V Leiden and G20210A prothrombin genotypes // *World J. Gastroenterol.* 2013. № 19 (43). P. 7813–7815.
34. Kenny D., Muckian C., Fitzgerald D. J. et al. Platelet glycoprotein Ib alpha receptor polymorphisms and recurrent ischaemic events in acute coronary syndrome patients // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2002. № 13 (1). P. 13–19.
35. Kerlin B., Cooley B. C., Isermann B. H. et al. Cause-effect relation between hyperfibrinogenemia and vascular disease // *Blood*. 2004. № 103. P. 1728–1734.
36. Koster T., Rosendaal F. R., Reitsma P. H. et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms — the Leiden Thrombophilia Study (LETS) // *Thromb. Haemost.* 1994. № 71 (6). P. 719–722.
37. Kottke-Marchant K. Genetic Polymorphisms Associated With Venous and Arterial Thrombosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002. № 126. P. 295–304.
38. Kumari B., Srivastava S., Chatterjee T. et al. Study of Associated Genetic Variants in Indian Subjects Reveals the Basis of Ethnicity Related Differences in Susceptibility to Venous Thromboembolism // *Trombosis*. 2014. ID 182762.
39. Kvasnička T., Hajkova J., Bobcikova P. et al. The Frequencies of Six Important Thrombophilic Mutations in a Population of the Czech Republic // *Physiol. Res.* 2014. № 63. P. 245–253.
40. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched Case-Control Study on Factor V Leiden and the Prothrombin G20210A Mutation in Patients With Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack Up to the Age of 60 Years // *Stroke*. 2005. № 36. P. 1405–1409.
41. Lobato R. L., White W. D., Mathew J. P. et al. Thrombomodulin Gene Variants Are Associated With Increased Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery in Replicated Analyses // *Circulation*. 2011. 124. Suppl. 1. P. S143–S148.
42. Lopaciuk S., Bykowska K., Kwiecinski H. et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001. № 7 (4). P. 346–350.
43. Madonna P., de Stefano V., Coppola A. et al. Hyperhomocysteinemia and Other Inherited Prothrombotic Conditions in Young Adults With a History of Ischemic Stroke // *Stroke*. 2002. № 33. P. 51–56.
44. Mandala E., Lafaras C., Tsioni C. et al. Prevalence of thrombophilic mutations in patients with unprovoked thromboembolic disease. A comparative analysis regarding arterial and venous disease // *Hippokratia*. 2012. № 16. P. 2.
45. Mansourati J., Da Costa A., Munier S. et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography // *Thromb. Haemost.* 2000. № 83 (6). P. 822–825.
46. Marciori A., Mosena L., Prins M. H., Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies // *Haematologica*. 2007. № 92. P. 1107–1114.
47. Martinelli I., Franchi F., Akwan S. et al. Prothrombin Gene Is Not Associated With Cerebral Ischemia The Transition G to A at Position 20210 in the 3' Untranslated Region of the // *Blood*. 1997. № 90. P. 3806.
48. Massoudy P., Thielmann M., Müller-Beissenhertz H. et al. Thrombophilia in cardiac surgery: patients with symptomatic factor V Leiden // *J. Card. Surg.* 2009. № 24 (4). P. 379–382.
49. Mikkelsen J., Perola M., Wartiovaara U. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism, coronary thrombosis, and myocardial infarction in middle-aged Finnish men who died suddenly // *Thromb. Haemost.* 2000. № 84 (1). P. 78–82.
50. Moor E., Silveira A., van't Hooft F. et al. Coagulation factor V (Arg506-->Gln) mutation and early saphenous vein graft occlusion after coronary artery bypass grafting // *Thromb. Haemost.* 1998. № 80 (2). P. 220–224.
51. Nikolopoulos G. K., Bagos P. G., Tsangaris I. et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction a Mendelian randomization meta-analysis // *Clin. Chem. Lab Med.* 2014. № 52 (7). P. 937–950.
52. Ozmen F., Ozmen M. M., Ozalp N., Akar N. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis // *Turkish J. of Trauma & Emergency Surgery*. 2009. № 15 (2). P. 113–119.
53. Pastinen T., Perola M., Niini P. et al. Array-based multiplex analysis of candidate genes reveals two independent and additive genetic risk factors for myocardial infarction in the Finnish population // *Human Molecular Genetics*. 1998. Vol. 7. № 9. P. 1453–1462.
54. Pellikka M., Narhi L., Perola M. et al. Platelet GPIIb/IIIa, GPIV and vWF polymorphisms and fatal pre-hospital MI among middle-aged men // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008. № 26 (2). P. 91–96.
55. Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H., Bertina R. M. A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis // *Blood*. 1996. № 88 (10). P. 3698–3703.
56. Ranucci M., Ballotta A., Frigiola A. et al. Pre-operative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery // *Eur. Heart J.* 2009. № 30. P. 995–1004.
57. Ridcker P. M., Hennekens C. H., Lindpaintner K. et al. Arterial and Venous Thrombosis Is Not Associated With

