

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕРДЦА НА ОСНОВЕ HLA-ФЕНОТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом поликлинической терапии
ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. E-mail: ngladkih@mail.ru, тел. (8652) 352514*

Особенности распространения HLA-маркеров I класса и определение их ассоциированности с характером ремоделирования миокарда были изучены у 119 больных ПМК в возрасте 18–32 лет. Установлена позитивная связь ПМК с HLA-A25, B8, B27, B35, Cw3 и Cw5. Иммуногенетическими маркерами более выраженного ремоделирования миокарда при ПМК являлись HLA-A25, B27 и B35.

Ключевые слова: HLA-маркеры, пролапс митрального клапана, ремоделирование миокарда.

N. N. GLADKIH, A. V. JAGODA

HLA-PHENOTYP DEPENDING PROGNOSIS OF THE STRUCTURE-FUNCTIONAL PECULIARITIES OF HEART IN PATIENTS WITH PRIMARY MITRAL VALVE PROLAPSE

*Department of the internal diseases № 1 with the course of polyclinic therapy Stavropol state medical academy,
Russia, 355017, Stavropol, Mira street, 310. E-mail: ngladkih@mail.ru, tel. (8652) 352514*

To investigate the distribution of class I HLA-markers and determine their association with myocardial remodeling we examined 119 patients with mitral prolapse (MVP). The specificities of HLA-A25, B8, B27, B35, Cw3, Cw5 were detected in patients with MVP. There was association between the more pronounced myocardial remodeling and HLA-A25, B27, B35.

Key words: HLA-markers, mitral valve prolapse, myocardial remodeling.

Результаты иммуногенетических исследований свидетельствуют о предрасположенности человека к определенным видам патологии в зависимости от антигенного состава тканей. Для большинства заболеваний разработаны методы прогнозирования их возникновения на основе особенностей HLA-фенотипа [1].

Данные об ассоциации ПМК с HLA-антигенами имеют противоречивый характер, что может быть объяснено антигенной неоднородностью популяций различных геногеографических зон. Так, в польской популяции у пациентов с ПМК наиболее часто встречались антигены B7, B17 [6], в чешской и африканской – B35 [7]. Данные, представленные С. Ward с соавт. [8], указывают на преобладание антигенов A29 и A31. У больных ПМК Западно-Сибирского региона России установлена повышенная частота A28, B5, B22, B35, Cw5 [3].

Практически не изученной остается взаимосвязь с HLA-фенотипом структурно-функционального ремоделирования миокарда при ПМК.

Цель исследования – выявить особенности распределения HLA-маркеров I класса у больных ПМК Ставропольского края и определить их ассоциированность с ремоделированием сердца.

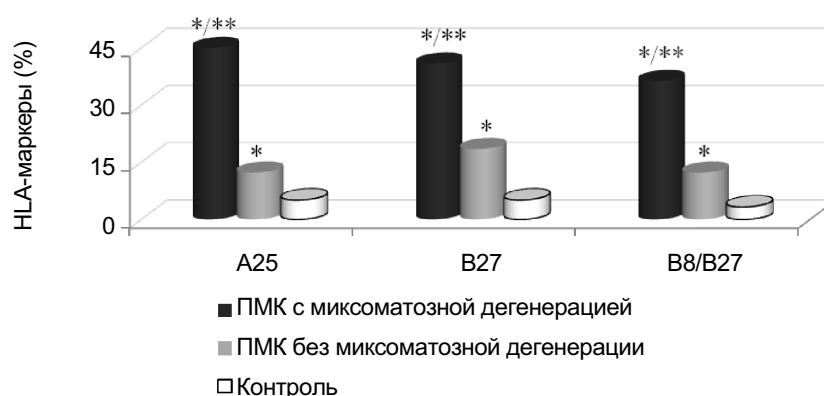
Материалы и методы

Распределение HLA-антигенов I класса локусов A (A1, A2, A3, A10, A11, A23, A24, A25, A26, A28, A29, A30, A31, A32), B (B7, B8, B13, B14, B15, B17, B18, B22, B27, B35, B37, B38, B39, B40, B41, B44, B45, B48,

