



XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CASR* НА РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Литвинова М.М.^{1,2}, Егшатын Л.В.^{2,3,4}, Хафизов К.Ф.⁵, Светличная Д.В.¹, Филиппова Т.В.¹

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

2 – ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

3 – ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, Москва

4 – ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

5 – ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» МЗ РФ, Москва

21-23 ноября 2019 г. Москва

РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ



К настоящему времени достаточно убедительно доказана тесная взаимосвязь генетических нарушений с клиническими проявлениями практически всех заболеваний человека, не являются исключениями гиперпаратиреоз и нарушение кальциевого обмена.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХБП 5 СТ.

[akizawa T., 1993, salem M., 1997, K/DOQI, 2003, levin A., 2007].

- В 90-е годы XX века составляла 43-90%,
- По последним данным – 20-67%

Основной причиной формирования гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП является состояние хронической гипокальциемии и гиперфосфатемии на фоне измененных уровней витамина D и P. Именно это лежит в основе дальнейшей прогрессирующей пролиферации клеток паращитовидных желез.

Поддержание концентрации внеклеточного кальция, необходимо для реализации различных физиологических эффектов и во многом зависит от функционирования гена *CASR*.

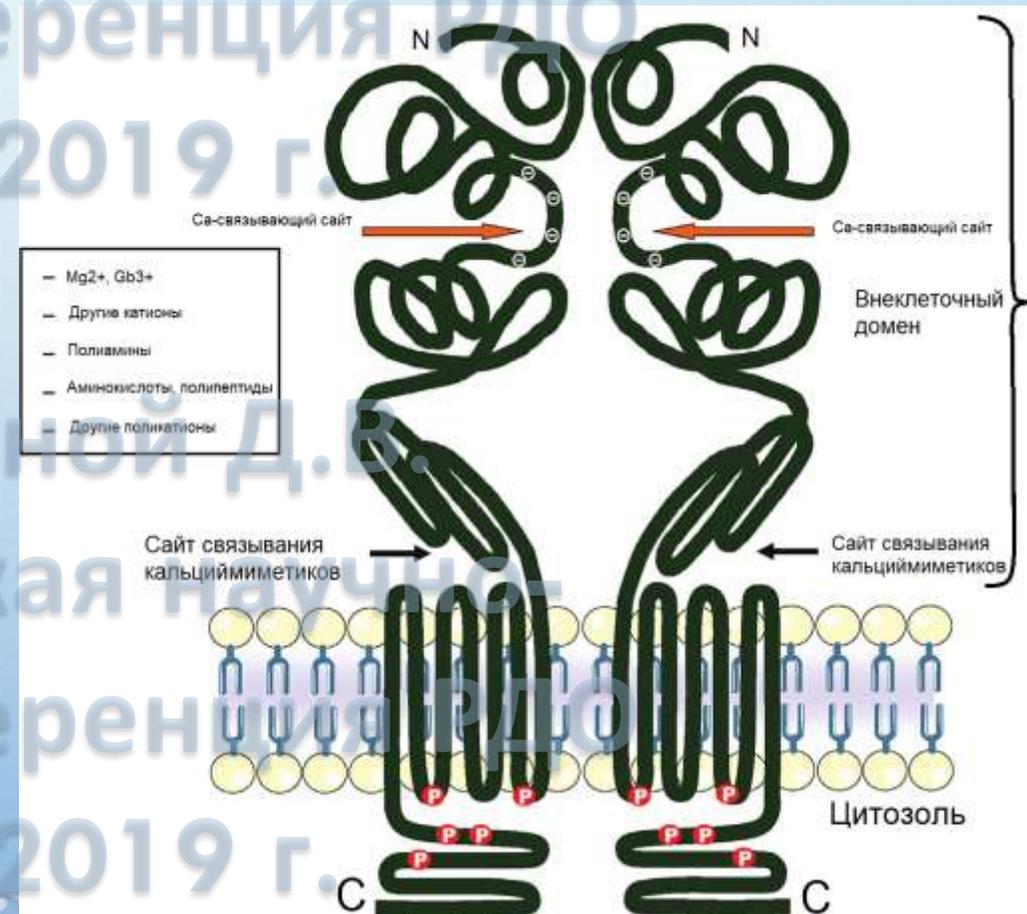


- Ген *CASR* кодирует кальций-чувствительный рецептор (CaSR) и расположен на длинном плече хромосомы 3, в регионе 3q13.3-21.

- Ген *CASR* экспрессируется в тканях, участвующих в метаболизме кальция:

- Паращитовидные железы;
- С-клетки щитовидной железы;
- Почки;
- Кости;
- Кишечник.