ОБЗОРЫ

the 4G/5G Polymorphism in the Promoter of the Plasminogen Activator Inhibitor Gene in a Large Cohort of US Men // *Circulation*. 1997. № 95. P. 59–62.

58. Rosendaal F. R., Siscovick D. S., Schwartz S. M. et al. A Common Prothrombin Variant (20210 G to A) Increases the Risk of Myocardial Infarction in Young Women // *Blood*. 1997. Vol. 90. № 5. P. 1747–1750.

59. Sedov V. M., Nemkov A. S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014. № 45 (2). P. 220–224.

60. Senol S., Es M. U., Gokmen G. et al. // Genetic polymorphisms in preoperative myocardial infarction // *Asian cardiovascular & Thoracic Annals*. 2014. P. 1–5.

61. Stein P. D., Schiinemann H. J., Dalen J. E., Gutterman D. Antithrombotic Therapy in Patients With Saphenous Vein and Internal Mammary Artery Bypass Grafts // *CHEST*. 2004. № 126. P. 600–608.

62. They-They T. P., Battas O., Slassi I. et al. Prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms in stroke // *J. Mol. Neurosci.* 2012. № 46 (1). P. 210–216.

63. Tsangaris I., Tsaknis G., Tsantes A. et al. Life-threatening aortic thrombosis in a trauma patient homozygous for factor V Leiden mutation: Case report // *Thrombosis J.*

2011. № 9. P. 8.

64. Tybjærg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S. E. et al. A Common Mutation (G455A) in the β -Fibrinogen Promoter is an Independent Predictor of Plasma Fibrinogen, but not of Ischemic Heart Disease // *J. Clin. Invest.* 1997. № 99. P. 3034–3039.

65. Völzke H., Engel J., Kleine V. et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Cardiac Mortality and Morbidity After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *CHEST*. 2002. № 122. P. 31–36.

66. Xenophontos S. L., Hadjivassiliou M., Ayrton N. et al. Spectrum and prevalence of prothrombotic single nucleotide polymorphism profiles in the Greek Cypriot population // *Int Angiol.* 2002. № 21 (4). P. 322–329.

67. Ye Z., Liu E. H. C., Higgins J. P. T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls // *The Lancet*. 2006. № 367 (9511). P. 651–658.

68. Zito F., Di Castelnuovo A., Amore C. et al. Bcl I Polymorphism in the Fibrinogen β -Chain Gene Is Associated With the Risk of Familial Myocardial Infarction by Increasing Plasma Fibrinogen Levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. № 17. P. 3489–3494.

UDK [616.132.2–089.86–06 -005.6]:575.17

**Atmadzas K. A., Komok V. V., Bunenkov N. S.,
Pyagay V. A., Grinenko O. A., Beliy S. A., Nemkov A. S.**

The role of genetic markers of thrombophilia in the development of thrombosis after coronary artery bypass graft surgery

*Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
197022, Lev Tolstoy str., 6-8, Saint-Petersburg, Russia
e-mail: grinenko77@mail.ru*

Abstract

Coronary artery bypass grafting is one of the most common surgeries performed among all elective cardiac surgery operations. Starting from the first operations, thrombosis not only in the coronary arteries, but also in the venous system was the subject of attention. Over the past two decades it has become evident that the hypercoagulable state, or so-called thrombophilia is multifactorial, genetically determined disorder of the hemostatic system. This article provides an overview of studies on the role of genetic polymorphisms in the development of thrombosis after coronary artery bypass grafting.

Keywords: thrombosis, coronary artery bypass grafting, genetic polymorphisms.

References

1. Bokeriya L.A., Merzlyakov V.YU., Samuilova D.SH., i dr. // Tromboz shuntov posle miniinvazivnoj revaskulyarizacii miokarda u bol'nogo so skrytoj formoj trombofilii // *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya* 2008, 4, 66-68. [In Russian].

