

Яровенко Г.В.¹, Лимарева Л.В.², Комлева Я.М.³, Мышенцев П.Н.¹

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ A82G В ГЕНЕ MMP-12 И C634G В ГЕНЕ VEGF-A НА ТЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, кафедра госпитальной хирургии;

²ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Институт экспериментальной
медицины и биотехнологий;

³ФГБОУ ВО «МГМСУ» им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра
факультетской хирургии

Актуальность: Международные исследования показывают, что признаки хронической венозной недостаточности отсутствуют лишь у 15,9% людей. В настоящее время уделяется большое внимание изучению связи варикозной болезни с геномом из-за высокой распространенности, частых рецидивов и омоложения заболеваний вен нижних конечностей.

Основу патогенеза варикозной болезни составляют генетические нарушения в регулировании синтеза компонентов структуры трехмерного внеклеточного матрикса. Непосредственное влияние на патогенез варикозной болезни оказывает белок MMP-12 (металломатриксная протеиназа – 12), который относится к семейству внеклеточно существующих цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать различные типы белков внеклеточного матрикса. При этом эндотелиоциты и макрофаги синтезируют ферменты, которые отвечают за активацию протеолиза, что ведет к разрушению сети матриксной структуры. Однако не только эти изменения способствуют развитию варикозной трансформации венозной стенки. Появление множества телеангиоэктазий и ретикулярных вен на фоне гипоксии тканей связано с активацией VEGF-A (эндотелиального фактора роста фибробластов А) — сигнального белка, вырабатываемого клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза. Избыточная экспрессия VEGF влечет за собой сосудистые заболевания в различных частях тела.

Цель исследования: создание способа прогнозирования развития рецидива варикозной болезни нижних конечностей.

Материалы и методы: проведено 2 независимых исследования. В первом исследовании с ультразвуковой диагностикой магистральных вен нижних конечностей и геномным анализом образцов крови приняли участие 75 человек с варикозной болезнью нижних конечностей, находившиеся на стационарном лечении в сосудистом отделении клиники госпитальной хирургии СамГМУ, средний возраст составил $43,7 \pm 5,9$ лет, из них женщин 55, мужчин 20 человек. Методом серийной выборки по клиническому признаку все пациенты с классом варикозной болезни C2-C6 (CEAP-классификатора) были разделены на две группы: I группа (n=17) — с рецидивом варикозной болезни нижних конечностей; II группа (n=58) — пациенты, которые

обратились с варикозной болезнью нижних конечностей впервые. В обеих группах выполнена real-time PCR с аллель-специфичными праймерами для определения мутации A82G в гене MMP-12.

Во втором исследовании приняли участие 44 пациента с варикозной болезнью нижних конечностей, средний возраст составил $55,5 \pm 2,7$ лет, из них мужчин 10, женщин 34. Аналогично первому исследованию, все пациенты были разделены на две группы: I группа (n=5) — с рецидивом варикозной болезни нижних конечностей; II группа (n=39) - обратившиеся с варикозной болезнью нижних конечностей впервые. Всем пациентам выполнена real-time PCR с аллель-специфичными праймерами для определения мутации C634G в гене VEGF-A.

Результаты исследования: в первом исследовании установлено, что у пациентов как I, так и II группы, имеющих ген MMP-12 в гетерозиготном варианте, кроме варикозно расширенных подкожных вен изначально присутствовала дилатация берцовых или подколенной вены (с диаметром сосудов $5,4 \pm 0,3$ мм и $10,7 \pm 0,24$ мм соответственно) с относительной клапанной недостаточностью, наличием кратковременного рефлюкса и замедлением эвакуации крови из глубокой венозной системы. У пациентов I группы ген MMP-12 встречался в 80% случаев (гомо- и гетерозиготной вариации), тогда как во II группе только в 33,3% случаев. Критерий согласия Пирсона - 10,4 (критическое значение критерия — 6,63), $p < 0,01$. Частота рецидива варикозной болезни нижних конечностей и гена MMP-12 оценивалась с помощью критерия Спирмена, который равен 1,000 с числом степеней свободы 23, статистически значимая зависимость ($p < 0,05$).

Во втором исследовании обнаружена значимая корреляция по CEAP классификатору между I и II группами пациентов с генотипом CC (гомозиготным), коэффициент Пирсона 0,79, $p < 0,11$ и средняя корреляция между I и II группами пациентов с генотипом CG (гетерозиготным), коэффициент Пирсона 0,603, $p < 0,28$. Также выявлена достоверная ($p < 0,01$) корреляция по длительности заболевания между группами пациентов с генотипом CC и CG - коэффициент корреляции Пирсона 0,92.

Заключение: В исследовании мутации гена MMP-12 установлена взаимосвязь его полиморфизма с частотой рецидива варикозной болезни нижних конечностей, что может служить предиктором развития структурных изменений в стенке вены. В исследовании гена VEGF-A корреляция между рецидивом варикозной болезни и его отсутствием по стадии классификатора CEAP сомнительна. Достоверна корреляция по длительности заболевания между группами пациентов с CC и CG генотипом, исходя из чего можно сделать вывод, что при более длительном течении заболевания чаще происходят мутации в гене VEGF-A, усугубляющие течение варикозной болезни нижних конечностей.