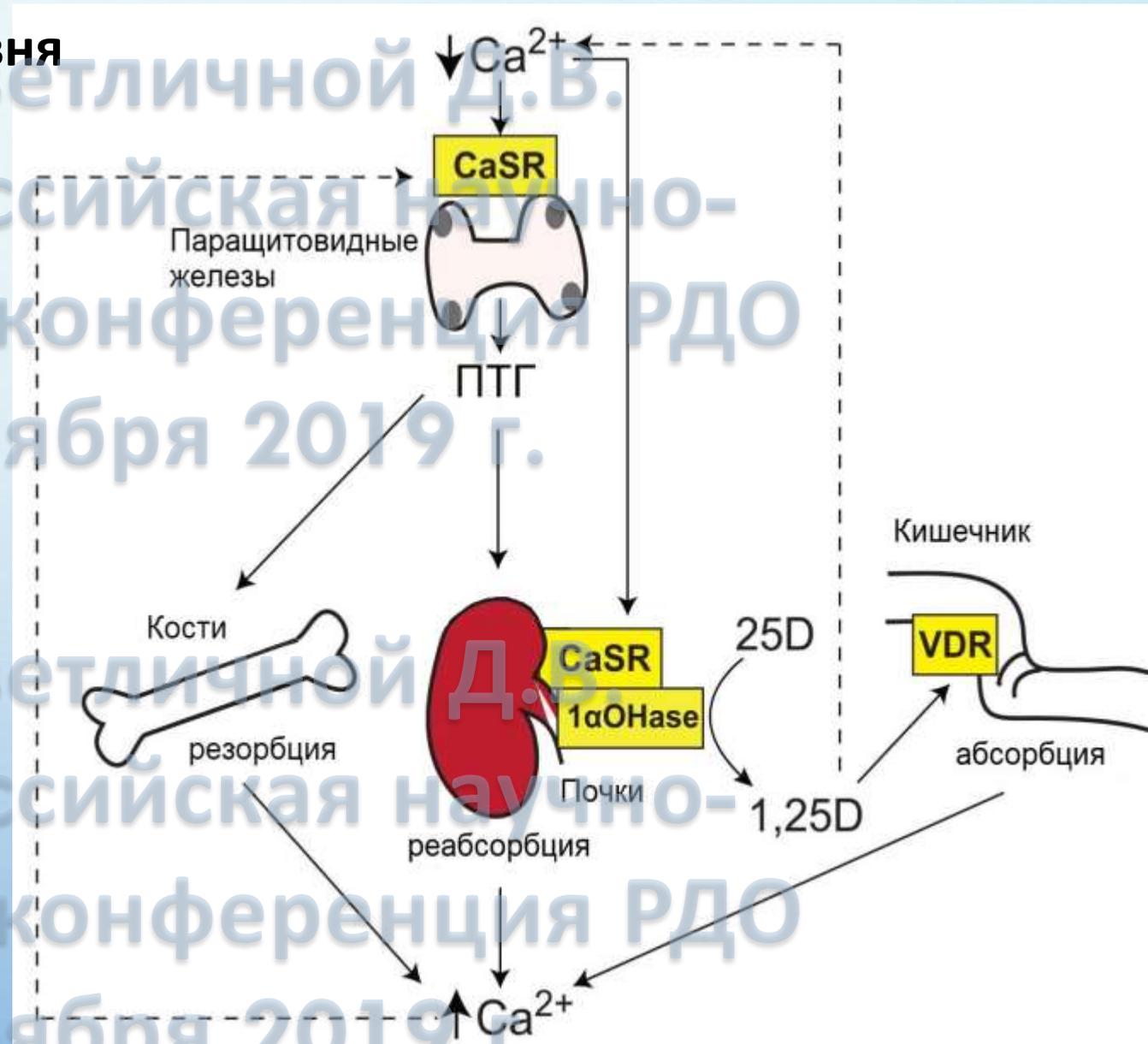
Также экспрессия гена *CASR* обнаружена в ряде других тканей организма.