2. Vasilova T.V. // Laboratornye issledovaniya sistemy gemostaza v poiske prichin tromboehmbolicheskikh oslozhnenij. // *Novosti hirurgii*, 2010, 2 (18), 146-155. [In Russian].

3. Komarov A.L., SHahmatova O.O., Rebrikov D.V. i dr. // Vliyanie geneticheskikh faktorov, associirovannyh s trombozami, na dolgosrochnyj prognoz bol'nyh hronicheskoy ishemicheskoy bolezni 'yu serdca // *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2011;7(4), 409-425. [In Russian].

4. Sirotkina O.V., Dubina M.V. // Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika pred-raspolozhennosti k trombozam i tromboehmbolicheskim oslozhneniyam // *NPK «Kliniko-laboratornyj konsilium»* 2010, 5, 44-49. [In Russian].

5. SHmeleva V.M., Kapustin, M.N. Blinov, L.P. Papayan // Gipergomocisteinemiya — znachimyj prediktor razvitiya i neblagopriyatnogo klinicheskogo techeniya venoznyh trombozov // *NPK «Kliniko-laboratornyj konsilium»* 2009, №1 (9), 61-68. [In Russian].

6. Anderson J.L., Muhlestein J.B., Habashi J. et al. // Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery

- disease and myocardial infarction. // *JACC* 1999, 34(6), 1778–83.
7. Arnaud E., Nicaud V., Poirier O. et al. // Protective Effect of a Thrombin Receptor (Protease-Activated Receptor 1) Gene Polymorphism Toward Venous Thromboembolism // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:585–592.
8. Balta G., Altay C., Gurgey A. // PAI-1 Gene 4G/5G Genotype: A Risk Factor for Thrombosis in Vessels of Internal Organs // *Am. J. Hematol.* 2002, 71:89–93.
9. Barcellona D., Fenu L., Cauli C. et al. // Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis. // *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):1061–4.
10. Bertina R.M. // Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk // *Clin Chem* 1997, 43:9, 1678–83.
11. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. // Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // *Nature.* 1994 May 5;369(6475):64–7.
12. Boroujeni H.R., Pourghesari B., Hasheminia A. et al. // Effect of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa PLA2 Polymorphism on Severity of Pulmonary Thromboembolism // *Tanaffos* 2014; 13(3): 14–22.
13. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. // The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease // *Clin Biochem.* 2014 Apr;47(6):356–60.
14. Botto N., Andreassi M.G., Rizza A. et al. // C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization. // *Int J Cardiol.* 2004 Sep;96(3):341–5.
15. Cao Y., Chen W., Qian Y. et al. // Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis in Chinese population. // *Int J Neurosci.* 2014 Dec;124(12):874–81.
16. Cui T. // MTHFR C677T mutation increased the risk of Ischemic Stroke, especially in large-artery atherosclerosis in adults: an updated meta-analysis from 38 researches. // *Int J Neurosci.* 2015, 7.
17. Dahlback B. // Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C (protein S / thrombosis / blood coagulation / anticoagulation) // *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 1004–1008.
18. de Moerloose P., Boehlen F. // Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. // *Semin Hematol.* 2007 Apr;44(2):106–13.
19. de Paula S.A., Ribeiro D.D., Carvalho M.d. et al. // Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006,17(4):271–5.
20. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. // Prothrombin G20210A Mutant Genotype Is a Risk Factor for Cerebrovascular Ischemic Disease in Young Patients // *Blood* 1998, 91(10), 3562–3565.
21. Emiroglu O., Durdu S., Egin Y. et al. // Thrombotic gene polymorphisms and postoperative outcome after coronary artery bypass graft surgery // *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011, 6:120.