B49, B50, B51, B52, B53, B55, B56, B60, B62), C (Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5) было изучено у 119 пациентов (70 мужчин и 49 женщин) с ПМК в возрасте от 18 до 32 лет, постоянных жителей Ставропольского края русской национальности. ПМК I степени был верифицирован у 37 пациентов, ПМК I степени в сочетании с аномально расположенной хордой (АРХ) – у 32. Группы ПМК I степени в сочетании с пролапсом трикуспидального клапана (ПТК), ПМК I степени с ПТК и АРХ, ПМК II степени, ПМК II степени с АРХ, ПМК I степени с аневризмой межпредсердной перегородки (АМПП) и АРХ были представлены 10 больными каждая. Эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации митрального клапана установлены в 22 наблюдениях. Степень митральной регургитации не превышала II. В качестве контроля для иммуногенетических показателей использовали собственные и опубликованные ранее данные по 215 здоровым людям (125 мужчинам и 90 женщинам), постоянно проживающим в Ставропольском крае [4].

HLA-антигены определяли в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с использованием антисывороток («Гисанс», Санкт-Петербург).

Рассчитывали частоту встречаемости антигенов, генов. Ассоциативные связи устанавливали на основании вычисления степени относительного риска (RR) (формула Holdene–Woelf) и критерия χ^2 с учетом поправок. Определяли этиологическую (EF) или превентивную (PF) фракцию. Проводили коррекцию р



Маркеры HLA, отличающие больных ПМК с миксоматозной дегенерацией створок

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;
 ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах ПМК.

Структурно-функциональные параметры сердца у больных ПМК в зависимости от HLA-фенотипа ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатель	Группы ПМК		Здоровые
	с наличием A25, B27, B35	с отсутствием A25, B27, B35	
ФВ, %	66,7±1,2*	69,1±0,5	72,4±2,1
ИЛП, см/м ²	1,7±0,05*/**	1,5±0,02*	1,2±0,03
ИКДО, мл/м ²	55,0±4,8*	54,0±1,8*	43,2±1,3
ИММЛЖ, г/м ²	82,1±1,3*/**	70,0±3,0*	57,3±1,5
УИ, мл/м ²	34,4±3,8	39,2±1,7*	29,9±1,3

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми;
 ** – $p < 0,05$ в сравниваемых группах ПМК.

на количество изучаемых антигенов каждого локуса по методу Бонферрони (p_c).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на аппарате «SONOS-5500» в В- и М-режимах с ультразвуковой доплерографией. Проводили анализ следующих показателей: диаметр корня аорты в конце систолы (Ао), размер левого предсердия в диастолу (ЛП), конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР и КСР), КДО и КСО, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЖП и ТЗСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), УО, ФВ, соотношение пиковых скоростей раннего и позднего трансмитрального диастолического потока (Е/А), размеры правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) в диастолу. С целью нивелирования антропометрических особенностей, отличающих лиц с ПМК, вычисляли индексы размера левого предсердия (ИЛП), конечного диастолического объема (ИКДО), конечного систолического объема (ИКСО), массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ударный индекс (УИ), индексы размеров правого предсердия и желудочка (ИПП и ИПЖ) как соотношение соответствующих показателей к площади поверхности тела. Контролем служили 40 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ эхокардиографических данных проводили с использованием программы «Biostat 4.0».

