

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.126.52

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13042>

ISSN – 2073-8137

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАЛЬЦИНИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. В. Щеглова¹, М. Х. Байкулова², А. И. Лайпанова¹, З. Х. Чотчаева¹,
А. В. Ягода¹, О. И. Боева¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь, Россия

THE GENETIC BACKGROUND OF CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE: RETROSPECTIVE STUDY

Shcheglova E. V.¹, Baikulova M. Kh.², Laipanova A. I.¹, Chotchaeva Z. Kh.¹,
Yagoda A. V.¹, Boeva O. I.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² Regional Clinical Center of Cardiology, Stavropol, Russia

Обследованы 108 пациентов с кальцинозом трехстворчатого аортального клапана (средний возраст 72,5±7,5 года, 48,5 % – мужчины). Группу контроля составили 92 пациента с интактным аортальным клапаном, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и профилю сердечно-сосудистой патологии. Диагноз кальцинирующей болезни аортального клапана верифицировали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и эхокардиографии. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции. Определяли генетические полиморфизмы: Leu28Pro аполипопротеина E, Gln192Arg параоксоназы 1, 8202 A>G матриксной металлопротеиназы типа 9, 536 C>T тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ типа 1, 138T>C и 7G>A (rs1800801) матриксного GLA-протеина, 66T>G остеопонтина и Tagl C>T рецептора витамина D. Установлено, что аллели 66G гена остеопонтина, 7A гена матриксного GLA-протеина и Tagl T гена рецептора витамина D более распространены у пациентов с КБАК и могут считаться ассоциированными с данным заболеванием. Присутствие в генотипе аллели 66G гена остеопонтина и аллели 8202G гена матриксной металлопротеиназы типа 9 указывает на риск развития аортального стеноза при уже имеющемся клапанном кальцинозе. Представленные данные открывают перспективу разработки новых подходов к ранней диагностике и профилактике кальцинирующей болезни аортального клапана.

Ключевые слова: кальцинирующая болезнь аортального клапана, аортальный стеноз, генетический полиморфизм, остеопонтин, MGP-протеин, рецептор витамина D, металлопротеиназа

We examined 108 patients with tricuspid aortic valve (AV) calcification (48.5 % males, mean age 72.5±7.5 years). Control group consisted of 92 patients with intact AV and comparable with the main group by sex, age and profile of cardiovascular disease. Diagnosis of calcific aortic valve disease was verified through multislice spiral computed tomography and echocardiography. Genotyping was carried out by polymerase chain reaction. Genetic polymorphisms were determined: Leu28Pro of the apolipoprotein E gene, Gln192Arg of the paraoxonase 1 gene, 8202A>G of matrix metalloproteinase type 9 gene, 536C>T of the tissue inhibitor of the matrix metalloproteinases type 1 gene, 138T>C and 7G>A of the matrix GLA-protein gene, 66T>G of the osteopontin gene and TaglC>T of the vitamin D receptor gene of apoE. It is established that the alleles 66G of osteopontin gene, 7A of matrix GLA-protein gene, as well as Tagl T of vitamin D receptor gene are more common in patients with CAVD and showed association with this disease. The presence of the osteopontin gene and the 8202G allele of the 9 type matrix metalloproteinase gene in the genotype of the 66G allele indicates a risk of aortic stenosis with an already available valvular calcification. The data presented open the new approaches to the early diagnosis and prevention of calcific aortic valve disease in the clinical practice and serve as a basis for future research.

Keywords: calcific aortic valve disease, aortic stenosis, genetic polymorphism, osteopontin, matrix Gla-protein, vitamin D receptor, metalloproteinase

Для цитирования: Щеглова Е. В., Байкулова М. Х., Лайпанова А. И., Чотчаева З. Х., Ягода А. В., Боева О. И. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАЛЬЦИНИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):330-334. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13042>

For citation: Shcheglova E. V., Baikulova M. Kh., Laipanova A. I., Chotchaeva Z. Kh., Yagoda A. V., Boeva O. I. THE GENETIC BACKGROUND OF CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE: RETROSPECTIVE STUDY. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):330-334. (In Russ.). DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13042>

АК – аортальный клапан
ДИ – доверительный интервал
КБАК – кальцинирующая болезнь аортального клапана
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
АpoE – аполипопротеин E
MGP – матриксный GLA-протеин

