

И.Б. Хлынов – доктор медицинских наук, доцент
О.М. Хромцова - доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

R.I. Khlynova* – Department assistant

I.B. Khlynov – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

O.M. Khromtsova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

khlynova-ri@yandex.ru

УДК 616.127

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА 5G(-675)4G

Владислав Евгеньевич Испавский, Ксения Сергеевна Чухарева, Анастасия Евгеньевна Испавская

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) подвержены повышенному риску тромботических осложнений ввиду гиперактивации тромбоцитарного звена системы гемостаза, степень выраженности которой может зависеть от наличия мутаций гена 5G(-675)4G, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1). **Цель исследования** – оценить клиничко-лабораторные особенности острого коронарного синдрома (ОКС), развившегося на фоне COVID-19 в зависимости от наличия полиморфизма гена 5G(-675)4G. **Материал и методы.** Наблюдательное исследование включало 17 пациентов, соответствующих полу, возрасту и сопутствующей патологии. Пациенты были разделены на две группы: у 8 пациентов был полиморфизм 4G/4G, у 9 пациентов были полиморфизмы 5G/5G и 5G/4G. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «Statistica 13.0». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ протоколом № 9 от 22.10.2021. **Результаты.** Средний объем тромбоцитов (MPV) и ширина распределения тромбоцитов (PDW) были значительно выше у пациентов с полиморфизмом гена 4G/4G. **Выводы.** Не было получено влияния полиморфизма гена 5G(-675)4G на клиническую картину ОКС, развившегося на фоне COVID-19. Большие показатели MPV и PDW у пациентов с полиморфизмом 4G/4G могут указывать на более высокую функциональную активность тромбоцитов.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, полиморфизм гена, ингибитор активатора плазминогена 1.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ACUTE CORONARY SYNDROME DEVELOPED AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19, DEPENDING ON THE PRESENCE OF 5G(-675)4G GENE POLYMORPHISM

Vladislav E. Ispavskii, Ksenia S. Chuhareva, Anastasia E. Ispavskaya

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Patients with COVID-19 are at increased risk of thrombotic complications due to hyperactivation of the platelet link of the hemostasis system, the severity of which may depend on the presence of mutations of the 5G(-675)4G gene encoding plasminogen activator inhibitor 1 (SERPINE1). **The purpose of the study** is to evaluate clinical and laboratory features of acute coronary syndrome developed against the background of COVID-19, depending on the presence of 5G(-675)4G gene polymorphism. **Material and methods.** The observational study included 17 patients corresponding to gender, age and concomitant pathology. The patients were divided into two groups: 8 patients had 4G/4G polymorphism, 9 patients had 5G/5G and 5G/4G polymorphisms. Statistical data processing was carried out using the "Statistica 13.0" package. The study was approved by the Local Ethical Committee of Ural State Medical University by Protocol № 9 dated October 22, 2021. **Results.** Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) were significantly higher in patients with 4G/4G gene polymorphism. **Conclusions.** There was no effect of 5G(-675)4G gene polymorphism on the clinical picture of ACS that developed against the background of COVID-19. Higher MPV and PDW values in patients with 4G/4G polymorphism may indicate higher platelet functional activity.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, gene polymorphism, PAI-1.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) подвержены повышенному риску тромботических осложнений ввиду гиперактивации тромбоцитарного звена системы гемостаза, степень выраженности которой зависит от наличия мутаций гена 5G(-675)4G, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1) [1,2,3].

Цель исследования – оценить клиничко-лабораторные особенности острого коронарного синдрома, развившегося на фоне COVID-19 в зависимости от наличия полиморфизма гена 5G(-675)4G.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдательное исследование включало 17 пациентов, соответствующих полу, возрасту и сопутствующей патологии. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа (Группа 1) пациентов – 8 человек с вариантами гена SERPINE 1 4G/4G. Вторая группа (Группа 2) – 9 человек с генотипом 5G/5G и 5G/4G. Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированные с направительным диагнозом ОКС и сопутствующей НКВИ. Использовались данные медицинских карт

ГАУЗ СО «ЦГКБ 24» г. Екатеринбург за 2022 год. Первичная госпитализация пациентов проводилась с уже развившимся острым коронарным синдромом из других лечебных учреждений.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированные в стационар с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром» и «Новая коронавирусная инфекция», подписанное добровольное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: несовершеннолетние пациенты, пациенты без диагноза «Острый коронарный синдром» и «Новая коронавирусная инфекция», отсутствие добровольного информированного согласия.