Показатели представлены как средние значения и стандартная ошибка средней в виде: средней±стандартная ошибка средней ($\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$). Для определения различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Ньюмена-Кейлса. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ распределения HLA-антигенов у пациентов с ПМК и здоровых людей выявил ряд особенностей. У больных ПМК позитивная ассоциативная связь, характеризующаяся наиболее высокими значениями этиологической фракции, была установлена с антигенами A25 (RR=4,10, EF=0,16, $\chi^2=13,5$, $p < 0,001$), B8 (RR=3,26, EF=0,17, $\chi^2=11,8$, $p < 0,001$), B27 (RR=4,79, EF=0,19, $\chi^2=18,5$, $p < 0,001$), B35 (RR=3,10, EF=0,16, $\chi^2=10,6$, $p < 0,001$), Cw3 (RR=5,83, EF=0,29, $\chi^2=30,3$, $p < 0,001$) и Cw5 (RR=2,65, EF=0,20, $\chi^2=10,9$, $p < 0,001$). Негативная ассоциативная связь, имеющая наиболее высокие значения превентивной фракции, выявлена при ПМК с антигенами A24 (RR=0,30, PF=0,14, $\chi^2=9,4$, $p < 0,028$) и A26 (RR=0,22, PF=0,14, $\chi^2=11,2$, $p < 0,001$).

Позитивными HLA-фенотипами оказались A1/A25, A1/A29, A1/A31, A2/A25, A3/A25, B7/B35, B8/B27, B17/B27, Cw3/Cw5, негативными – A11/A26, A24/A32, A26/A32, B22/B44, B38/B49.

Результаты изучения распределения антигенов гистосовместимости у пациентов с разными вариантами ПМК позволили выделить ряд особенностей. Так, при ПМК II степени частота встречаемости антигена A25 превышала таковую не только в контроле, но и в группах ПМК I степени, ПМК I степени + APX, ПМК I степени + ПТК, ПМК I степени + ПТК + APX. Частота антигена B35 в группе ПМК II степени была выше, чем у здоровых и у больных ПМК I степени, ПМК I степени + APX. В случаях ПМК II степени в сочетании с APX распространенность HLA-A25, B27, B35 превышала соответствующие показатели у здоровых и у больных ПМК I степени, ПМК I степени + APX. В иммуногенетической структуре больных ПМК I степени в комбинации с АМПП и APX установлено увеличение частоты встречаемости антигена B27 и фенотипа A1/A25 по сравнению как с контролем, так и с пациентами с ПМК I степени, ПМК I степени + APX. Кроме того, в группах ПМК II степени, ПМК II степени + APX, ПМК в сочетании с АМПП и APX протективные HLA-ассоциации отсутствовали.

Выявлены различия в частоте встречаемости антигенов HLA у больных ПМК в зависимости от наличия миксоматозной дегенерации створок. Иммуногенетическими маркерами миксоматозной дегенерации в нашем исследовании оказались HLA-A25, B27 и B8/B27 (рисунок).

Сравнительный анализ распределения антигенов и фенотипов HLA I класса у больных ПМК в зависимости от митральной регургитации достоверных различий не выявил.

Данные эхокардиографии больных ПМК свидетельствовали об относительно низкой ФВ ЛЖ и увеличенных ИЛП, ИКДО, ИММЛЖ, УИ. Показатели ИЛП и ИММЛЖ были увеличены вне зависимости от варианта ПМК. Достоверно более низкие показатели ФВ ЛЖ по сравнению с контролем зарегистрированы только в случаях ПМК II степени, ПМК II степени в сочетании с APX, увеличенный ИКДО – у больных ПМК II степени в сочетании с APX.

С учетом наличия в HLA-фенотипе антигенов A25 и/или B27, B35, ассоциированных с более выраженными кардиальными диспластическими проявлениями, было сформировано две группы ПМК: 1-я (50 больных) – с наличием указанных иммуногенетических маркеров и 2-я (69 пациентов) – с их отсутствием.

В таблице представлены результаты исследования структурно-функционального состояния сердца в зависимости от HLA-фенотипа.

У обладателей HLA-антигенов A25, B27, B35 регистрировалось снижение ФВ, тогда как в группе ПМК с отсутствием указанных HLA-маркеров показатель ФВ не отличался от контроля. У носителей A25, B27, B35 выявлены наибольшие значения ИЛП и ИММЛЖ, достоверно превышающие аналогичные показатели у здоровых и у больных ПМК с отсутствием A25, B27, B35 в HLA-антигенном составе. При сравнении ИКДО и УИ в группах ПМК с различным HLA-фенотипом достоверных различий не выявлено.

Обсуждение

Непосредственное участие соединительной ткани в процессах антигенной и иммунной дифференцировки тканей создает предпосылки для поиска маркеров, предрасполагающих к развитию ПМК в полиморфной генетической системе – HLA.

Установленная нами гетерогенность иммуногенетических маркеров, во-первых, согласуется с информацией об отсутствии определенного генетического дефекта при ПМК [4, 5]. Во-вторых, логично предположить,

что значительный спектр позитивно ассоциированных с ПМК HLA-специфичностей является результатом полигенности заболевания и отражает неоднородность путей реализации патологического процесса, что и обуславливает клинический полиморфизм.

В нашем исследовании наибольший атрибутивный риск B27, B35 зарегистрирован лишь при пролабировании митрального клапана II степени, B27 – при сочетании ПМК с АМПП и у больных миксоматозной дегенерацией ПМК, что наряду с данными о сопряженности HLA-B27, B35 с максимально выраженными изменениями метаболизма соединительной ткани [3] позволяет предполагать значение указанных антигенов как маркеров выраженности диспластического процесса. В указанных группах ПМК наблюдался высокий атрибутивный риск HLA-A25. С этой позиции также представляют интерес данные о тесной взаимосвязи антигенов A25, B27, B35 с другими врожденными изменениями архитектоники сердца – пороками.

В исследовании продемонстрирована взаимосвязь HLA-маркеров с эхокардиографическими параметрами, достоверно отличающими больных ПМК от здоровых: ФВ, ИЛП, ИКДО, ИММЛЖ, УИ. Выявлено, что у обладателей HLA-A25, B27, B35 регистрировались наиболее выраженное снижение ФВ и увеличение ИЛП, ИММЛЖ.

Перспективным, на наш взгляд, представляется использование HLA-фенотипов в качестве базы для разработки системы диспансеризации пациентов с ПМК.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: ассоциация ПМК с системой HLA носит полигенный характер. Позитивная ассоциативная связь установлена с A25, B8, B27, B35, Cw3 и Cw5. Негативная ассоциативная связь выявлена с антигенами A24 и A26. Имеется взаимосвязь вариантов ПМК с HLA-антигенами. У обладателей HLA-A25, B27, B35 наиболее часто регистрировалась II степень ПМК, B27 и A1/A25 – сочетание ПМК с АМПП, у носителей A25, B27, B8/B27 – признаки миксоматозной дегенерации створок. У больных ПМК HLA-A25, B27, B35 выступали в качестве иммуногенетических маркеров сниженной фракции выброса левого желудочка и максимальных индексов левого предсердия, массы миокарда левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А. Л. HLA и болезни. – Киров, 1999. – 194 с.
2. Павленко В. В. Клинико-патогенетическое значение простанодов при язвенном колите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 45–49.
3. Яковлев В. М., Готов А. В., Ягода А. В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
4. Freed L. A., Acierno J. S., Dai D. et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – № 72. – P. 1551–1559.
5. Philibert R. A., Nelson J. J., Bedell B. Role of elastin polymorphisms in panic disorder // Am. J. Med. Genet. – 2003. – № 117. – P. 7–10.
6. Pietzak M., Zebrowski A., Krzeminska-Pakula M. Antigeny zgoduosci trankowej HLA u chorych z zespotem wypadania platka zastawki mitralnej // Kard. Pol. – 1988. – № 31. – P. 593–597.
7. Rybar I., Bosak V., Rus V. et al. HLA antigens and primary prolapse of the mitral valve // Vnitr. Lek. – 1998. – № 35. – P. 645–649.
8. Ward C. A., Gelsthorpe K., Doughty R. W. et al. Relation between HLA antigens and clinical features in patients with acquired valvular heart disease // Immunology. – 2000. – № 110. – P. 675–677.

Поступила 11.04.2009