

Циркулирующие биомаркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса – носителей мутации H63D гена гемохроматоза

Дешко М.С., Бубешко Д.А., Снежицкий В.А., Дешко Т.А., Горчакова О.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Введение

Фиброз миокарда является патогенетическим механизмом структурного ремоделирования у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ), сочетание которых представляет один из распространенных клинических сценариев.

Белок HFE (регулятор гомеостатического железа) связывается рецепторами трансферрина, ограничивая их взаимодействие с трансферрином, насыщенным железом, ограничивая таким образом абсорбцию железа в кишечнике. Мутации гена HFE ассоциированы с увеличением всасывания железа и развитием в некоторых случаях наследственного гемохроматоза (НГХ).

Полиморфный маркер His63Asp (H63D или C187G), где аллель С кодирует гистидин, аллель G – аспарагиновую кислоту, не приводит к развитию клинических проявлений гемохроматоза, однако может сопровождаться перегрузкой железом и нарушением систолической и/или диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Цель

установить наличие различий уровня биомаркеров фиброза миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ФП и ХСН с сохраненной ФВ в зависимости от генотипов полиморфного маркера His63Asp гена HFE.

Материал и методы

Обследованы 262 пациента, возраст 63 (55-68) лет, 99 (37,8%) женщины. 145 (55,3%) пациентов имели пароксизмальную ФП; 63 (24%) – персистирующую ФП и 54 (20,6%) – постоянную форму аритмии.

Выделяли геномную ДНК из лейкоцитов крови с последующим анализом полиморфизма H63D гена HFE посредством полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Методом ИФА определяли уровень следующих биомаркеров фиброза миокарда: галектина 3, интерлейкин-1 рецептор-подобного белка 1 (ST2), свободной активной формы трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), аминотерминального пропептида проколлагена III типа (P3NP), матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) в крови.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнивали группы тестами Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии университета.

Результаты

Результаты генотипирования пациентов по полиморфизму H63D гена HFE представлены на рисунках 1 и 2. Пациенты с разными формами ФП не различались между собой по частоте генотипов и частоте аллелей полиморфного маркера H63D гена HFE.

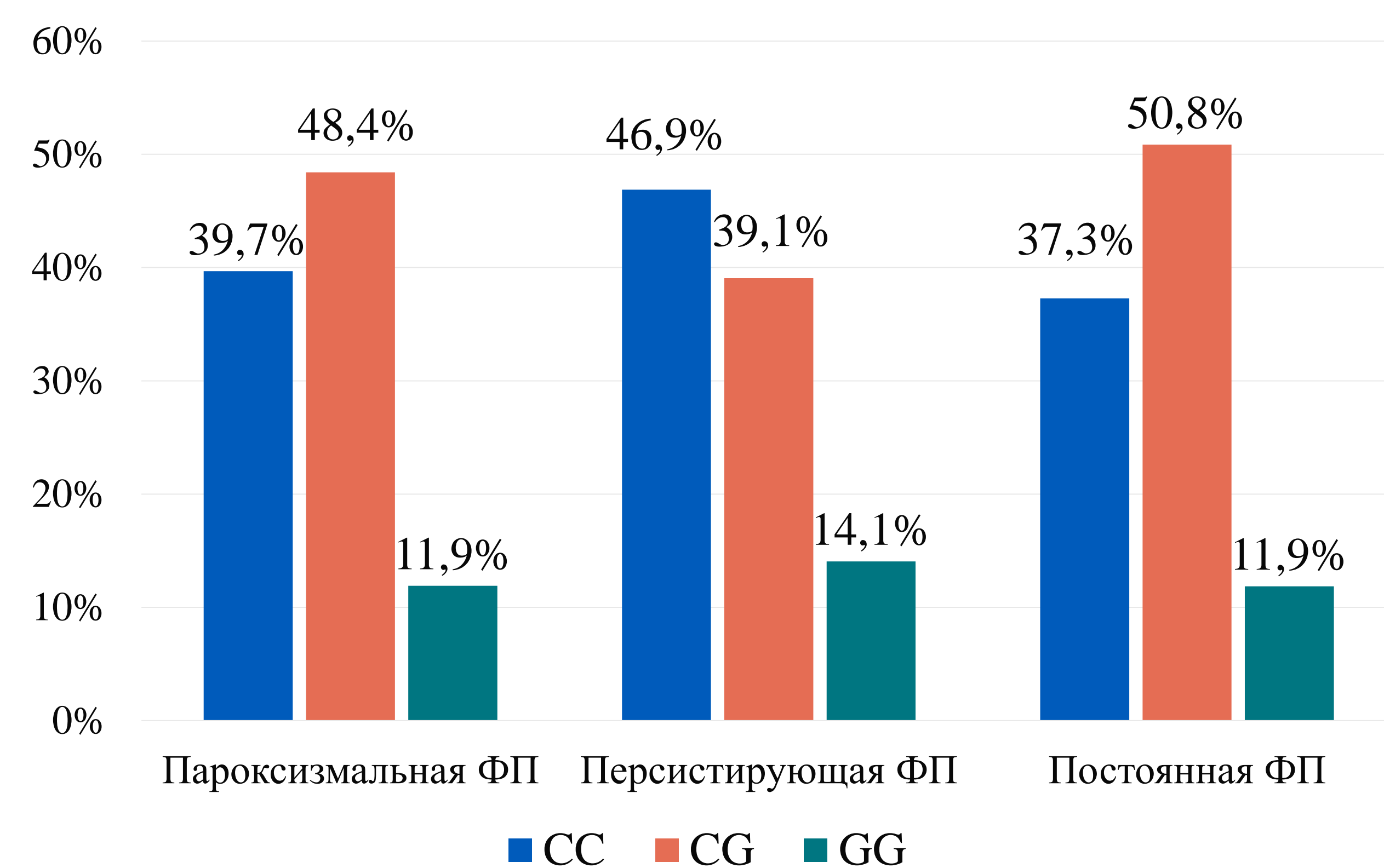


Рисунок 1 - Частота генотипов полиморфного варианта H63D гена HFE

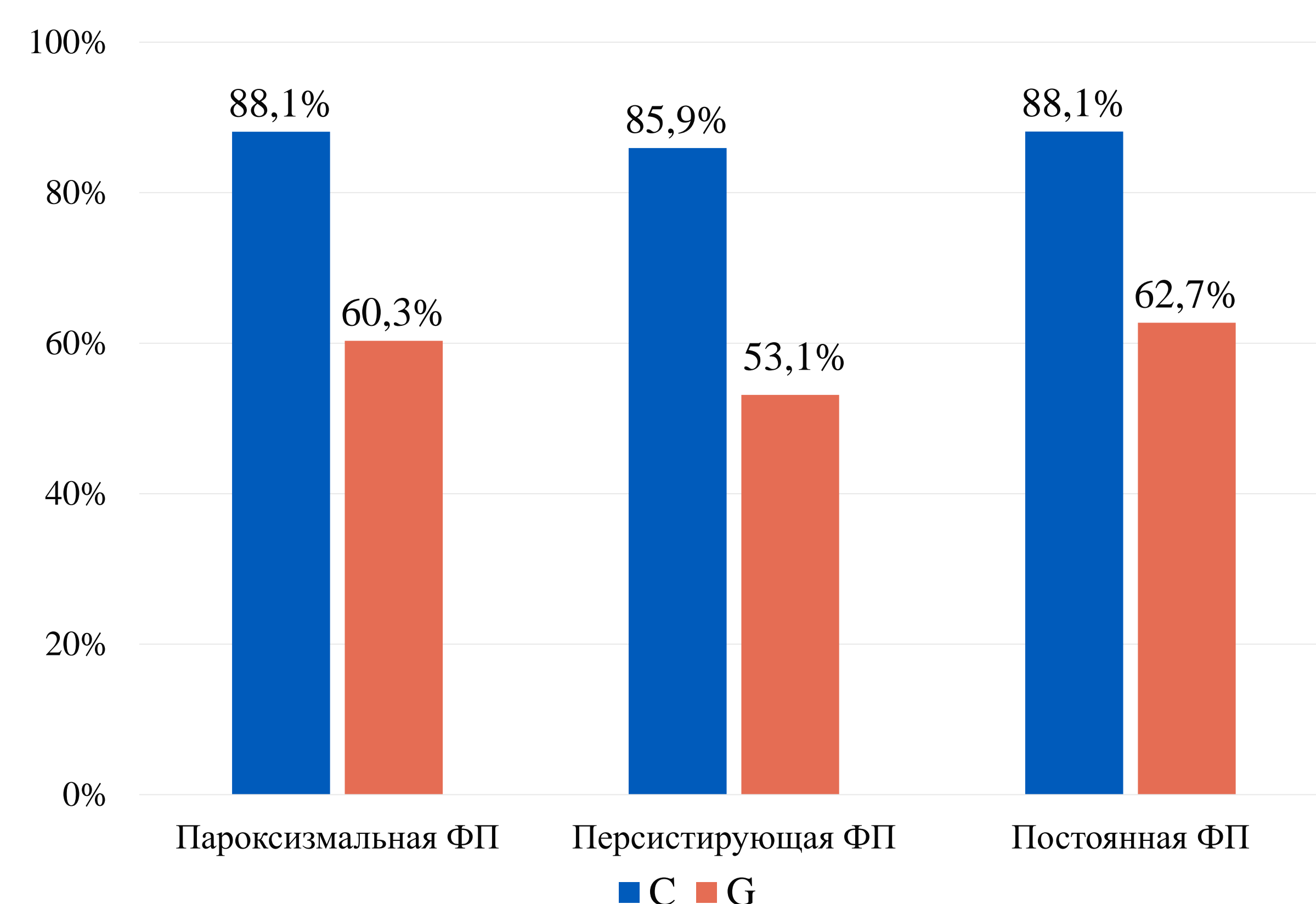


Рисунок 2 - Частота аллелей полиморфного варианта H63D гена HFE

У пациентов с генотипом GG уровень MMP-9 был значимо выше, чем при гомозиготном варианте CC и гетерозиготном варианте (рисунок 3). Наоборот, уровень TIMP-1 был наиболее высоким у пациентов с генотипом CC по сравнению с генотипами CG и GG (рисунок 4). Различия по уровню других биомаркеров отсутствовали.

Результаты

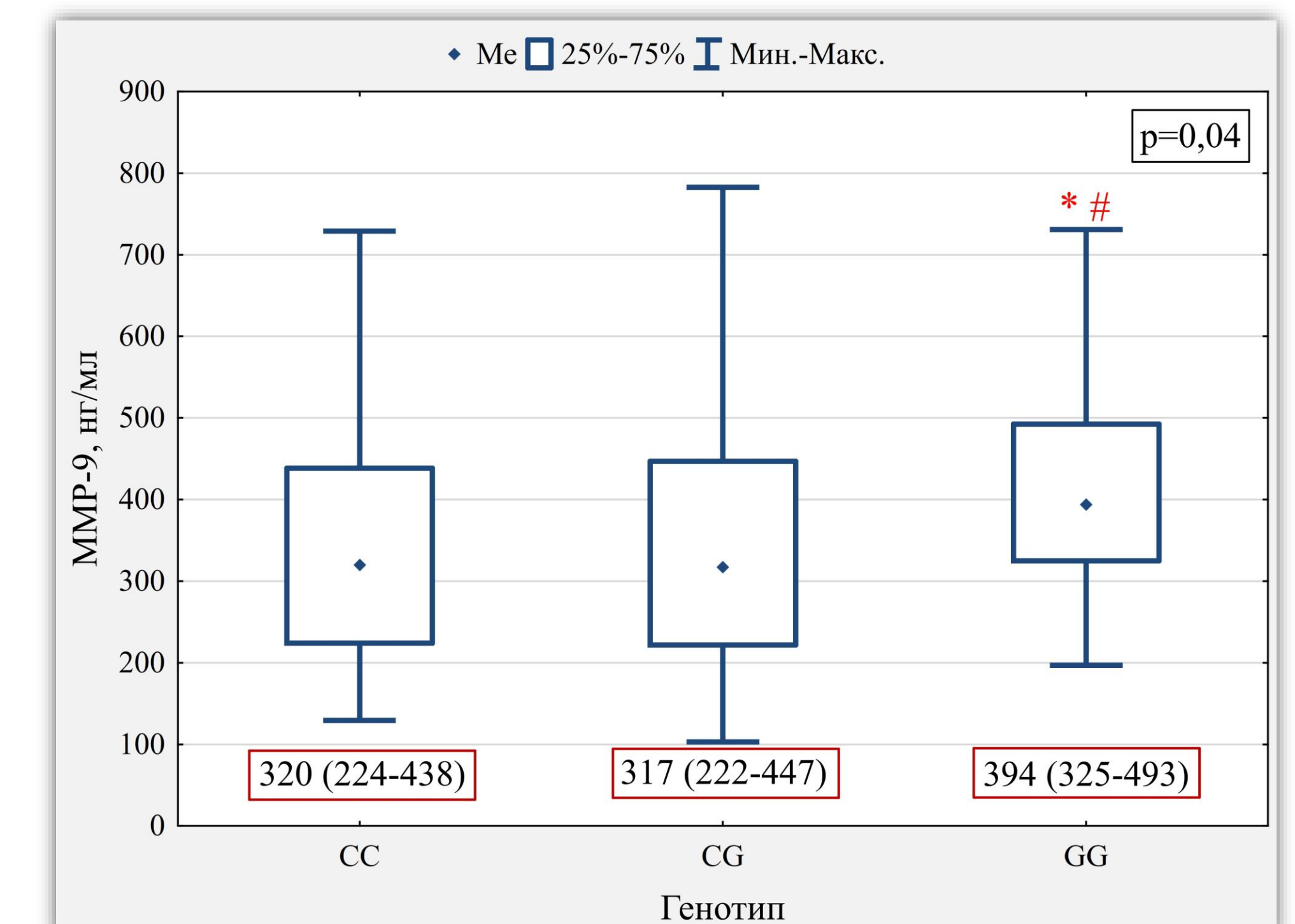


Рисунок 3 - Уровень MMP-9 в зависимости от полиморфного варианта H63D гена HFE

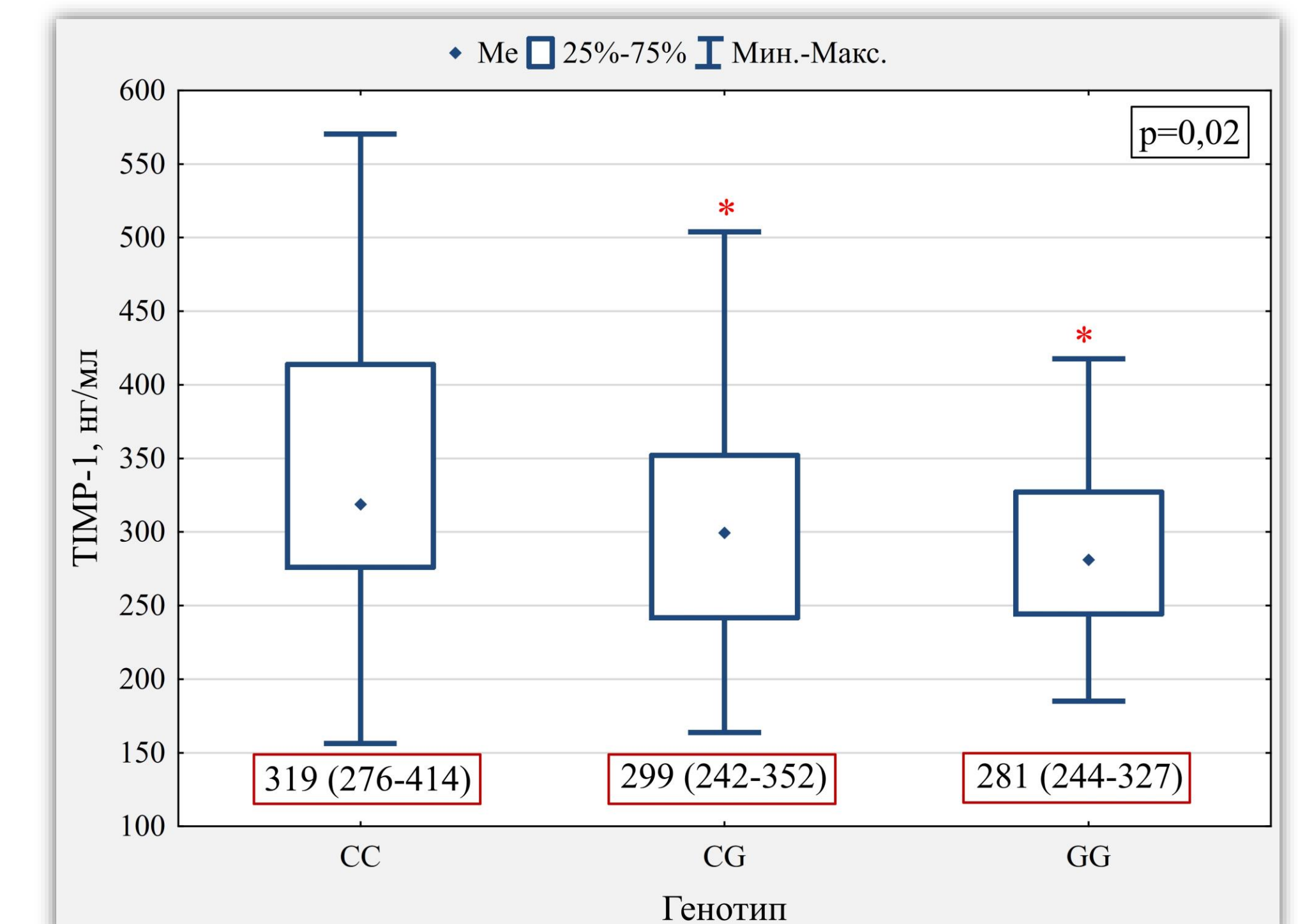


Рисунок 4 - Уровень TIMP-1 в зависимости от полиморфного варианта H63D гена HFE

Выводы

У пациентов с ФП и ХСН с сохраненной ФВ гомозигота GG гена HFE ассоциирована с увеличением MMP-9 и снижением TIMP-1 независимо от формы аритмии.

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований