

Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности

Тепляков А. Т.¹, Березикова Е. Н.², Шилов С. Н.², Гракова Е. В.¹, Торим Ю. Ю.¹, Ефремов А. В.², Попова А. А.², Пустоветова М. Г.², Сабирова А. Ю.², Копьева К. В.¹
¹ФГБНУ “НИИ кардиологии”. Томск; ²ГБОУ ВПО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить влияние полиморфизма гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) — полиморфный локус C677T, и уровня гомоцистеина в плазме крови на риск развития и течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 277 человек с ХСН II-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Исследован генетический полиморфизм C677T гена *MTHFR* методом полимеразной цепной реакции. С целью выявления ассоциации гомоцистеина с характером течения ХСН больные были разделены по итогам годичного наблюдения на 2 группы: с благоприятным (n=49) и неблагоприятным (n=45) течением. При этом в течение периода наблюдения оценивалось: нарастание симптомов и тяжести ХСН, частота госпитализаций по поводу ХСН, динамика фракции выброса левого желудочка.

Результаты. Носительство аллеля T и генотипа T/T полиморфного локуса C677T гена *MTHFR* ассоциировалась с повышенным риском развития ХСН. Также аллель T и генотип T/T ассоциировались с более тяжелой клинической картиной ХСН. У больных ХСН II-IV

функциональным классом концентрация гомоцистеина в плазме крови была существенно, в 2-3 раза, выше по сравнению с контролем независимо от пола. В группе с неблагоприятным течением ХСН уровень гомоцистеина оказался наибольшим по сравнению с группой с благоприятным течением.

Заключение. Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии с тяжестью и характером течения ХСН. Определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови и генетического полиморфизма C677T гена *MTHFR* может быть рекомендовано для раннего прогнозирования тяжести и характера течения ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза, полиморфизм C677T.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(4): 22–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-22-28>

Поступила 03/03-2016

Принята к публикации 27/04-2016

Evaluation of the role of hyperhomocysteinemia and polymorphism C677T gene of methyltetrahydrofolate-reductase in development of chronic heart failure

Tepliyakov A. T.¹, Berzikova E. N.², Shilov S. N.², Grakova E. V.¹, Torim Yu. Yu.¹, Efremov A. V.², Popova A. A.², Pustovetova M. G.², Sabirova A. Yu.², Kopyeva K. V.¹

¹RI Cardiology. Tomsk, Russia; ²Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the influence of polymorphism of the gene methyltetrahydrofolate-reductase (*MTHFR*) — polymorphic locus C677T, and level of homocysteine in blood plasma on the risk of development and course of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Totally, 277 persons studied with CHF II-IV functional classes (FC NYHA). The polymorphism C677T of gene *MTHFR* studied via polymerase chain reaction. With the aim to reveal association of homocysteine with the course of CHF patients were selected by the results of year-long observation to 2 groups: with benign (n=49) and adverse (n=45) course. During the period the following was assessed: increase of symptoms and severity of CHF, hospitalizations rate, dynamics of the left ventricle ejection fraction.

Results. Carriage of allele T and genotype T/T of polymorphic locus C677T gene *MTHFR* was associated with more severe clinical picture of

CHF. In CHF patients of II-IV FC homocysteine concentration in serum was significantly, 2-3 times, higher comparing to the controls, regardless of age. In adverse course group the level was highest comparing to benign course.

Conclusion. The relation revealed of hyperhomocysteinemia with severity and character of CHF course. Assessment of homocysteine level in serum, and genetic polymorphism C677T of gene *MTHFR* can be recommended for earlier prediction of severity of CHF.

Key words: heart failure, homocysteine, methyltetrahydrofolate-reductase, polymorphism C677T.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(4): 22–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-22-28>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (383) 224-64-65; +7 (913) 910-32-83

e-mail: berezikova@ngs.ru

[Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, заслуженный деятель науки РФ, Березикова Е. Н.* — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины), Шилов С. Н. — д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Гракова Е. В. — д.м.н., с.н.с. отделения сердечной недостаточности, Торим Ю. Ю. — к.м.н., н.с. отделения сердечной недостаточности, Ефремов А. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, заслуженный деятель науки РФ, Попова А. А. — д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины), Пустоветова М. Г. — д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Сабирова А. Ю. — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, Копьева К. В. — аспирант отделения сердечной недостаточности].

Введение

Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска, способствовали снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Однако у все большего числа выживших больных ИБС в более позднем периоде развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая является грозным осложнением большинства болезней сердца, отягощающим их течение и прогноз [2, 3]. Экспериментально доказан целый ряд неблагоприятных биологических эффектов повышенного уровня гомоцистеина, которые могут иметь значение в патогенезе как системных сосудистых, так и локальных тканевых нарушений [4]. Ишемический генез развития ХСН диктует необходимость исследований гомоцистеинового профиля плазмы крови у больных ИБС, качество и своевременность проведения которых могут дать реальный шанс на диагностический, лечебный и профилактический успехи в борьбе с этим осложнением [4].

Фермент метилентетрагидрофолат-редуктаза (МТГФР) участвует в фолатном обмене и, как следствие, в метилировании и синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты и белков, а также в превращении гомоцистеина в метионин. Дефекты метаболизма фолатов ведут к понижению уровня фолиевой кислоты и высоким уровням гомоцистеина. При этом однонуклеотидный полиморфизм С677Т в гене *МТГФР*, приводящий к замене нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей области гена, снижает его активность на 35% при генотипе С/Т и на 70% при генотипе Т/Т.

Целью исследования явилось изучение влияния полиморфизма гена *МТГФР* (полиморфный локус С677Т) и уровня гомоцистеина в плазме крови на риск развития и течение ХСН у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с ИБС, осложненной ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Группу больных составили 277 человек (182 мужчин и 95 женщин) в возрасте 45-65 лет (средний возраст $59,2 \pm 7,7$). Все обследованные были разделены на 3 группы в зависимости от ФК ХСН на основании результатов теста 6-минутной ходьбы и вычисления баллов по ШОКС (шкала оценки клинического состояния) в модификации Мареева В. Ю., 2001. В IA группу вошли 112 пациентов со II ФК ХСН, во IB группу — 101 пациент с III ФК ХСН, в IC группу — 64 пациента с IV ФК ХСН. Группу контроля составили 136 человек (средний возраст $53,6 \pm 4,8$ лет) без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний.

Основной причиной развития ХСН во всех трех исследуемых группах была ИБС в сочетании с артериальной гипертензией. По основным клинико-демографическим

показателям группы были сопоставимы (таблица 1). Терапия, назначенная пациентам, соответствовала современным рекомендациям по лечению ИБС и ХСН.

У всех пациентов забирали генетический материал (бuccальный эпителий) с последующим типированием аллелей гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*МТГФР*) — полиморфный маркер — С677Т. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты использовали метод фенол-хлороформной экстракции, генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции.

Из 277 пациентов, включенных в исследование, методом случайной выборки у 94 больных с ХСН в начале исследования и через 12 мес. наблюдения в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание гомоцистеина. В зависимости от ФК ХСН эти больные были включены в 3 группы: IA — 35 пациентов со II ФК ХСН, IB — 31 пациент с III ФК ХСН и IC — 28 больных с IV ФК ХСН. Группу контроля составили 32 человека без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний (таблица 2).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 мес. с анализом частоты комбинированной конечной точки, включающей летальность, повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и ХСН.

С целью выявления возможности ассоциации гипергомоцистеинемии с характером течения ХСН 94 больных (группы IA, IB и IC), которым определяли уровень гомоцистеина в сыворотке крови, были разделены по итогам годового наблюдения на две группы: “Благоприятное течение ХСН” (n=49) и “Неблагоприятное течение ХСН” (n=45). При этом в течение проспективного наблюдения оценивалось: состояние гемодинамических показателей, частота нарастания симптомов и тяжести ХСН, частота госпитализаций по поводу СН, динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Клиническое течение заболевания оценивали как “Благоприятное”, если в течение исследуемого периода (12 мес.) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания симптомов ХСН; снижение суммарного балла по ШОКС, отсутствие госпитализаций по поводу СН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН или его снижение; отсутствие неблагоприятных клинических событий: летальность, повторные инфаркты миокарда, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и др.

Критериями “Неблагоприятного течения ХСН” считали: стабильное значение или рост суммарного балла ШОКС, увеличение ФК ХСН на ≥ 1 ; госпитализация по поводу СН ≥ 1 раза; прогрессивное снижение ФВ ЛЖ;

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	IA группа ФК II ХСН (n=112)	IB группа ФК III ХСН (n=101)	IC группа ФК IV ХСН (n=64)
Возраст, годы (M±m)	56,4±5,0	57,4±4,6	61,2±5,3
Мужчины/Женщины (n, %)	71 (63,4)/41 (36,6)	67 (66,3)/34 (33,6)	44 (68,8)/20 (31,2)
Стенокардия напряжения (n, %):			
II ФК	77 (68,7)	11 (10,9)	-
III ФК	28 (25,0)	55 (54,5)	26 (40,6)
IV ФК	-	31 (30,7)	37 (57,8)
Безболевая ишемия ЛЖ (n, %)	7 (6,3)	4 (3,9)	1 (1,6)
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	83 (74,1)	89 (88,1)	59 (92,2)
Пациенты, перенесшие аортокоронарное шунтирование (n, %)	28 (25,0)	31 (30,7)	22 (34,4)
Пациенты, перенесшие стентирование (n, %)	43 (38,4)	46 (45,5)	26 (40,6)
Нарушение ритма сердца (n, %)	32 (28,6)	35 (34,7)	43 (67,2)
Артериальная гипертония (n, %):			
2 степень	8 (7,1)		
3 степень	104 (92,9)	101 (100)	64 (100)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,4±1,0	5,6±0,8	4,7±0,7
Курение (n, %)	58 (51,8)	55 (54,5)	32 (50,0)
Отягощенный семейный анамнез (n, %)	72 (64,3)	63 (62,4)	43 (67,2)
ШОКС (баллы)	4,8±0,7	7,7±0,9	11,3±0,7

Таблица 2

Характеристика групп пациентов в зависимости от ФК ХСН и пола, у которых определяли уровень гомоцистеина

Показатель	Пол	IA группа ФК II ХСН (n=35)	IB группа ФК III ХСН (n=31)	IC группа ФК IV ХСН (n=28)
Общий холестерин (M±m)	муж.	5,5±0,2	5,4±0,3	5,1±0,3
	жен.	4,9±0,3	5,4±0,4	4,9±0,3
Неблагоприятное течение ХСН (% , n)	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7)*	61,5 (8)
Артериальная гипертония 2 степень (% , n)	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50,0 (6)	0,0 (0)*	7,7 (1)
Артериальная гипертония 3 степень (% , n)	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50,0 (6)	100,0 (9)*	92,3 (12)
Стенокардия напряжения II ФК (% , n)	муж.	87,0 (20)	0,0 (0)	0,0 (0)
	жен.	75,0 (9)	11,1 (1)	0,0 (0)
Стенокардия напряжения III ФК (% , n)	муж.	13,0 (3)	68,2 (15)	40,0 (6)
	жен.	25,0 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
Стенокардия напряжения IV ФК (% , n)	муж.	0,0 (0)	31,8 (7)	60,0 (9)
	жен.	0,0 (0)	0,0 (0)	76,9 (10)
Постинфарктный кардиосклероз (% , n)	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение (% , n)	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

Примечание: * — $p < 0,01$ — значимость статистических различий между группами мужчин и женщин.

летальность либо другие неблагоприятные клинические события на протяжении 12 мес. наблюдения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0. Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений показателей был использован Н-кри-

терий Краскела-Уоллеса с последующим *post-hoc* (множественным) сравнением между отдельными группами. Для сравнения мужчин и женщин был применен U-критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 , а *post-hoc* сравнение проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. В зависимости от значения медианы количественных показателей строились кривые вре-

Таблица 3

Частота распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена *МТГФР* в группах больных с ХСН и в группе контроля

Выборка	Аллели				Генотипы					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля n=136	194	71,3	78	28,7	69	50,7	56	41,2	11	8,1
Группа больных n=277	314	56,7	240	43,3	93	33,6	128	46,2	56	20,2

Таблица 4

Распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса С677Т гена *МТГФР* в зависимости от ФК ХСН (n, %)

Генотипы и аллели	IA группа ФК II ХСН (n=112)	IB группа ФК III ХСН (n=101)	IC группа ФК IV ХСН (n=64)	p		
	1	2	3	1-2	2-3	1-3
С/С	48 (42,9)	33 (32,7)	12 (18,8)	0,165	0,076	0,002
С/Т	54 (48,2)	46 (45,5)	28 (43,8)	0,801	0,948	0,679
Т/Т	10 (8,9)	22 (21,8)	24 (37,5)	0,015	0,044	<0,001
С	150 (67,0)	112 (55,4)	52 (40,6)	0,019	0,012	<0,001
Т	74 (33,0)	90 (44,6)	76 (59,4)	0,019	0,012	<0,001

Таблица 5

Результаты сравнительного анализа уровня гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от ФК ХСН и пола (M±m)

Показатель	Пол	Контроль	IIA группа ФК II ХСН (n=35)	IIIB группа ФК III ХСН (n=31)	IIIC группа ФК IV ХСН (n=28)
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	8,8±0,7	17,6±0,3*	19,2±0,8*	21,5±1,3°
	жен.	7,4±0,3	18,6±0,7*	21,6±1,4*	22,8±1,4*

Примечание: * — $p < 0,01$ — значимость статистических различий с группой контроля, # — $p < 0,05$ — значимость статистических различий с группой мужчин, ° — $p < 0,01$ — значимость статистических различий с группой 2 (ФК II).

мени наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Каплана-Майера) с анализом достоверности различий при помощи теста log-rank. Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значению показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

На основании анализа по распределению частот распространения генотипов гена *МТГФР* у больных ХСН установлены различия по сравнению с группой здоровых. Действительно, аллель Т — 43,3% vs 28,7% и генотип Т/Т — 20,2% vs 8,1% у пациентов с ХСН преобладали над частотой распространения в контроле (таблица 3). Таким образом, носительство аллеля Т — OR = 1,9, 95% ДИ = 1,392-2,597 ($p = 0,00005$) и генотипа Т/Т — OR = 3,78, 95% ДИ = 1,843-7,740 ($p = 0,0002$) ассоциировалось с повышенным риском развития ХСН.

Анализ частот распространения аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса С677Т гена

МТГФР зависимости от ФК ХСН обнаружил прямую взаимосвязь увеличения тяжести ФК с частотой распространения аллеля Т и генотипа Т/Т (таблица 4). Аллель С и генотип С/С гена *МТГФР*, напротив, чаще регистрировались у пациентов с II ФК ХСН, по сравнению с пациентами с тяжелым течением ХСН — с III и IV ФК. Следовательно, носительство аллеля Т и генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена *МТГФР* ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН. Тогда как аллель С в гомозиготном состоянии проявил себя как протективный фактор.

Следующей задачей настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи уровня гомоцистеина в плазме крови с риском развития и течением ХСН у больных ИБС. Анализ показал, что в контрольной группе уровень гомоцистеина в плазме крови колебался в ограниченных пределах, по своей средней величине составив 8,8±0,7 мкмоль/л у мужчин и 7,4±0,3 мкмоль/л у женщин (таблица 5). Установлено, что у больных ХСН II-IV ФК концентрация гомоцистеина в плазме крови была в 2-3 раза

Таблица 6

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от характера течения ХСН (M±m)

Показатель	Пол	“Благоприятное течение ХСН” (n=49)	“Неблагоприятное течение ХСН” (n=45)	p (U-критерий Манна-Уитни)
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	17,59±0,14	21,70±1,04	<0,0001
	жен.	17,82±0,23	22,76±0,97	0,0008

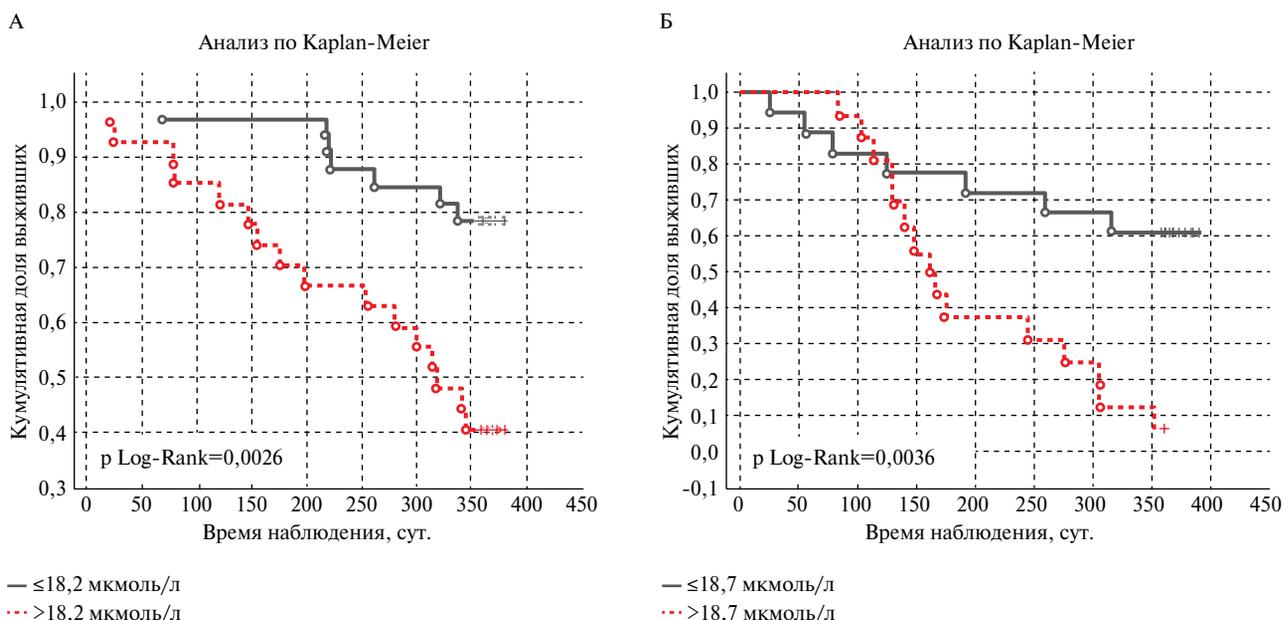


Рис. 1 (А, Б) Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня гомоцистеина: А — у мужчин; Б — у женщин.

выше по сравнению с контролем независимо от пола обследованных больных с ХСН и здоровых лиц. В группе мужчин с ХСН IV ФК отмечалась наиболее выраженное увеличение уровня гомоцистеина в крови по сравнению с II ФК заболевания (p=0,0043).

Анализ ассоциации уровня гомоцистеина в плазме крови с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания в начале исследования гомоцистеинемия значительно превышала таковую в группе с благоприятным течением на 23,4% у мужчин (p<0,0001) и 27,7% (p=0,0008) у женщин (таблица 6).

При оценке вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: прогрессирование ХСН, повторный инфаркт миокарда, летальность, мужчины с ХСН в зависимости от медианы (Me) исходного уровня гомоцистеинемии были разделены на две группы: 33 пациента с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови ≤18,2 мкмоль/л и 27 человек — с концентрацией метаболита в крови >18,2 мкмоль/л. Оказалось, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года развились в группе с более низким уровнем гомоцистеина

у 7 (21%) пациентов, тогда как в группе с более высоким исходным уровнем метаболита — у 16 (59%) больных. Таким образом, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года при уровне гомоцистеина >18,2 мкмоль/л у мужчин значимо (p log-rank=0,0026) выше, чем при уровне гомоцистеина ≤18,2 мкмоль/л (рисунок 1А).

У женщин в группе с исходным уровнем гомоцистеина ≤18,7 мкмоль/л неблагоприятные сердечно-сосудистые события развились у 39% (у 7 из 18) больных ХСН, тогда как при концентрации гомоцистеина >18,7 мкмоль/л — у 94% (у 15 из 16) пациентов с ХСН. Следовательно, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин при уровне гомоцистеина >18,7 мкмоль/л существенно выше (p log-rank=0,0036), чем при концентрации ≤18,7 мкмоль/л (рисунок 1Б).

Результаты исследования уровня гомоцистеина в группе контроля в зависимости от генотипа полиморфного локуса С677Т гена МТГФР продемонстрировали, что у здоровых доноров популяции Западной Сибири, имевших генотип Т/Т, его уровень гомоцистеина в крови существенно превышал таковой у носителей генотипа С/С — 7,1±0,4 мкмоль/л

и $5,9 \pm 0,3$ мкмоль/л, соответственно, ($p < 0,05$). У носителей генотипа С/Т уровень гомоцистеина в сыворотке крови ($6,4 \pm 0,6$ мкмоль/л) достоверно не отличался от носителей генотипов С/С и Т/Т. Таким образом, вариант Т677Т, обуславливающий термоллабильность фермента, ассоциируется с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови.

Обсуждение

Гомоцистеин является независимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, оказывающим одновременно проатерогенное и протромботическое действие, и одним из звеньев патогенеза поражения органов-мишеней, включая сосудистую систему сердца, часто приводящих к глобальной дисфункции эндотелия, к развитию ХСН [4]. Гомоцистеин способствует активации стрессовой реакции эндотелиоцитов и кардиомиоцитов на повреждение с последующей активацией их апоптоза [5, 6], что, вероятно, может служить патогенетическим механизмом инициации и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

Установлено, что уровень гомоцистеина в плазме крови пациентов с ХСН существенно превышает таковой в контрольной группе, и умеренно возрастает по мере прогрессирования тяжести ФК заболевания. В группе больных с “Неблагоприятным течением ХСН” исходный уровень гомоцистеина оказался значимо большим по сравнению с группой пациентов с “Благоприятным течением ХСН”, идентифицируя гомоцистеин в качестве важнейшего прогностического маркера течения ХСН. Эти данные подтверждают мнения других исследователей, продемонстрировавших в своих работах значительное повышение концентрации гомоцистеина в крови у больных с ХСН, перенесших инфаркт миокарда [7-9].

В процессе исследования показано, что определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови не только позволяет оценить тяжесть ХСН, но и определить долгосрочный прогноз ХСН. Выявленные закономерности активности изученного метаболита являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку намечают новые перспективные пути эффективной профилактики развития и прогрессирования ХСН, используя в качестве мишеней лекарственных воздействий новые, сравнительно мало изученные модифицируемые факторы риска [10].

Проведенное исследование полиморфизма гена *МТТФР*, играющего важную роль в патогенезе ишемического ремоделирования ЛЖ, в развитии

постинфарктной дисфункции сердца и ХСН, открывает новые перспективы для понимания неизвестных ранее молекулярно-генетических механизмов инициации, становления, прогрессирования проявлений ХСН. Носители генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена *МТТФР* повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови, в связи с чем представляют собой особую когорту с исключительно высоким пожизненным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ХСН.

