

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Никулина С.Ю.¹, Чернова А.А.¹, Третьякова С.С.¹, Максимов В.Н.², Иванова А.А.², Никулин Д.А.³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: tretyakova_svet@mail.ru;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН», Новосибирск;

³ФГБУЗ «Сибирский клинический центр» ФМБА России

С целью изучения роли полиморфизма rs3825214 гена *TBX5* в развитии вторичных нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости проведено обследование 157 пациентов с вторичными нарушениями сердечной проводимости, имеющих ишемическую болезнь сердца и перенесших инфаркт миокарда, и 159 здоровых лиц без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов основной группы 40 человек имели атриовентрикулярную блокаду 1-й, 2-й или 3-й степени, 58 пациентов – блокаду правой ножки пучка Гиса, 59 пациентов – блокаду левой ножки пучка Гиса. Пациентам проведено клиническое, лабораторное инструментальное и молекулярно-генетическое обследование. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 7.0». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05. Установлено, что наличие гомозиготного распространенного генотипа AA по ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5* у пациентов с ишемической болезнью сердца снижает вероятность развития нарушений атриовентрикулярной проводимости.

Ключевые слова: атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса, генетическая предрасположенность, ген *TBX5*, однонуклеотидный полиморфизм, ишемическая болезнь сердца

GENETIC DETERMINISM OF CARDIAC CONDUCTION DISORDERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Nikulina S.Yu.¹, Chernova A.A.¹, Tretyakova S.S.¹, Maksimov V.N.², Ivanova A.A.², Niculin D.A.³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Health Ministry Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: tretyakova_svet@mail.ru;

²Scientific-research Institute of Therapy and Preventive Medicine SD RAMS, Novosibirsk;

³Siberian clinical center of Russian FMBA

We were examined 157 patients with acquired cardiac conduction disorders, coronary heart disease and myocardial infarction and 159 healthy people to study the role of rs3825214 polymorphism *TBX5* gene in development of the acquired atrioventricular and intraventricular conduction disorders. 40 patients had atrioventricular block of the 1, 2 or 3 degrees, 58 patients had the right bundle branch block, 59 patients – the left bundle branch block. The patients was examined clinically, laboratory, instrumental and genetically. Statistical data processing was performed using software package «Statistica 7.0». The critical level of significance for testing of statistical hypotheses was taken less than 0.05. It was established that the presence of the homozygous common AA genotype SNPS A>G (rs3825214) gene *TBX5* in patients with coronary heart disease reduces the risk of development of atrioventricular conduction disorders.

Keywords: atrioventricular block, bundle branch block, genetic predisposition, gene *TBX5*, single nucleotide polymorphism, coronary heart disease

Нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости представляют собой одну из важных проблем кардиологии. Прогрессирующее замедление атриовентрикулярной проводимости приводит к развитию полной блокады сердца, синкопальным состояниям и внезапной смерти. Замедление внутрижелудочковой

проводимости способствует нарушению сокращения межжелудочковой перегородки, снижению глобальной сократимости миокарда, развитию систолической и диастолической дисфункции миокарда. Доказано, что наличие блокады правой или левой ножки пучка Гиса у пациентов с ишемической болезнью сердца является достоверным предиктором смертности [2, 8]. В большинстве случаев сердечно-сосудистые заболевания являются мультифакторными. Наиболее часто к замедлению сердечной проводимости приводят ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ревматическая болезнь сердца, неревматический миокардит, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, системные заболевания [1, 10, 11]. Определенный вклад в развитие патологии проводящей системы сердца вносят аномалии белков, которые могут быть вызваны однонуклеотидными заменами в структуре кодирующих их генов [4]. В литературе последних лет имеется достаточно данных о влиянии полиморфизмов гена *TBX5* на развитие и прогрессирование различных видов нарушений сердечной проводимости [7, 5], в том числе на продолжительность интервала PQ на ЭКГ, который отражает скорость АВ-проведения, а также на продолжительность интервала QRS (внутрижелудочковое проведение) у пациентов с синдромом Бругада [9]. Однако в доступной нам литературе отсутствуют данные о влиянии однонуклеотидных полиморфизмов гена *TBX5* на развитие нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в РФ.

Цель исследования: изучить роль однонуклеотидного полиморфизма rs3825214 гена *TBX5* в развитии вторичных нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 157 пациентов с вторичными нарушениями сердечной проводимости (НСП), средний возраст $64,13 \pm 11,58$ лет, из них 105 мужчин и 52 женщины. Все лица основной группы страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесли инфаркт миокарда с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением инфаркт-зависимой коронарной артерии, кровоснабжающей зону повреждения миокарда с соответствующими путями проведения импульса. Все обследованные пациенты по данным более ранних выписок из историй болезней и ЭКГ не имели патологии проводящей системы сердца, т.е. НСП имели ишемическую природу возникновения. Из 157 пациентов 40 имели атриовентрикулярную блокаду (АВБ) 1-й, 2-й или 3-й степени, 58 пациентов – нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)), 59 пациентов – нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса (ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)). Всем пациентам основной группы в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона

проведено клинико-инструментальное обследование, включающее объективный осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), электрокардиографию, эхокардиоскопию, коронароангиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ – при наличии показаний.

Группа контроля представлена популяционной выборкой 159 жителей г. Новосибирска без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний, из них 105 мужчин и 54 женщины, обследованных в рамках исследования, проведенного на материале международного проекта HAPIEE. Средний возраст группы контроля $58,2 \pm 7,09$ лет. Перечень обследований контрольной группы включал: регистрацию социально-демографических данных; клиническое обследование, стандартный опросник по курению; антропометрию; измерение артериального давления; исследование биохимических показателей сыворотки крови.

Генотипирование лиц основной и контрольной групп по полиморфизму rs3825214 гена *TBX5* осуществлялось в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН» г. Новосибирска с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе StepOnePlus.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 7.0». Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Наличие ассоциации аллелей и генотипов с риском возникновения заболевания определяли с помощью величины отношения шансов (ОШ). Для ОШ рассчитывали доверительный интервал при уровне значимости 95%.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе распределения частот генотипов и аллелей ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5* среди больных с вторичными нарушениями сердечной проводимости и лиц контрольной группы статистически значимых различий выявлено не было. В то же время наблюдалось некоторое снижение числа носителей распространенного генотипа AA среди больных с вторичными НСП ($57,7\% \pm 4,0$) по сравнению с контрольной группой ($64,2\% \pm 3,8$). Гетерозиготный генотип AG преобладал в группе пациентов с вторичными НСП ($34,0\% \pm 3,8$) в сравнении с контролем ($29,6\% \pm 3,6$). Редкий гомозиготный генотип GG также чаще встречался среди больных с вторичными НСП ($8,3\% \pm 2,2$), чем среди здоровых лиц ($6,3\% \pm 1,9$).

Таким образом, в группе пациентов с вторичными нарушениями сердечной проводимости наблюдалась статистически незначимая тенденция к снижению числа носителей распространенного генотипа и увеличению числа носителей редкого генотипа гена *TBX5* по сравнению с контролем.

В подгруппе женщин с вторичными НСП наблюдалась тенденция, характерная группе пациентов с вторичными НСП. Число носителей гомозиготного распространенного генотипа среди женщин с вторичными НСП было ниже ($55,8\% \pm 6,9$), чем среди женщин контрольной группы ($70,4\% \pm 6,2$). Носителей гетерозиготного генотипа среди женщин с вторичными НСП было больше ($34,6\% \pm 6,6$), чем в контрольной группе ($27,8\% \pm 6,1$). Редкий гомозиготный генотип чаще встречался у женщин с вторичными НСП ($9,6\% \pm 4,1$), чем в группе контроля ($1,9\% \pm 1,8$). Полученные различия в частотах генотипов не были статистически значимыми. Однако было установлено достоверное преобладание редкого аллеля G среди женщин с вторичными НСП ($26,9\% \pm 4,3$) по сравнению с группой контроля ($15,7\% \pm 3,5$, $p=0,047$). Распространенный аллель A реже встречался у женщин с НСП ($73,1\% \pm 4,3$), чем у здоровых женщин ($84,3\% \pm 3,5$). Таким образом, аллель G гена *TBX5* является генетическим предиктором развития вторичных нарушений сердечной проводимости у женщин.