22. Ercan B., Tamer L., Sucu N. et al. // Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Gene Polymorphisms in Patients with Coronary Artery Disease. // *Yonsei Med J* 2008, 49 (2),237–243.
23. Eyileten Z., Akar A.R., Sirlak M. et al. // Off-pump coronary artery bypass graft surgery after stent implantation in a patient with combined thrombophilic risk factors // *Can J Cardiol* 2007;23(13):1083–1084.
24. Farajzadeh M., Bargahi N., Poursadegh-Zonouzi A. et al. // Polymorphisms in thrombophilic genes are associated with deep venous thromboembolism in an Iranian population // *Meta Gene* 2014, 2, 505–513.
25. Favaloro R.G. // Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334–339.
26. Fernandez-Cadenas I., Del Rio-Espinola A., Rubiera M. et al. // PAI-1 4G/5G polymorphism is associated with brain vessel reocclusion after successful fibrinolytic therapy in ischemic stroke patients. // *Int J Neurosci.* 2010 Apr;120(4):245–51.
27. Floyd C.N., Mustafa A., Ferro A. // The PAI1/A2 Polymorphism of Glycoprotein IIIa as a Risk Factor for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis // *PLOS ONE* 2014, 9 (7), e101518.
28. Floyd C.N., Ellis B.H., Ferro A. // The PAI1/A2 Polymorphism of Glycoprotein IIIa as a Risk Factor for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLOS ONE* 2014, 9 (7), e100239.
29. Gaspar J., Benchimol C., Gadelha T., Penna G.L. // Arterial thrombosis and acute myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries in a woman heterozygous for both factor V Leiden and prothrombin mutation // *Rev Port Cardiol.* 2011;30(9):727–729.
30. Gurgey A., Haznedaroglu I.C., Egesel T. et al. // Two Common Genetic Thrombotic Risk Factors: Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adult Turkish Patients With Thrombosis // *American Journal of Hematology* 2001, 67:107–111.
31. Iwama Y., Mokuno H., Watanabe Y. et al. // Relationship between Plasma Homocysteine Levels and Saphenous Vein Graft Disease after Coronary Artery Bypass Grafts // *Jpn Heart J* 2001; 42: 553–562.
32. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. // Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Study // *JAMA.* 1987;258(9):1183–1186.
33. Karmacharya P., Aryal M.R., Donato A. // Mesenteric vein thrombosis in a patient heterozygous for factor V Leiden and G20210A prothrombin genotypes // *World J Gastroenterol* 2013, 19(43): 7813–7815.
34. Kenny D., Muckian C., Fitzgerald D.J. et al. // Platelet glycoprotein Ib alpha receptor polymorphisms and recurrent ischaemic events in acute coronary syndrome patients. // *J Thromb Thrombolysis.* 2002 Feb;13(1):13–9.
35. Kerlin B., Cooley B.C., Isermann B.H. et al. // Cause-effect relation between hyperfibrinogenemia and vascular disease // *Blood* 2004, 103:1728–1734.
36. Koster T., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. // Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms—the Leiden Thrombophilia Study (LETS). // *Thromb Haemost.* 1994 Jun;71(6):719–22.
37. Kottke-Marchant K. // Genetic Polymorphisms Associated With Venous and Arterial Thrombosis // *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:295–304
38. Kumari B., Srivastava S., Chatterjee T. et al. // Study of Associated Genetic Variants in Indian Subjects Reveals the Basis of Ethnicity Related Differences in Susceptibility to Venous Thromboembolism // *Trombosis*, 2014, Article ID 182762, 9 pages.
39. Kvasnička T., Hajkova J., Bobcikova P. et al. // The Frequencies of Six Important Thrombophilic Mutations in a Population of the Czech Republic // *Physiol. Res.* 2014, 63: 245–253.
40. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. // Matched Case-Control Study on Factor V Leiden and the