Частично, полученные результаты подтверждаются в ряде других работ, посвященных анализу взаимосвязей полиморфизма С667Т гена *МТТФР* с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в которых исследователи относят гипергомоцистеинемию, ассоциированную с носительством генотипа Т/Т, к независимым факторам риска для атеросклероза коронарных сосудов, венозных и артериальных тромбозов. Есть данные об ассоциации полиморфного варианта Т/Т с высоким риском развития ишемического инсульта [11, 12]. Также известно, что носительство аллеля Т повышает риск развития ожирения, гипертриглицеридемии и снижение уровня холестерина, липопротеидов высокой плотности [13].

Результаты мета-анализа, включившего 13 исследований, показали влияние полиморфизма *МТТФР* на риск развития ИБС [12]. Изучение связи между мутацией С667Т и сердечно-сосудистыми заболеваниями показало, что носительство генотипа Т/Т встречается гораздо чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у здоровых [14, 15].

Все вышесказанное ставит вопрос оценки ассоциации данного полиморфизма с инициацией и прогрессированием ХСН в ранг важнейших и актуальных проблем понимания механизмов заболевания на современном этапе.

Стратегия первичной и вторичной профилактики ХСН, основанная на ранней доклинической диагностике риска развития и манифестации заболевания с использованием определения уровня гомоцистеина в плазме крови и генетического полиморфизма С677Т гена *МТТФР* как предикторов риска возникновения и тяжести течения ХСН, обеспечивает инновационный персонализированный подход к превентивному лечению пациентов с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда, направленному на улучшение качества жизни и снижение смертности больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Pogosova GV, Oganov RG, Koltunov IE, et al. Monitoring of secondary prevention of coronary heart disease in Russia and Europe: results of an international multicenter study EUROASPIRE III. *Kardiologiya* 2011; 51(1): 34-40. Russian (Погосова Г.В.,

- Оганов Р.Г., Колтунов И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. *Кардиология* 2011; 51: 34-40).

2. Rolande DM, Fantini JP, Cardinali Neto A, et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. *The Braz Arch Cardiol* 2012; 98 (1): 76-84.
3. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiology Clinics* 2014; 32(1): 1-8. doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
4. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015; 8(2): 211-9. doi: 10.1586/17512433.2015.1010516.
5. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2015; 67(1): 1-12. doi: 10.1159/000437098.
6. Ma S, Zhang H, Sun W, et al. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)* 2013; 45(5): 391-400. doi: 10.1093/abbs/gmt030.
7. Okuyan E, Uslu A, Cakar MA, et al. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology* 2010; 117(1): 21-7. doi: 10.1159/000320106.
8. Agoston-Coldea L, Mocan T, Gafosse M, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction. *J Cardiology* 2011; 18(1): 55-62.
9. Washio T, Nomoto K, Watanabe I, et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure. *International Heart J* 2011; 52(4): 224-8.
10. Herrmann M, Stanger O, Paulweber B, et al. Effect of folate supplementation on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *International J Cardiology* 2007; 118(2): 267-9.
11. Patti G, Fossati C, Nusca A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genetic polymorphism and late infarct-related coronary artery patency after thrombolysis. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2009; 27(4): 413-20. doi: 10.1007/s11239-008-0235-9.
12. Nie Y, Gu H, Gong J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and congenital heart disease: a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011; 49(12): 2101-8. doi: 10.1515/CCLM.2011.673.
13. Lunegova OS, Kerimkulova AS, Turdakmatov NB, et al. Association of C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene with insulin resistance among ethnic Kyrgyz. *Kardiologiya* 2011; 3: 58-62. Russian (Лунегова О. С., Керимкулова А. С., Турдакматов Н. Б. и др. Ассоциация полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью у этнических киргизов. *Кардиология* 2011; 3: 58-62).
14. Gariglio L, Riviere S, Morales A, et al. Comparison of homocysteinemia and MTHFR 677CT polymorphism with Framingham Coronary Heart Risk Score. *Archivos de Cardiología de México* 2014; 84(2): 71-8. doi: 10.1016/j.acmx.2013.12.006.
15. Wayne TF Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects. *Angiology* 2015; 66(5): 401-4. doi: 10.1177/0003319714548871.