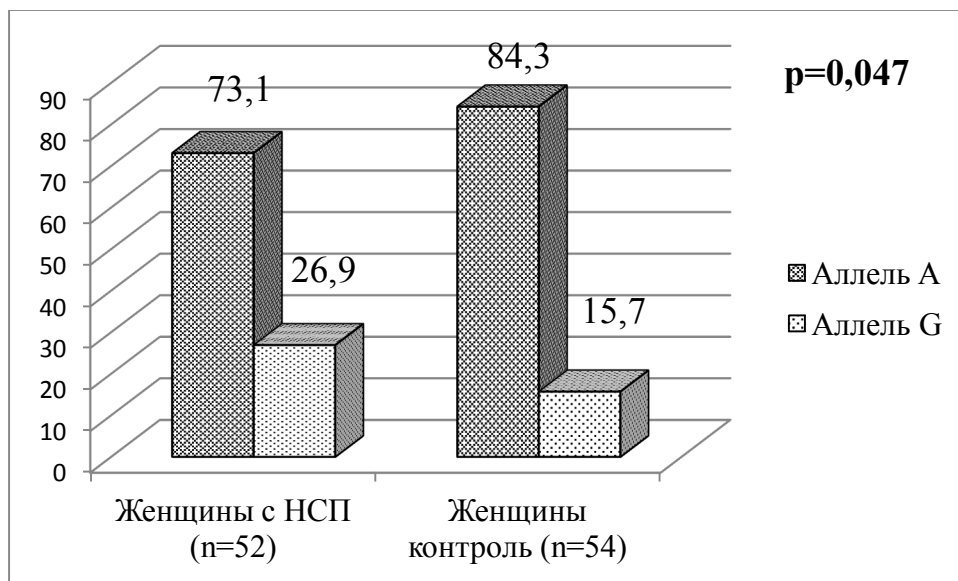


Рис. 1. Распределение частот аллелей ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5* среди женщин с вторичными НСП и лиц контрольной группы

В подгруппе мужчин с вторичными НСП частота распространенного гомозиготного генотипа AA составила $58,7\% \pm 4,8$, гетерозиготного генотипа AG – $33,7\% \pm 4,6$, редкого гомозиготного генотипа GG – $7,7\% \pm 2,6$. В группе контроля $55,2\% \pm 4,9$ мужчин являлись носителями генотипа AA, $36,2\% \pm 4,7$ – носителями генотипа AG, $8,6\% \pm 2,7$ – носителями генотипа GG. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов и аллелей в данных подгруппах выявлено не было.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей гена *TBX5* у пациентов с вторичными нарушениями атриовентрикулярной проводимости и лиц контрольной группы были получены следующие результаты (табл. 1). Установлено статистически значимое снижение числа носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю в группе больных с АВБ ($40,0\% \pm 7,7$) по сравнению с контрольной группой ($64,2\% \pm 3,8$, $p=0,005$). Гетерозиготный генотип AG достоверно чаще встречался в группе больных с вторичными АВБ ($52,5\% \pm 7,9$), чем среди здоровых лиц ($29,6\% \pm 3,6$, $p=0,006$). Носители гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю преобладали среди пациентов с вторичными АВБ ($7,5\% \pm 4,2$) в сравнении с контролем ($6,3\% \pm 1,9$), но статистически значимо не различались ($p>0,05$). Распространенный аллель А также достоверно реже встречался среди больных с АВБ ($66,3\% \pm 5,3$), чем у лиц контрольной группы ($78,9\% \pm 2,3$, $p=0,017$). Редкий аллель G, напротив, преобладал у пациентов с вторичными АВБ ($33,8\% \pm 5,3$) по сравнению с контролем ($21,1\% \pm 2,3$).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5* среди больных с вторичными АВБ и лиц контрольной группы

Генотипы по ОНП гена <i>TBX5</i>	Вторичные АВБ (n=40)			Контроль (n=159)			p
	абс	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	
Генотипы							
AA	16	40,0	7,7	102	64,2	3,8	p=0,005
AG	21	52,5	7,9	47	29,6	3,6	p=0,006
GG	3	7,5	4,2	10	6,3	1,9	p=0,782*
Аллели							
Аллель А	53	66,3	5,3	251	78,9	2,3	p=0,017
Аллель G	27	33,8	5,3	67	21,1	2,3	p=0,017
ОШ A/G; 95%ДИ ОШ	1,908; 1,117–3,262						
Суммарные аллели							
AA	16	40,0	7,7	102	64,2	3,8	p=0,005
AG+GG	24	60,0	7,7	57	35,8	3,8	p=0,005
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,702; 1,315-5,555						
AA+AG	37	92,5	4,2	149	93,7	1,9	p=0,782