ОБЗОРЫ

- Prothrombin G20210A Mutation in Patients With Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack Up to the Age of 60 Years // Stroke. 2005;36:1405-1409.*
41. Lobato R.L., White W.D., Mathew J.P. et al. // *Thrombomodulin Gene Variants Are Associated With Increased Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery in Replicated Analyses // Circulation. 2011;124[suppl 1]:S143-S148.*
 42. Lopaciuk S., Bykowska K., Kwiecinski H. et al. // *Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. // Clin Appl Thromb Hemost. 2001 Oct;7(4):346-50.*
 43. Madonna P., de Stefano V., Coppola A. et al. // *Hyperhomocysteinemia and Other Inherited Prothrombotic Conditions in Young Adults With a History of Ischemic Stroke // Stroke. 2002;33:51-56.*
 44. Mandala E., Lafaras C., Tsioni C. et al. // *Prevalence of thrombophilic mutations in patients with unprovoked thromboembolic disease. A comparative analysis regarding arterial and venous disease // Hippokratia 2012, 16, 2.*
 45. Mansourati J., Da Costa A., Munier S. et al. // *Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. // Thromb Haemost. 2000 Jun;83(6):822-5.*
 46. Marciari A., Mosen L., Prins M.H., Prandoni P. // *The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies // Haematologica 2007; 92:1107-1114.*
 47. Martinelli I., Franchi F., Akwan S. et al. // *Prothrombin Gene Is Not Associated With Cerebral Ischemia The Transition G to A at Position 20210 in the 3'-Untranslated Region of the // Blood 1997 90: 3806.*
 48. Massoudy P., Thielmann M., Müller-Beissenhirtz H. et al. // *Thrombophilia in cardiac surgery: patients with symptomatic factor V Leiden // J Card Surg. 2009;24(4):379-82.*
 49. Mikkelsen J., Perola M., Wartiovaara U. et al. // *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism, coronary thrombosis, and myocardial infarction in middle-aged Finnish men who died suddenly. // Thromb Haemost. 2000 Jul;84(1):78-82.*
 50. Moor E., Silveira A., van't Hooft F. et al. // *Coagulation factor V (Arg506-->Gln) mutation and early saphenous vein graft occlusion after coronary artery bypass grafting. // Thromb Haemost. 1998 ;80(2):220-4.*
 51. Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Tsangaris I. et al. // *The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction a Mendelian randomization meta-analysis // Clin Chem Lab Med 2014; 52(7): 937-950.*
 52. Ozmen F., Ozmen M.M., Ozalp N., Akar N. // *The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis // Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery 2009,15(2):113-119.*
 53. Pastinen T., Perola M., Niini P. et al. // *Array-based multiplex analysis of candidate genes reveals two independent and additive genetic risk factors for myocardial infarction in the Finnish population // Human Molecular Genetics, 1998, Vol. 7, No. 9 1453-1462.*
 54. Pellikka M., Narhi L., Perola M. et al. // *Platelet GPIIb/IIIa, GPIV and vWF polymorphisms and fatal pre-hospital MI among middle-aged men. // J Thromb Thrombolysis. 2008 Oct;26(2):91-6.*
 55. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. // *A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis // Blood, 1996, 88(10), 3698-3703.*
 56. Ranucci M., Ballotta A., Frigiola A. et al. // *Pre-operative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery // European Heart Journal 2009, 30, 995-1004.*
 57. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K. et al. // *Arterial and Venous Thrombosis Is Not Associated With the 4G/5G Polymorphism in the Promoter of the Plasminogen Activator Inhibitor Gene in a Large Cohort of US Men // Circulation 1997, 95, 59-62.*
 58. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. // *A Common Prothrombin Variant (20210 G to A) Increases the Risk of Myocardial Infarction in Young Women // Blood, 1997, 90, №5, 1747-1750.*
 59. Sedov V.M., Nemkov A.S. // *Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery. // Eur J Cardiothorac Surg 2014; 45 (2): 220-224*
 60. Senol S., Es M.U., Gokmen G. et al. // *Genetic polymorphisms in preoperative myocardial infarction. // Asian cardiovascular & Thoracic Annals 2014, 0(0) 1-5.*
 61. Stein P.D., Schiinemann H.J., Dalen J.E., Gutterman D. // *Antithrombotic Therapy in Patients With Saphenous Vein and Internal Mammary Artery Bypass Grafts // CHEST 2004; 126: 600-8.*
 62. They-They T.P., Battas O., Slassi I. et al. // *Prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms in stroke. // J Mol Neurosci. 2012 Jan;46(1):210-6.*
 63. Tsangaris I., Tsaknis G., Tsantes A. et al. // *Life-threatening aortic thrombosis in a trauma patient homozygous for factor V Leiden mutation: Case report // Thrombosis Journal 2011, 9:8.*
 64. Tybjaerg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S.E. et al. // *A Common Mutation (G455A) in the β -Fibrinogen Promoter is an Independent Predictor of Plasma Fibrinogen, but not of Ischemic Heart Disease // J. Clin. Invest. 1997. 99:3034-3039.*
 65. Völzke H., Engel J., Kleine V. et al. // *Angiotensin I-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Cardiac Mortality and Morbidity After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // CHEST 2002; 122:31-36.*
 66. Xenophontos S.L., Hadjivassiliou M., Ayrton N. et al. // *Spectrum and prevalence of prothrombotic single nucleotide polymorphism profiles in the Greek Cypriot population. // Int Angiol. 2002 Dec;21(4):322-9.*
 67. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. // *Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls // The Lancet, 2006, 367 (9511), 651 - 658.*
 68. Zito F., Di Castelnuovo A., Amore C. et al. // *Bcl I Polymorphism in the Fibrinogen β -Chain Gene Is Associated With the Risk of Familial Myocardial Infarction by Increasing Plasma Fibrinogen Levels // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997, 17:3489-3494.*