MMP9 – матриксная металлопротеиназа типа 9
SPP1 – секреторный фосфопротеин 1 (остеопонтин)
PON1 – параоксоназа 1
TIMP1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ типа 1
VDR – рецептор витамина D

В настоящее время в мире наблюдается устойчивая тенденция к старению населения. В связи с этим одной из важных задач медицины становится продление возраста «активной старости», когда психическое и физическое здоровье пожилого человека позволяет ему вести полноценную жизнь. Наиболее распространенной клапанной патологией у лиц старшего возраста является кальцинирующая болезнь аортального клапана (КБАК), или сенильный аортальный стеноз. По различным оценкам, частота КБАК колеблется от 40 до 70 %. Больные с КБАК имеют повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно если клапанный стеноз возникает на фоне ишемической болезни сердца [1]. На протяжении многих лет клапанный кальциноз считался необратимо прогрессирующим дегенеративным заболеванием, но молекулярные исследования выявили его патогенетическое разнообразие с большим количеством потенциальных терапевтических мишеней. Кальцификация аортального клапана – это активный клеточный процесс, в который вовлечены сигнальные молекулы, ответственные за воспаление, ремоделирование и кальцификацию сосудистой стенки, депонирование в ней атерогенных липопротеинов, активацию ренин-ангиотензиновой системы. Генетические факторы могут способствовать возникновению КБАК, что подтверждается семейными случаями кальцификации сердечных клапанов [2]. Однако характер генетических нарушений, предрасполагающих к заболеванию, как и степень влияния генетического полиморфизма в настоящее время не установлены. Возможно, пусковым звеном КБАК являются точечные мутации генов белков, задействованных в патогенезе.

Нами проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», направленное на выявление ассоциаций отдельных генетических полиморфизмов с кальцинирующей болезнью аортального клапана.

Материал и методы. Исследуемая популяция состояла из 108 пациентов в возрасте старше 65 лет с кальцинозом трехстворчатого аортального клапана. Средний возраст больных КБАК составил $72,5 \pm 7,5$ года. Клапанный кальциноз верифицировали посредством мультиспиральной компьютерной томографии. Исследование проводили на 160-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion Prime «Toshiba». Диагноз аортального стеноза устанавливали с помощью трансторакальной эхокардиографии в соответствии с действующими международными рекомендациями. Критериями исключения являлись врожденные аномалии аортального клапана и/или хирургическая коррекция пороков в анамнезе, хроническая ревматическая болезнь сердца, подклапанный или надклапанный стеноз аорты, хроническая почечная недостаточность, заболевания паращитовидных желез, онкологическая патология. В качестве группы сравнения обследованы 92 пациента без признаков поражения аортального клапана, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, распространенности и клиническим

особенностям сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, получаемой медикаментозной терапией. Все участники исследования подверглись стандартному клинико-лабораторному и инструментальному кардиологическому обследованию.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Показатель	Больные КБАК (n=108)	Контроль (n=92)	p
Возраст (M±σ), лет	72,5±7,5	70,1±5,9	0,1
Мужчины, n (%)	49 (45 %)	52 (56 %)	0,55
ИМТ (M±σ), кг/м ²	29,6±4,5	29,1±3,7	0,11
Курильщики, n (%)	31 (28 %)	27 (29 %)	0,91
Общий холестерин >5,2 ммоль/л, n (%)	68 (63 %)	56 (61 %)	0,87
Артериальная гипертензия, n (%)	105 (95 %)	84 (87,5)	0,23
Стенокардия напряжения, n (%)	90 (82 %)	74 (80 %)	0,84
Сахарный диабет, n (%)	14 (13 %)	12 (13 %)	0,80

У 32,4 % больных основной группы отсутствовали признаки стенозирования аортального клапана, у 44,1 % отмечался незначительный, у 7,4 % – умеренный, у 16,2 % – выраженный аортальный стеноз.

Генотипирование проводили методом ПЦР. Субстратом служила лейкоцитарная ДНК. Определяли генетические полиморфизмы Leu28Pro (rs80357266) гена аполипопротеина E (apoE), Gln192Arg (rs662) гена параоксоназы 1 (PON1), 8202 A>G (rs1169732) гена матриксной металлопротеиназы типа 9 (MMP9), 536 C>T (rs11551797) гена тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ типа 1 (TIMP1), 66T>G (rs28357094) гена секреторного фосфопротеина (остеопонтина) (SPP1), 138T>C (rs1800802) и 7G>A (rs1800801) гена матриксного GLA-протеина (MGP) и Tag1 C>T (rs 731236) гена рецептора витамина D (VDR) (табл. 2). Использовали соответствующие наборы реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия). Распределение частот аллелей и генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга.