Генетическое исследование проводилось на базе медицинской лаборатории Helix. Параметры тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Mindray BC-5150. Агрегацию тромбоцитов оценивали с использованием АДФ, адреналина и коллагена на анализаторе ChronoLog. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «Statistica 13.0» с использованием критериев Манна-Уитни, χ^2 -Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера. Данные представлены как медианы и квартили (25%÷75%). Выбран уровень статистической значимости $p < 0,05$. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения РФ протоколом № 6 от 18.06.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Медиана возраста Группы 1 составила 59 (55÷64) лет, Группы 2 – 58 (51÷65) лет, $p = 0,888$. По индексу полиморбидности Charlson [4] группы не различались: группа 1 – 4 (2÷5) балла, группа 2 – 4 (2÷5) балла, $p = 0,814$.

Таблица 1

Клинические данные при поступлении и проведенная терапия у пациентов с полиморфизмом гена 4G/4G SERPINE1 и полиморфизмами генов 5G/5G и 5G/4G SERPINE1

Параметры	4G/4G SERPINE1 (n=8)	5G/5G и 5G/4G SERPINE1 (n=9)	p
Пол: мужской/женский (число)	6/2	7/2	0,892
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	147 [120÷185]	135 [131÷150]	0,605
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	95 [80÷130]	90 [80÷90]	0,167
Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)	81 [78÷86]	84 [65÷98]	0,888
Частота дыхания (вдохов в минуту)	18 [18÷22]	19 [18÷20]	1,000
SpO2 (%)	96 [93÷97]	97 [96÷98]	0,423
Инфаркт миокарда/Нестабильная стенокардия (число)	6/2	8/1	0,453

Температура тела выше 37,5 °С (число)	4	5	0,818
Слабость (число)	6	8	0,453
Чувство нехватки воздуха (число)	1	2	0,599
Боль в грудной клетке (число)	5	8	0,200
Противовирусная терапия (число)	8	9	1,000
Антиагрегантная терапия (число)	8	9	1,000
Антикоагулянтная терапия (число)	8	9	1,000
Терапия ацетилсалициловой кислотой (число)	8	8	0,331
Терапия тикагрелором (число)	2	2	0,892
Терапия клопидогрелем (число)	5	7	0,490
Двойная антиагрегантная терапия (число)	7	8	0,929
Кислородотерапия (число)	2	3	0,706
Антибиотикотерапия (число)	4	2	0,301
Терапия дексаметазоном (число)	2	1	0,521
Суток госпитализации в стационаре	10,5 [9,0÷22,0]	11,0 [9,0÷14,0]	0,541

Исследуемые группы не отличались по основным клиническим характеристикам, полученной терапии и срокам госпитализации. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

Таблица 2

Лабораторные характеристики у пациентов с генотипом 4G/4G и с генотипами 5G/5G и 5G/4G

Параметр	4G/4G SERPINE1 (n=8)	5G/5G и 5G/4G SERPINE1 (n=9)	p
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,8 [4,2÷5,3]	4,8 [3,4÷5,3]	0,888
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	7,8 [6,6÷8,8]	6,4 [6,0÷6,8]	0,276
Гематокрит (%)	46,2 [38,7÷49,0]	45,3 [31,9÷47,9]	0,605
Тромбоцитрит (%)	0,14 [0,09÷0,16]	0,18 [0,14÷0,23]	0,210
СОЭ (мм/ч)	5,0 [2,0÷21,5]	12,5 [3,5÷21,0]	0,645
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	211 [185÷284]	289 [224÷284]	0,059
Средний объем тромбоцитов (MPV) (фл)	11,4 [10,7÷12,5]	10,3 [10,1÷10,8]	0,035*
Ширина распределения тромбоцитов (PDW) (%)	14,7 [13,0÷16,0]	12,1 [11,0÷12,7]	0,027*
Содержание крупных тромбоцитов (P-LCR) ($\times 10^9/L$)	36,0 [30,1÷41,6]	28,5 [25,9÷32,0]	0,082
Тромбоцитрит (PCT) (%)	0,14 [0,09÷0,16]	0,18 [0,14÷0,23]	0,210
Агрегация с АДФ (%)	45 [20÷64]	47 [31÷57]	0,918
Агрегация с адреналином (%)	30 [19÷39]	47 [22÷56]	0,680

Агрегация с коллагеном (%)	57 [49÷72]	52 [42÷65]	0,407
Высокочувствительный тропонин (нг/мл)	6046 [265÷15036]	843 [26÷1311]	0,605
Д-димер (мкг/мл)	1,62 [1,05÷2,25]	1,08 [0,57÷1,36]	0,370
Лактат (ммоль/л)	1,35 [1,13÷1,72]	1,30 [1,01÷1,59]	0,857
Прокальцитонин (нг/мл)	0,3 [0,3÷0,7]	0,3 [0,3÷6,5]	0,927
С-реактивный белок (мг/л)	8,5 [5,0÷51,0]	12,5 [5,3÷25,9]	1,000
Ферритин (мкг/л)	271 [141÷469]	88 [62÷247]	0,138
Лактатдегидрогеназа (ммоль/л)	677 [537÷1003]	521 [303÷446]	0,138
Креатинин (мкмоль/л)	99,8 [91,3÷143,6]	111,4 [101,6÷121,0]	0,720
Аспаратаминотрансфераза (ед/л)	62,9 [46,1÷144,0]	37,3 [24,8÷74,6]	0,074
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	44,3 [38,6÷63,3]	34,3 [28,8÷54,7]	0,370
Активированное частичное тромбопластиновое время (сек)	28,3 [22,7÷44,5]	26,7 [25,6÷32,1]	0,959
Фибриноген (г/л)	2,5 [2,0÷2,8]	2,9 [2,2÷3,2]	0,535

*Различия между группами 1 и 2 значимы при $p < 0,050$

8 человек с вариантами гена SERPINE 1 4G/4G имеют большие показатели среднего объема тромбоцитов (MPV) и ширины распределения тромбоцитов (PDW), чем вторая группа (8 человек с генотипом 4G/4G). Следует отметить, что содержание крупных тромбоцитов (P-LCR) и высокочувствительный тропонин были значительно выше в Группе 1, но, однако, не достигли достоверной значимости ввиду малой выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ

MPV, PDW и P-LCR как показатели размера тромбоцитов, считаются маркерами реактивности тромбоцитов. Крупные тромбоциты с высоким протромботическим потенциалом более реактивны и продуцируют большее количество протромботических факторов, таких как тромбоксан A₂, P-селектин, ингибитор тканевого плазминогена. Тромбопоэтин и провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и TNF α , регулируют тромбопоэз, а MPV, PDW и P-LCR является отражением как провоспалительных, так и протромботических состояний, что выражается в повышении окислительного стресса, гиперактивации тромбоцитов и последующего эндотелиального апоптоза [5].

Изменения PCT и PDW указывают на изменение размера тромбоцитов. Данные показатели увеличиваются, когда увеличивается разрушение тромбоцитов, и существуют различия в размере вновь образованных молодых незрелых тромбоцитов. Выработка тромбоцитов увеличивается вместе с их

деструкцией, и незрелые тромбоциты поступают в кровоток, способствуя также более выраженной агрегационной активности [6].

Повышение высокочувствительного тропонина может указывать на более значимое миокардиальное повреждение у пациентов с вариантами гена SERPINE 1 4G/4G, однако, для понимания влияния полиморфизма гена на течение ОКС и COVID-19 необходимо проведение большего количества репрезентативных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Не было получено влияния полиморфизма гена 5G(-675)4G на клиническую картину ОКС, развившегося на фоне COVID-19.

2. Большие показатели MPV и PDW у пациентов с полиморфизмом 4G/4G могут указывать на более высокую функциональную активность тромбоцитов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in blacks, Hispanics, and non-Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A. Festa, R. D'Agostino, S. Rich [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107, № 19. - P. 2422–2427.

2. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up / A. Tajbakhsh, S.M. Gheibi Hayat, H. Taghizadeh [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 345-357.

3. Острое поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.И. Цветков [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 98-104.

4. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. McKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.

5. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S.G. Chu, R.C. Becker, P.B. Berger [et al.] // *Journal of thrombosis Haemostasis*. - 2010. – Vol. 8, № 3. - P. 148-156.

6. Which hematological markers have predictive value as early indicators of severe COVID-19 cases in the emergency department? / I. San, E. Gemcioglu, M. Davutoglu [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences*. - 2021. - Vol. 51, № 6. – P. 2810-2821.

Сведения об авторах

В.Е. Испавский* – аспирант

К.С. Чухарева – аспирант

А.Е. Испавская – студент

Information about the authors

V.E. Ispavskii* – Postgraduate student

K.S. Chuhareva – Postgraduate student

A.E. Ispavskaya – Student

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ispavsky@yandex.ru