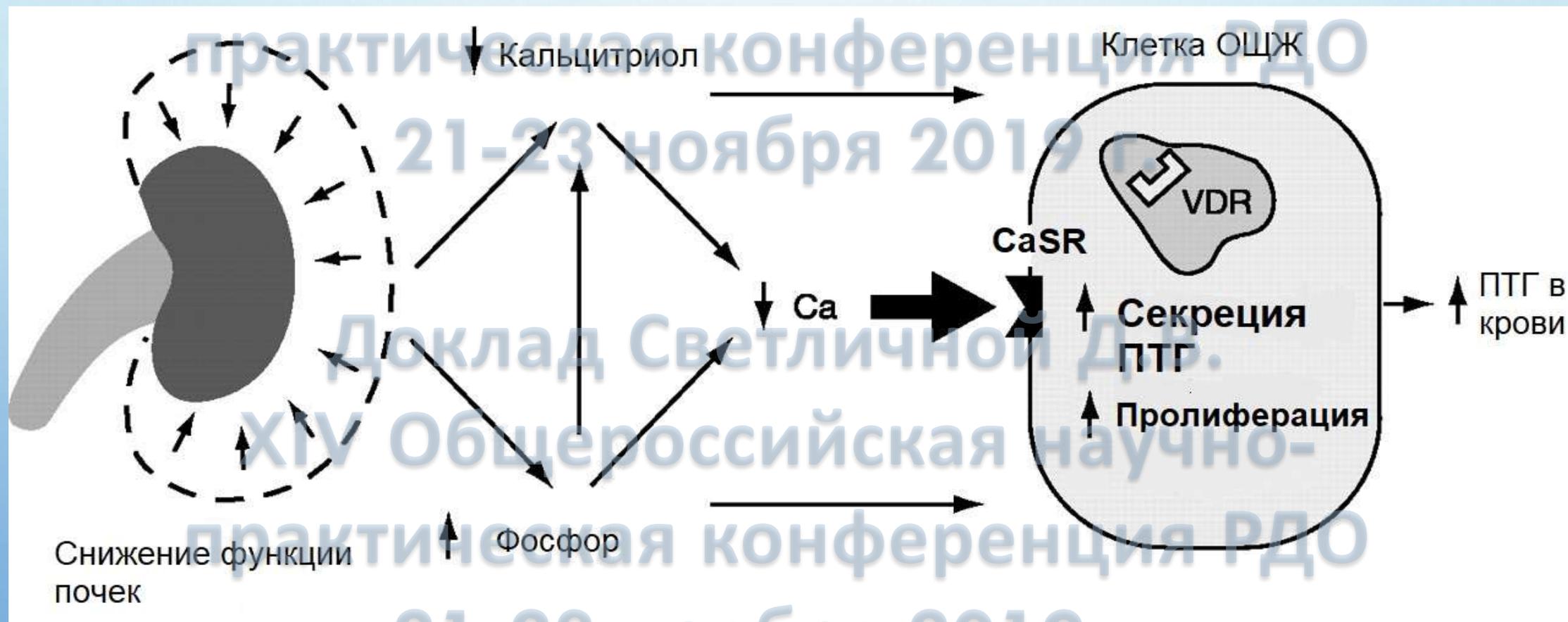
Механизм регулирования уровня внеклеточного кальция

Активация CaSR при гиперкальциемии приводит к:

- Подавлению выработки и секреции ПТГв клетках околощитовидной железы;
- Ингибированию реабсорбции ионов Ca в почках;
- Ингибирует экспрессию фермента 1α -гидроксилазы в почках, тем самым влияя на синтез кальцитриола;
- Повышению секреции кальцитонина в С-клетках щитовидной железы.



ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



Доклад Светличной Д.В.

- До внедрения в клиническую практику кальцимитетиков у многих пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и прогрессирующей пролиферации клеток паращитовидных желез развивается резистентность к консервативной терапии, что приводит к необходимости паратиреоидэктомии (ПТЭ).

Доклад Светличной Д.В.

- ПТЭ - эффективный метод лечения ВГПТ, однако в 3 - 4% случаев наблюдаются осложнения, а у 10 - 83% пациентов – рецидив ВГПТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Изучение влияния полиморфизмов rs1801725 (p.Ala986Ser, G>T), rs1042636 (p.Arg990Gly, A>G) и rs1801726 (p.Glu1021Gln, G>C) гена CASR на лечение вторичного гиперпаратиреоза кальцимиметиками



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группы обследуемых:

- **Опытная группа:** 25 человек, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом более 1 года с установленным диагнозом вторичного гиперпаратиреоза тяжелого течения с показаниями к паратиреоидэктомии.
- **Контрольная группа:** 98 человек без признаков гиперпаратиреоза, не страдающие патологией почек.



Метод исследования:

Прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру

Всем пациентам опытной группы была назначена препаратом Цинакальцет в дозе 30 мг.

Проводился контроль биохимических показателей кальциево-фосфорного обмена до начала терапии и через 3 месяца после начала лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- По частоте статистически значимое отличие между группами выявлено для полиморфизма rs1801726 (p.Glu1021Gln, G>C).

Аллельная частота с.3061C (rs1801726) составила (Chi-квадрат 7.780, p=0.006):

- 92% в группе больных ВГПТ
- 73,5% в группе здоровых лиц

Относительный риск (RR) развития ВГПТ при носительстве аллеля с.3061C составил 3,4. Отношение шансов (OR) - 2,4.

По полиморфизмам rs1801725 (p.Ala986Ser, G>T) и rs1042636 (p.Arg990Gly, A>G) статистически значимой разницы по частоте встречаемости между двумя группами не выявлено.