Таблица 2

Характеристика генетических маркеров

Название гена	Хромосома	Аллельный полиморфизм	Номер rs	Минорный аллель
ApoE	17	3100T>C (Leu28Pro)	rs769452	C
PON1	7	672 A>G (Gln192Arg)	rs662	A
MMP9	12	8202 G>A	rs11697325	G
TIMP1	X	666 C>T	rs11551797	T
MGP	12	138T>C	rs1800802	C
MGP	12	7G>A	rs1800801	A
SPP1	4	66T>G	rs28357094	G
VDR	12	Tag1 C>T	rs731236	C

Статистический анализ выполняли при помощи IBM SPSS Statistics 21 for Windows (IBM SPSS Inc., USA). Для оценки характера распределения количественных признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении признаки представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), межгрупповые различия оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с вычислением критерия Фишера. В случае ненормального распределения данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q1-Q3)$), различия между группами анализировали при помощи U-критерия Манна – Уитни. Вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена r . При сравнении долей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки предикторной роли признака вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение частот генотипов и аллелей всех изученных генов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Поскольку количество гомозиготных носителей минорной аллели некоторых генов (*apoE*, *VDR*) было крайне мало, гомо- и гетерозиготных носителей минорных аллелей при анализе объединяли в одну группу. Учитывая то, что ген *TIMP1* локализуется в X-хромосоме, анализ его аллелей проводился с учетом гендерной принадлежности. Распространенность аллелей генов *apoE*, *PON1*, *MMP9*, *TIMP1* и полиморфизма *138T>C* гена *MGP* между группами обследованных не различалась. У больных с аортальным кальцинозом достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались аллели 66G гена *SPP1* (45 против 21, ОШ 2,82 (ДИ 1,51; 5,25, $p < 0,01$), 7A гена *MGP* (52 против 35, ОШ 1,81 (ДИ 1,03; 3,2, $p < 0,05$), *TagI C* гена *VDR* (33 против 15, ОШ 2,58; (ДИ 1,3; 5,15, $p < 0,01$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота носительства минорной аллели среди больных КБАК и в контрольной группе

Полиморфизм	Количество носителей минорной аллели		ОШ (95 % ДИ)	p	
	Больные КБАК (n=108)	Контроль (n=92)			
<i>apoE</i> rs769452	8	4	1,76 (0,51; 6,05)	0,54	
<i>PON1</i> rs662	43	44	0,72 (0,41; 1,27)	0,31	
<i>MMP9</i> rs208278	73	56	1,34 (0,75; 2,4)	0,41	
<i>TIMP1</i> rs11551797	Мужчины	5	2	2,84 (0,52; 15,4)	0,38
	Женщины	14	12	0,73 (0,29; 1,79)	0,64
<i>MGP</i> rs1800802	38	40	0,71 (0,4; 1,25)	0,29	
<i>MGP</i> rs1800801	52	31	1,92 (1,08; 3,42)	0,03	
<i>SPP1</i> rs28357094	45	21	2,41 (1,3; 4,49)	0,001	
<i>VDR</i> rs731236	33	15	2,68 (1,32; 5,43)	0,009	

Были выделены подгруппы пациентов с кальцинированным аортальным стенозом (68 человек) и с

кальцинозом аортального клапана без стенозирования (34 человека). При наличии аортального порока достоверно чаще встречалась аллель 66G гена *SPP1* (48 против 17, ОШ 2,4, (ДИ 1,02; 5,62, $p < 0,01$), а также аллель 8202G гена *MMP9* (53 против 15, ОШ 4,48, (ДИ 1,84; 10,87, $p < 0,01$).

Проблема генетической предрасположенности к КБАК в последнее время активно изучается. На основании результатов нескольких десятков исследований выделены генетические полиморфизмы с высокой, умеренной и низкой степенью доказанности влияния на риск развития кальциноза АК [3]. Из рассматриваемых генетических маркеров в метаанализе участвовал лишь полиморфизм rs662 гена *SPP1*, который был отнесен к группе с умеренной ассоциативной связью с КБАК, что не нашло подтверждения в нашем исследовании. Нами выявлена ассоциация аллелей 66G гена *SPP1*, 7A гена *MGP* и *TagI T* гена *VDR* с кальцинозом аортального клапана. Белковые продукты всех указанных генов прямо или косвенно связаны с кальциевым метаболизмом и процессами кальцификации, и, как показано в ряде исследований, при КБАК наблюдаются изменения их плазменного и тканевого содержания [4].

Важнейшим регулятором фосфорно-кальциевого обмена считается витамин D. Низкий уровень витамина D ассоциирован с риском развития инфекционных, сердечно-сосудистых, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных и неопластических заболеваний [5, 6, 7]. Большинство метаболических эффектов витамина D реализуется через его взаимодействие с рецептором витамина D (*VDR*). Ген *VDR* содержит несколько генетических полиморфизмов, роль которых заключается в изменении длины фрагментов, получаемых в результате рестрикционного расщепления молекулы ДНК энзимами (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*). Одним из таких полиморфных маркеров является *TagI*. Данный полиморфизм не влияет на структуру рецептора витамина D, но способен изменять уровень его экспрессии. Полиморфизм *TagI*, по некоторым данным, ассоциирован с риском развития уролитиаза, остеоартроза, болезни Крона, сахарного диабета 2 типа, опухолевых заболеваний. Однако имеются и противоположные результаты, указывающие на отсутствие такой связи [8]. В 2001 году J. R. Orllepp с соавторами при обследовании 100 пациентов с аортальным стенозом и 100 здоровых добровольцев обнаружили достоверную взаимосвязь между аллельным вариантом *V/b* полиморфизма *BsmI* гена *VDR* и КБАК [9]. В нашей работе выявлена схожая закономерность по отношению к *TagI*: минорная аллель данного гена значимо чаще встречается у больных аортальным клапанным кальцинозом. Мы считаем подобное сходство не случайным. Локусы *TagI* и *BsmI* имеют высокую степень сцепления, наследуются вместе и, вероятно, способны оказывать сочетанное влияние на риск развития патологии.

Исследования последних лет сформировали представление о витамине D как о D-гормоне, обеспечивающем эффект как на негеномном, так и на геномном уровне. При взаимодействии D-(*VDR*) комплекса с хроматином регуляторных областей ДНК образуется соединение *VDR*-ДНК, результатом чего является избирательная стимуляция транскрипции ДНК. Этот процесс, в свою очередь, приводит к активации синтеза одних молекул (кальций-связывающий белок, остеокальцин, остеоопонтин и др.) или угнетению образования других (провоспалительные интерлейкины и др.) [10]. Таким образом, генетический полиморфизм *VDR* оказывается связанным с синтезом

мощных регуляторов кальцификации, в том числе остеоопонтина. Остеопонтин (секреторный фосфопротеин 1, SPP 1) относится к семейству матриксно-клеточных белков. Основной его функцией является регуляция процессов физиологической биоминерализации, но данный гликопротеин играет значимую роль и при формировании очагов эктопической патологической кальцификации в почках, сосудах, сердечных клапанах [11]. Имеются данные о повышении плазменного уровня остеоопонтина при атеросклерозе, инфаркте миокарда [12], сердечной недостаточности, кальцинированном аортальном стенозе [13]. Уровень экспрессии остеоопонтина во многом зависит от полиморфизма гена SPP1. Ранее сообщалось об ассоциации полиморфизма гена SPP1 с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. Наше предположение о наличии взаимосвязи полиморфизма 99G гена SPP1 с кальцинозом аортального клапана подтвердилось в ходе исследования. Поскольку изученный полиморфизм находится в промоторной зоне гена, его патологический эффект, вероятно, реализуется посредством изменения уровня экспрессии белка. Для уточнения данного факта нами запланирован комплексный анализ плазменного содержания молекул, участвующих в кальциевом обмене, и полиморфизмов кодирующих их генов.

В регуляции кальциевого обмена также участвует матриксный GLA-протеин (MGP), который принадлежит к группе зависимых от витамина К белков, содержащих остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты (GLA). Основным эффектом MGP как *in vitro*, так и *in vivo* является его антикальцифицирующее действие – он препятствует отложению солей кальция в мягких тканях, в частности в артериальной стенке [15]. В экспериментальных исследованиях показано, что клетки АК, пораженного кальцинозом, продуцируют значительно меньшее количество MGP, чем в норме. Ген MGP имеет более 120 вариантов описанных однонуклеотидных полиморфизмов, и сегодня активно

изучается связь разных аллельных вариантов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом и мочекаменной болезнью. Имеются противоречивые данные об их ассоциации с кальцификацией артерий [16]. Нами впервые изучена распространенность различных аллельных вариантов MGP у больных КБАК и выявлена ассоциация одного из полиморфизмов (7A) с данным заболеванием. Мы полагаем, что неблагоприятный эффект генотипа реализуется посредством изменения плазменного содержания MGP. Полиморфизм G7→A находится в промоторной части гена, вследствие чего экспрессия MGP у носителей минорной аллели понижена. На фоне дефицита данного «анти-кальцифицирующего» белка создаются благоприятные условия для депонирования свободного кальция как в артериальные стенки, так и в створки аортального клапана, что может стать причиной развития КБАК.

Заключение. Таким образом, установлено, что аллели 66G гена SPP1, 7A гена MGP и Tag1 T гена VDR более распространены у пациентов с КБАК и могут считаться ассоциированными с данным заболеванием. Присутствие в генотипе аллели 66G гена остеоопонтина и аллели 8202G гена MMP9 указывает на риск развития аортального стеноза при уже имеющемся клапанном кальцинозе. Представленные данные открывают перспективу формирования новых подходов к ранней диагностике и профилактике КБАК в клинической практике и могут послужить основой для научной разработки проблемы.

Представленное исследование имеет ряд ограничений интерпретации. Популяция имела небольшую численность и состояла из жителей только Ставропольского края, что не позволяет экстраполировать результаты на другие региональные и этнические группы. Набор генетических маркеров не охватывал всего патогенетического разнообразия КБАК. Не проводилось изучение путей влияния генотипа на формирование болезней.

Литература/References

1. Чумакова О. С., Селезнева Н. Д., Евдокимова М. А. [и др.] Прогностическое значение аортального стеноза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2011;51(1):23-28. [Chumakova O. S., Selezneva N. D., Yevdokimova M. A., Osmolovskaya V. S., Kochkina M. S., Aseycheva O. Yu., Minushkina L. O., Baklanova T. N., Talyzin P. A., Tereshchenko S. N., Dzhaiani N. A., Akatova Ye. V., Glezer M. G., Galyavich A. S., Zakirova V. B., Koziolova N. A., Polyanskaya Ye. A., Yagoda A. V., Boyeva O. I., Khorolets Ye. V., Shlyk S. V., Volkova E. G., Rodicheva O. A., Levashov S. Yu., Konstantinov V. O., Kalishevich N. B., Zateyshchikov D. A. Prognostic value of aortic stenosis in patients after exacerbation of ischemic heart disease. *Kardiologiya. – Cardiology*. 2011;51(1):23-28. (In Russ.)].
2. Типтева Т. А., Чумакова О. С., Затеищиков Д. А. Молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с развитием аортального стеноза. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):99-106. [Tipteva T. A., Chumakova O. S., Zateyshchikov D. A. Molecular-genetic factors, associated with aortic stenosis development. *Rosssysky kardiologichesky zhurnal. – Russ. J. Cardiol*. 2015;10(126):99-106. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-99-106>
3. Kutikhin A. G., Yuzhalin A. E., Brusina E. V., Ponasenko A. V., Golovkin A. S., Barbarash O. L. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol. Biol. Rep.* 2014;41(9):5645-5663. <http://doi.org/10.1007/s11033-014-3434-9>
4. Шостак Н. А., Карпова Н. Ю., Рашид М. А., Казакова Т. В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: показатели костного метаболизма и системного обмена кальция у пожилых лиц. *Терапевтический архив*. 2007;79(9):45-49. [Shostak N. A., Karpova N. Yu., Rashid M. A., Kazakova T. V. Calcific aortic stenosis and osteoporosis: markers of bone metabolism and system calcium metabolism in elderly. *Terapevtichesky arkhiv. – Therapeutic archive*. 2007;79(9):45-49. (In Russ.)].
5. Kienreich K., Grübler M., Tomaschitz A. Vitamin D, arterial hypertension and cerebrovascular disease. *Indian. J. Med. Res.* 2013;137:669-679.
6. Baeke F., Takiishi T., Korf H. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010;10(4):482-496. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
7. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J. Laryngol. Otol.* 2010;124(5):465-474. <http://doi.org/10.1017/S0022215109992684>
8. Valdivielso J. M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006;357:1-12. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>
9. O'Brien K. D. Epidemiology and genetics of calcific aortic valve disease. *J. Investig. Med.* 2007;55(6):284-291. <http://doi.org/10.2310/6650.2007.00010>
10. Adams J. S. Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:471-478. <http://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>
11. Kahles F., Findeisen H. M., Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Mol. Metab.* 2014;3:384-393. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.03.004>
12. Waller A. H., Sanchez-Ross M., Kaluski E. Osteopontin in cardiovascular disease: a potential therapeutic target. *Cardiol. Rev.* 2010;18:125-131. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1522>
13. Yu P.-J., Skolnick A., Ferrari G. Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: Potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;138:196-205. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.10.045>

14. Kim Y., Lee C. Haplotype analysis revealed a genetic influence of osteopontin on large artery atherosclerosis. *J. Biomed. Sci.* 2008;15:529-533. <https://doi.org/10.1186/ar4129>
15. Proudfoot D., Shanahan C. M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11:455-461. <http://doi.org/10.1007/s11373-008-9240>
16. Cassidy-Bushrow A. E., Bielak L. F., Levin A. M. Matrix GLA protein gene polymorphism is associated with increased coronary artery calcification progression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(3):645-651. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300491>

Сведения об авторах:

Щеглова Елена Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии; тел. (8652)712726; e-mail: smets_82@mail.ru

Лайпанова Асият Исламовна, соискатель кафедры госпитальной терапии; тел.: (8652)712726; e-mail: adzi778@mail.ru

Байкулова Мадина Хасановна, врач-кардиолог; тел.: (8652)712726; e-mail: m_baykulova@mail.ru

Чотчаева Зарема Хызыровна, соискатель кафедры госпитальной терапии; тел.: (8652)712726; e-mail: chotchaeva@yandex.ru

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Боева Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом ДПО; тел.: (8652)352514; e-mail: box0271@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.61-002.26

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13043>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

М. М. Батюшин, А. В. Разина, А. А. Кастанаян, Б. И. Воробьев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

THE EFFECT OF RESISTIN ON THE EFFECTIVENESS OF THERAPY OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Batiushin M. M., Razina A. V., Kastanayan A. A., Vorob'ev B. I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Проведена оценка влияния уровня резистина на эффективность патогенетической терапии больных с хроническим гломерулонефритом. Обследовано 80 больных с ХГН, из которых 30 имели нефротический, 50 – нефритический вариант. Все больные включались в период обострения гломерулонефрита и получали патогенетическую терапию согласно клиническим протоколам. Период проспективного наблюдения составил 12 месяцев. Помимо клинического обследования и нефробиопсии, всем пациентам определялся уровень резистина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Гиперрезистинемия ассоциировалась с более тяжелым течением гломерулонефрита, преимущественно с нефротическим синдромом и большей потребностью в глюкокортикоидах и диуретиках. Самостоятельного влияния уровень резистинемии на вероятность ремиссии не оказывал, однако в сочетании с высокой степенью АГ, признаками почечной дисфункции, явлениями тубулоинтерстициального повреждения гиперрезистинемия снижала вероятность полной ремиссии при хроническом гломерулонефрите.

Ключевые слова: резистин, хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, нефритический синдром

The effect of the resistin level on the efficacy of pathogenetic therapy of patients with chronic glomerulonephritis was assessed. We examined 80 patients with CGN, of which 30 had nephrotic, 50 – nephritic variant. All patients were included during the exacerbation of glomerulonephritis and received pathogenetic therapy according to clinical protocols. The period of prospective follow-up was 12 months. In addition to clinical examination and nephrobiopsy, all patients were tested for serum resistance in the serum by an enzyme immunoassay. Hyperresistinemia was associated with a more severe course of glomerulonephritis, mainly with nephrotic syndrome and a greater need for glucocorticoids and diuretics. The level of resistinemia had no independent effect on the probability of remission, but in combination with a high degree of hypertension, signs of renal dysfunction, tubulointerstitial lesions, hyperresistinemia reduced the possibility of complete remission in chronic glomerulonephritis.

Keywords: resistin, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nephritic syndrome