

Ģenētiskie riska faktori pacientiem ar vēnu slimībām

Irina Kajuna, Vita Rovīte¹, Liene Ņikitina-Zaķe¹, Jānis Kloviņš¹,
Anna Mihailova², Helēna Mikažāne³, Valda Staņēviča³

Baltijas Vēnu klīnika, Latvija

¹ Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs, Latvija

² Orto klīnika, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Ievads. Eiropā veiktie epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka hroniska vēnu mazspēja (HVM) ar virspusējo vēnu mazspēju (VVM) populācijā ir sastopama 46% sieviešu un 40% vīriešu [Evans, et al., 1999; Rabe, et al., 2003; Carpentier, et al., 2004], no kuriem 1% attīstās trofiskas čūlas [Dale, et al., 1983]. Dziļo vēnu trombožu (DVT) epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka Eiropā incidence ir 160 / 100 000 iedzīvotāju, bet tāda fatāla komplikācija kā plaušu embolija – 60 / 100 000 iedzīvotāju [Krieviņš, et al., 2012]. Pēc literatūras datiem ir ģenētiska predispozīcija saslimst ar HVM un DVT un ir atrastas *F5*, *F2*, *SELE*, *SERPINC1*, *FGG*, *CYP4V2*, *F11*, *GP6* gēnu *SNP* (single nucleotide polymorphism) [Li, et al., 2009; El-Galaly, et al., 2012].

Darba mērķis. Izpētīt *F5*, *F2*, *SELE*, *SERPINC1*, *FGG*, *CYP4V2*, *F11*, *GP6* gēnu *SNP* pacientiem ar HVM, DVT.

Materiāls un metodes. Analizēti 70 pacientu (39 ar HVM, 31 ar DVT) dati un genotipēšanai izvēlēti astoņi gēnu varianti (*F5*, *F2*, *SELE*, *SERPINC1*, *FGG*, *CYP4V2*, *F11*, *GP6*). DNS no ievāktajiem pacientu asins paraugiem izolēts, izmantojot fenola / hloroforma ekstrakcijas metodi. DNS atšķaidīts PCR platēs ar gala tilpumu 28 ng katrā bedrītē. Genotipēšanai izmantotas *Applied Biosystems TaqMan SNP* genotipēšanas zondes (C_11975332_10 priekš rs5361, C_11503414_10 priekš rs2066865, C_16180170_20 priekš rs2227589, C_8717873_10 priekš rs1613662, C_25990131_20 priekš rs13146272, C_3230038_10 priekš rs2289252, C_11975250_10 priekš rs6025, C_8726802_20 priekš rs1799963) pēc ražotāja protokola. Kontrolgrupā izvēlēti 235 indivīdi (110 vīrieši un 125 sievietes, vidējais vecums – 53,1 ± 14,1 gadi, ķermeņa masas indekss – 28,12 ± 4,96) no Latvijas iedzīvotāju genoma datubāzes. Kontrolgrupā netika iekļauti indivīdi ar diagnozēm I11-I99 (atbilstoši ICD10). Statistiskā analīze veikta datorprogrammā *Plink 1.07*. Novirzes no Hārdija-Veinberga vienādojuma aprēķinātas ar *Plink* programmā iekļauto algoritmu. Loģistiskās regresijas analizē lietots aditīvais pārmantojamības modelis, kas koriģēts pēc dzimuma, vecuma un ķermeņa masas indeksa. Visi genotipētie polimorfismi atbilda Hārdija-Veinberga vienādojumam, un pirmreizējās *SNP* genotipēšanas efektivitāte bija > 98,8%.

Rezultāti. No 70 pacientiem HVM biežāk bija sievietēm – 33 (85%) gadījumos, vīriešiem – 6 (15%) gadījumos, vecums – 50 ± 16 gadi. DVT – 17 (57%) sievietes un 14 (45%) vīrieši, vecums 59 ± 16 gadi. BMI bija augstāks kontrolgrupas un DVT grupas pacientiem. Analizējot gēnu *SNP*, netika atrasta statistiski būtiska saistība ar HVM. Būtiska saistība tika konstatēta rs6025 *F5* gēna polimorfismam ar DVT ($p = 0,023$), un būtiskums saglabājās arī pēc permutāciju testa ($p = 0,036$) un Bonferroni korekcijas ($p = 0,049$). Analizējot atsevišķi pacientus ar trofiskajām čūlām (9 pacienti), statistiski būtisku saistību uzrādīja rs2289252 *F11* ($p = 0,071$), tomēr mazā paraugu skaita dēļ šī asociācija zaudēja būtiskumu pēc permutācijas un Bonferroni testa. Salīdzinot alēļu frekvences pacientu grupās un kontrolgrupā, bija vērojama tendence, ka biežāk analizētās *F2*, *FGG*, *F11* un *GP6* gēnu alēles sastopamas DVT gadījumos, savukārt HVM pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupu, biežāk bija sastopamas gēnu *F5*, *CYP4V2*, *F11* un *GP6* alēles, tomēr šīs tendences nebija statistiski būtiskas.

Secinājumi.

1. HVM biežāk attīstās sievietēm.
2. Pacientiem ar DVT statistiski būtiska saistība tika konstatēta ar rs6025 *F5* gēna polimorfismu.
3. Lai iegūtu būtiskākus datus, pētījumā jāpalielina analizējamo pacientu skaits un jāpaplašina ģenētiskie pētījumi ar citiem būtiskiem slimības parametriem: antifosfolipīdu antivielām, recidīviem.