Вывод: Аллель с.3061C полиморфизма rs1801726 гена CASR ассоциирован с повышенным риском развития ВГПТ на фоне заместительной почечной терапии.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CASR

Полиморфизмы гена CASR	Неносители		Носители		p
	Ca,+ (Me)	Ca скор. (Me)	Ca+	Ca скор.	
rs1801725	2,75	2,72	2,6	2,604	P=0,01
rs1042636					
rs1801726					

Вывод: В группе носителей полиморфизмов гена CASR (rs1801725/ rs1042636/ rs1801726) уровень Ca+ и Ca скор. значительно ниже, чем у неносителей.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1801725 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ

До лечения (носители полиморфизма) – генотипы AS и SS								
	ПТГ	Ca+	Ca++	P	Альбумин	Ca скор.	Ca*P	ЩФ
rs1801725	1344,5	2,53	1,185	2,155	40,5	2,57	5,7159	407,45
Через 3 месяца								
rs1801725	839	2,3	1,145	1,705	41	2,29	3,8176	387,9
P	0,072759	0,073461	0,185122	0,044265	0,365463	0,018977	0,008745	0,999143

До лечения (неносители полиморфизма) – генотип AA								
	ПТГ	Ca+	Ca++	P	Альбумин	Ca скор.	Ca*P	ЩФ
rs1801725	1449	2,64	1,23	2,4	41	2,642	6,3228	304
Через 3 месяца								
rs1801725	784,7	2,5	1,18	2	43	2,516	5,0738	326
P	0,002768	0,131664	0,188063	0,009235	0,172793	0,038661	0,002233	0,502882

Вывод: носители полиморфизма rs1801725 гена CASR хуже отвечают на терапию кальцимиметиками.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1801726 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ

До лечения (носители полиморфизма) – генотип QE (CG)									
	ПТГ	Ca+	Ca++	P	Альбумин	Ca скор.	Ca*P	ЩФ	
rs1801726	1296	2,535	1,17	2,7	42,4	2,53	6,681	472	
Через 3 месяца									
rs1801726	807,2	2,48	1,135	2,15	45,25	2,375	4,8369	353,2	
P	0,029811	0,57957	0,904176	0,082779	0,576291	0,506057	0,037354	0,609476	

До лечения (неносители полиморфизма) – генотип Q/Q (C/C)									
	ПТГ	Ca+	Ca++	P	Альбумин	Ca скор.	Ca*P	ЩФ	
rs1801726	1458	2,64	1,23	2,27	41	2,642	6,0766	272,6	
Через 3 месяца									
rs1801726	768	2,48	1,16	1,9	42	2,45	4,3618	297,8	
P	0,002608	0,026203	0,037033	0,00972	0,18652	0,004178	0,00197	0,537997	

Вывод: носители полиморфизма rs1801726 гена CASR хуже отвечают на терапию кальцимиметиками

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1042636 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ

До лечения (носители полиморфизма) – генотипы RG и GG

	ПТГ	Ca+	Ca++	P	Альбумин	Ca скор.	Ca*P	ЩФ
rs1042636	1636	2,615	1,22	2,45	41,25	2,604	6,3173	288,3
Через 3 месяца								
rs1042636	800,4	2,485	1,125	2,04	42	2,447	5,2788	502,5
P	1,78E-05	0,713548	0,405941	0,07839	0,605327	0,625745	0,082366	0,268089

До лечения (неносители полиморфизма) – генотип R/R

	ПТГ	Ca+	Ca++	P	Альбумин	Ca скор.	Ca*P	ЩФ
rs1042636	1208	2,64	1,22	2,2	40,3	2,634	6,1392	342,4
Через 3 месяца								
rs1042636	579,7	2,47	1,18	1,8	42	2,45	4,2008	273
P	0,025837	0,018796	0,057498	0,008428	0,166994	0,001356	0,000783	0,787889

Вывод: носители полиморфизма rs1042636 гена CASR хуже отвечают на терапию кальцимиметиками по сравнению с неносителями.

Доклад Светличной Д.В.

ВЫВОДЫ:

- Неносители полиморфизмов rs1801725, rs1801726, rs1042636 гена CASR лучше отвечают на терапию цинакальцетом.
- Таким образом, генотипирование пациентов на носительство полиморфизмов гена CASR позволит подбирать персонализированную терапию кальцимиметиками при вторичном гиперпаратиреозе.

Доклад Светличной Д.В.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!
21-23 ноября 2019 г.

Контакты:

- Литвинова Мария Михайловна, ФГАОУ ВО первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ
e-mail: mariya.litvinova@gmail.com
- Егшатын Лилит Ванковна, – ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru