

АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА MTHFR И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

У.В. Харламова, О.Е. Ильичева

Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии
Челябинская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия, 454092

Выявлена статистически достоверная ассоциация между носительством T-аллеля гена MTHFR и развитием концентрической гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: гемодиализ, гипертрофия левого желудочка, полиморфизм гена MTHFR.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым предиктором летальности больных, получающих заместительную почечную терапию [1]. Выявление генетических факторов, задействованных в процессе ремоделирования миокарда, позволяет по-новому взглянуть на понимание патогенетических процессов. Одним из наиболее изучаемых генов-кандидатов сердечно-сосудистой патологии является ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Цель. Определение роли аллельных вариантов гена MTHFR в развитии структурных перестроек миокарда у больных, получающих терапию программным гемодиализом.

Материалы и методы. Обследовано 58 пациентов, находящихся на гемодиализе. Причинами ХБП были: хронических гломерулонефрит — у 25 (43%), хронический пиелонефрит — 21 (36%), поликистоз — у 4 (7%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит — 5 (9%) больных, прочие причины — у 3 (5%) пациентов. Гемодиализ проводили на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F 8 и F 10 HPS. Эхокардиография выполнена на аппарате «HP Sonos 100 CF» с использованием датчика 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях. ГЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) 125 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более у женщин. Относительную толщину стенки (ОТС) рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \cdot \text{ЗСЛЖ/КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $\text{ОТС} < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ; концентрическое ремоделирование (КР) диагностировали при $\text{ОТС} > 0,45$ и нормальном ИММЛЖ; концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ — при $\text{ОТС} > 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ; эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) — при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ. Молекулярно-генетическое выявление точечных мутаций гена MTHFR проводили методом полимеразно-цепной реакции с аллель-специфичными праймерами.

Результаты исследования представлены как $M \pm SD$, так и границами доверительного интервала (ДИ) с уровнем доверительной вероятности 95%. Для проверки независимости качественных показателей применялся критерий χ -квадрат по Пирсону. Рассчитывался относительный риск (ОР). Различия для количественных данных оценивались с помощью U -критерия Манна—Уитни. С целью выяв-

ления связи ГЛЖ и носительства аллельных вариантов гена MTHFR использовали метод пошаговой логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. У 22 пациентов (38%) обнаружено носительство Т-аллеля гена MTHFR (СТ (18 обследуемых) и ТТ (4 обследуемых) генотипы). У 36 больных выявлен СС генотип. Достоверных различий по возрасту ($50,3 \pm 13,5$ и $49,6 \pm 8,3$ лет, $p = 0,53$), длительности диализа ($50,1 \pm 42,67$ и $74,1 \pm 64,8$ мес., $p = 0,14$), полу, м/ж (19 (52,8%)/17 (47,2%) и 13 (59%)/9 (41%), $p = 0,6$) у носителей Т-аллеля гена MTHFR и без такового не выявлено. Нормальная эхокардиографическая картина отмечена у 2 больных с СС генотипом. КР выявлено у 4 пациентов с СС генотипом. Среди носителей Т-аллеля нормальной геометрии признаков КР не выявлено. Частота ЭГ в группах с носительством Т-аллеля и без такового достоверно не различалась (7 (32%) и 16 (44%), $p = 0,5$; OR = 0,58; 95% ДИ [0,23; 1,56]). Отмечено достоверное преобладание КГ ЛЖ среди носителей Т аллеля (15 (68%) и 14 (39%), $p = 0,03$). Носительство генотипов СТ и ТТ увеличило риск развития КГ ЛЖ в 3,37 раза по сравнению с гомозиготами СС (OR = 3,37; 95% ДИ [1,07; 10,58]). В ходе пошагового логистического регрессионного анализа выявлена статистически достоверная ассоциация между носительством Т-аллеля гена MTHFR и КГ ЛЖ ($\chi^2 4,77$, $p = 0,02$, OR 3,37 95% ДИ [1,07; 10,58]). Итоговое уравнение пошагового логистического регрессионного анализа: $\text{КГЛЖ} = \exp(0,451987 + (1,21413) \cdot \text{Т}) / (1 + \exp(0,451987 + (1,21413) \cdot \text{Т}))$.

Обсуждение. Выявленное преобладание ГК ЛЖ у носителей СТ и ТТ генотипов может отражать опосредованное влияние гипергомоцистеинового состояния на развитие ГЛЖ, поскольку выявлена ассоциация гипергомоцистеинемии и наличия в генотипе Т-аллеля. Подтверждением этому могут служить работы, раскрывающие механизм пролиферации гладкомышечных клеток в ответ на действие свободного гомоцистеина в сыворотке крови. В частности, показано, что гомоцистеиновые остатки индуцируют экспрессию мРНК циклинов D1 и A (ключевых ферментов, участвующих в регуляции клеточного цикла) и факторов роста соединительной ткани CTGF [2]. В прогрессировании структурных изменений в сердечно-сосудистой системе принимает участие большое количество белковых субстанций в виде гормонов, факторов роста, транскрипций и т.д., уровень каждого из которых генетически детерминирован [3]. Согласно теории синтропии многие сердечно-сосудистые заболевания формируются в онтогенезе либо параллельно, либо последовательно и патогенетически связаны между собой. С позиции существования синтропных генов не случайно одни и те же гены исследуются при широком круге патологических состояний. В основе сочетанности патологий может лежать феномен плейотропии генов [4]. В связи с этим для понимания генетических основ ремоделирования целесообразен поиск и изучение синтропных генов.

Выводы. 1. Отмечено достоверное преобладание концентрической гипертрофии левого желудочка среди носителей Т-аллеля гена MTHFR, находящихся на гемодиализе. 2. Выявлена статистически достоверная ассоциация между носительством Т-аллеля гена MTHFR и развитием концентрической гипертрофии.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 году (Отчет по данным Российского регистра) // Нефрология и диализ. — 2004. — № 1. — С. 4—42.
- [2] Majunath G., Tighionart H., Ibrahim H. et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 41. — P. 47—55.
- [3] Crawford D.C., Carlston Ch.S., Rieder M.J. et al Haplotype diversity across 100 candidate genes for inflammation, lipid metabolism, and blood pressure regulation in two populations // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — V. 74. — P. 610—622.
- [4] Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10. — № 3. — С. 479—491.

ALLELE'S VARIANTS OF GENE MTHFR AND REMODELLING THE MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE AT PATIENTS ON THE HEMODIALYSIS

U.V. Kharlamova, O.E. Ilyicheva

Department of internal diseases and field therapy
The Chelyabinsk state medical academy
of Federal agency on public health services and social development
Vorovsky's str., 64, Chelyabinsk, Russia, 454092

The article shows the statistically authentic association between T allele gene MTHFR and development of a concentric hypertrophy left ventricular in patients on the hemodialysis.

Key words: hemodialysis, hypertrophy of left ventricle, polymorphism of gene MTHFR.