GG	3	7,5	4,2	10	6,3	1,9	p=0,782*
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,826; 0,216–3,125						

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

На основании полученных результатов можно полагать, что генотип AA играет протективную роль в отношении развития нарушений атриовентрикулярной проводимости у пациентов с ишемической болезнью. Вероятность развития АВБ при наличии генотипа AA ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5* снижается в 2,7 раз (рис. 2).

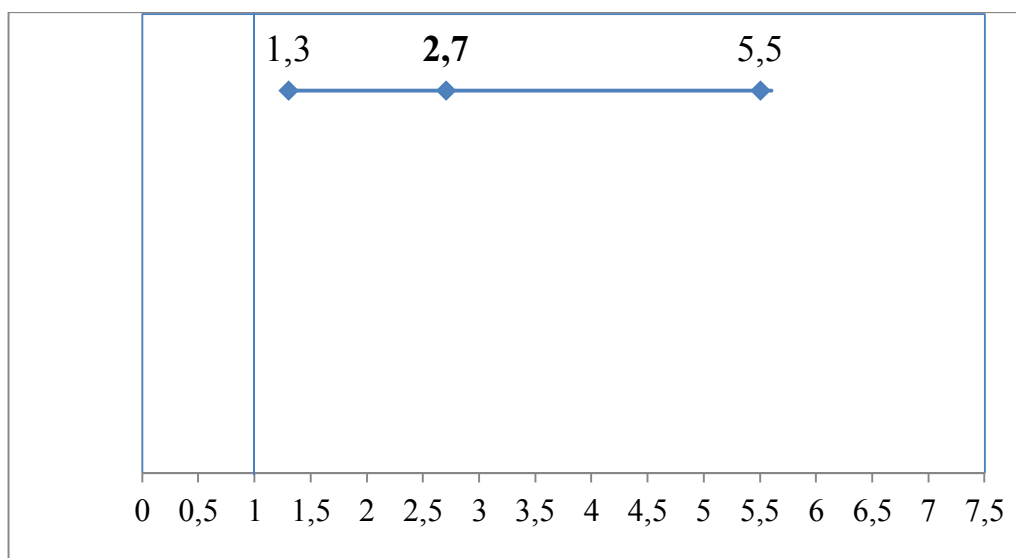


Рис. 2. Шанс отсутствия развития вторичных нарушений атриовентрикулярной проводимости (оцененный по отношению шансов) у носителей распространенного генотипа AA ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5*

В результате анализа распределения частот генотипов и аллелей ОНП A>G (rs3825214) гена *TBX5* в группе пациентов с вторичным нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса и лиц контрольной группы не было выявлено статистически значимых различий. Число носителей распространенного генотипа AA в группе больных с вторичными ПБПНПГ (НБПНПГ) ($65,5\% \pm 6,2$) соответствовало числу носителей генотипа AA в контрольной группе ($64,2\% \pm 3,8$). Гетерозиготный генотип AG несколько реже встречался у пациентов с вторичными ПБПНПГ (НБПНПГ) ($25,9\% \pm 5,7$), чем в группе контроля ($29,6\% \pm 3,6$). Редкий гомозиготный генотип GG незначительно преобладал среди пациентов с вторичными ПБПНПГ (НБПНПГ) ($8,6\% \pm 3,7$) в сравнении с контролем ($6,3\% \pm 1,9$).

Анализ распределения частот и аллелей ОНП A>G (rs3825214) гена TBX5 среди пациентов с вторичными нарушениями проводимости по левой ножке пучка Гиса также не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах. Однако отмечалось снижение числа носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди пациентов с вторичными ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($62,1\% \pm 6,4$) по сравнению с контрольной группой ($64,2\% \pm 3,8$). Частоты гетерозиготного генотипа были практически одинаковы в сравниваемых группах: $29,3\% \pm 6,0$ в группе пациентов с вторичными ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и $29,6\% \pm 3,6$ в группе контроля. Гомозиготный редкий генотип GG несколько чаще встречался у пациентов с вторичными ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($8,6\% \pm 3,7$), чем среди здоровых лиц ($6,3\% \pm 1,9$).

Во всех подгруппах пациентов (с атриовентрикулярными блокадами, блокадами правой ножки пучка Гиса, блокадами левой ножки пучка Гиса) наблюдалась тенденция, характерная основной группе пациентов с вторичными нарушениями сердечной проводимости: увеличение числа носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена TBX 5 по сравнению с контрольной группой. Результаты не являются статистически значимыми, но соответствуют данным литературы по европейской, азиатской и афроамериканской популяциям [6, 12], а также данным наших собственных исследований ОНП A>G (rs3825214) гена TBX5 у пациентов с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости, опубликованным ранее [3].

Заключение

Нарушения сердечной проводимости являются мультифакторными заболеваниями, что подтверждают результаты представленного исследования. Несмотря на вторичную природу атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокад у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, генотип пациента вносит определенный вклад в развитие указанных патологий. Наличие гомозиготного распространенного генотипа AA по ОНП A>G (rs3825214) гена TBX5 у пациентов с ИБС снижает вероятность развития нарушений атриовентрикулярной проводимости, а наличие аллеля G повышает риск развития вторичных нарушений сердечной проводимости у женщин. Кроме того, нельзя исключить, что редкий гомозиготный генотип GG по ОНП A>G (rs3825214) гена TBX5 повышает риск возникновения вторичных нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Отсутствие статистически значимых результатов в отношении редкого генотипа GG может быть обусловлено недостаточным количеством обследованных пациентов, в связи с этим необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Список литературы

1. Выскубова Е.В. Контрактильность миокарда при полной блокаде левой ножки пучка Гиса: автореф. дис. канд. мед. наук. – Краснодар, 2015. – 20 с.
2. Журавлева Л.В. Клиническое и прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса / Л.В. Журавлева, А.А. Янкевич // Кардиоревматология. – 2014. – Т. 177, № 1. – С. 28–32
3. Роль гена транскрипционного фактора TBX 5 в развитии нарушений проводимости сердца / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология. – 2015. — № 12. – С. 31–35.
4. Школьников М.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца / М.А. Школьников, М.С. Харлап, Р.А. Ильдарова // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 87, № 1. – С. 8–25.
5. A large permissive regulatory domain exclusively controls Tbx3 expression in the cardiac conduction system / J. H. van Weerd, I. Badi, M. van den Boogaard [et al.] // Circ. Res. – 2014. – Vol. 115, № 4. – P. 432–441.
6. Disruption of myocardial Gata4 and Tbx5 results in defects in cardiomyocyte proliferation and atrioventricular septation / C. Misra, S.W. Chang, M. Basu [et al.]. // Hum. Mol. Genet. – 2014. – Vol. 23, №19. – P.5025-5035.
7. Duijvenboden K. van. Gene regulatory elements of the cardiac conduction system / K. van Duijvenboden, J. M. Ruijter, V. M. Christoffels // Brief. Funct. Genomics. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 28–38.
8. Ferna´ndez-Lozano I. Right bundle branch block: are we looking in the right direction? / I. Ferna´ndez-Lozano, J. Brugada // European Heart Journal. – 2013. – V. 31. – P. 86–88.
9. Genome-wide association studies of the PR interval in African Americans / J. G. Smith, J. W. Magnani, C. Palmer [et al.] // PLoS Genet. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. e1001304.
10. Lim H.E. Acute myocarditis associated with cardiac amyloidosis manifesting as transient complete atrioventricular block and slow ventricular tachycardia / H.E. Lim, H.N. Pak, Y.H. Kim // Int. J. Cardiol. – 2006. – V. 109, № 3. – P. 395–397.
11. Locations of coronary artery lesions in patients with severe conduction disturbance / M. Yesil, E. Arikan, N. Postaci [et al.] // Int. Heart J. – 2008. – V.49, № 5. – P. 525–531.
12. Morphological and molecular bases of cardiac development / J. Kobylińska, W. Dworzański, M. Cendrowska-Pinkosz [et al.] // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). – 2013. – Vol. 67. – P. 950–957.