



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.2.014>
УДК 612.127.4.015.36:616.12.-008.3-085.222



Колоцей Л.В.✉, Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Клиническая значимость определения уровней нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина в плазме крови пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, подготовка текста рукописи – Колоцей Л.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Снежицкий В.А.

Подана: 13.04.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: lkolotsey@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить клиническую значимость определения уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и ее адаптерного протеина (NOS1AP) в плазме крови как показателей угрозы риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) и полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT, пациенты были разделены на две группы: «СУИ QT» (n=64) и «Без СУИ QT» (n=46). В качестве группы контроля обследованы 40 человек с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца. Всем пациентам проводились инструментальные и лабораторные исследования, в том числе определение уровней NOS1 и NOS1AP в плазме венозной крови методом ИФА.

Результаты. У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT наблюдались достоверно более низкие уровни NOS1 и NOS1AP, по сравнению с пациентами без СУИ QT ($p < 0,01$), а также с участниками контрольной группы ($p < 0,001$). Установлены значимые ($p < 0,01$) обратные корреляционные взаимосвязи между NOS1 и NOS1AP и рядом электрокардиографических показателей, среди которых продолжительность скорректированного интервала QT, интервала JT и индекса кардиоэлектрофизиологического баланса. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между значениями NOS1 и NOS1AP ($R=0,43$, $p < 0,001$). При значениях $NOS1 \leq 1,84$ мкг/л (ОШ=5,8, 95% ДИ 1,39–24,17, $p=0,02$) и $NOS1AP \leq 430$ нг/л (ОШ=5,2, 95% ДИ 1,24–21,06, $p=0,023$) отмечался высокий риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

Заключение. Учитывая эффекты влияния метаболической системы синтеза оксида азота и антиаритмических препаратов на кальциевые и калиевые каналы кардиомиоцитов, следует полагать, что пациенты с низкими значениями содержания нейрональной NO-синтазы и ее адаптерного протеина имеют дополнительный проаритмогенный риск, вызываемый приемом антиаритмических препаратов III класса.

Ключевые слова: нейрональная NO-синтаза, адаптерный протеин нейрональной NO-синтазы, антиаритмические препараты III класса, лекарственно-индуцированный синдром удлинённого интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия

Kalatsei L.✉, Snezhitskiy V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Clinical Significance of Determining the Levels of Neuronal Nitric Oxide Synthase and Its Adapter Protein in the Plasma of Patients with Drug-Induced Long QT Syndrome Caused by Class III Antiarrhythmic Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection and statistical analysis, text writing – Kalatsei L.; study concept and design, text editing – Snezhitskiy V.

Submitted: 13.04.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: lkolotsey@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the clinical significance of levels of neuronal NO synthase (NOS1) and its adapter protein (NOS1AP) as indicators for the risk of drug-induced long QT syndrome (LQTS) and polymorphic ventricular tachycardia (PVT) in patients taking class III antiarrhythmic drugs.

Materials and methods. The study included 110 patients with coronary artery disease (CAD) and/or hypertension and cardiac arrhythmias who took class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol). Depending on the presence or absence of drug-induced LQTS, patients were divided into 2 groups: "LQTS" (n=64) and "Without LQTS" (n=46). As a control group, 40 patients with chronic forms of CAD and/or hypertension without a history of cardiac arrhythmias were examined. All patients underwent instrumental and laboratory studies, including the determination of NOS1 and NOS1AP levels in venous blood plasma by ELISA.

Results. Patients with drug-induced LQTS had significantly lower levels of NOS1 and NOS1AP compared with patients without LQTS ($p<0.01$) and controls ($p<0.001$). Significant ($p<0.01$) inverse correlations were established between NOS1 and NOS1AP and a number of electrocardiographic parameters, including the duration of the corrected QT interval, the JT interval, and the index of cardioelectrophysiological balance. A direct correlation was found between NOS1 and NOS1AP values ($R=0.43$, $p<0.001$). In patients with drug-induced LQTS and $NOS1 \leq 1.84$ mcg/L ($OR=5.8$, 95% CI 1.39–24.17, $p=0.02$) or

NOS1AP ≤ 430 ng/L (OR=5.2, 95% CI 1.24–21.06, $p=0.023$) there was a high risk of non-sustained PVT.

Conclusion. Thus, taking into account the effects of the metabolic system of nitric oxide synthesis and antiarrhythmic drugs on the calcium and potassium channels of cardiomyocytes, it should be assumed that patients with low levels of neuronal NO-synthase and its adapter protein have an additional proarrhythmic risk when taking class III antiarrhythmic drugs.

Keywords: neuronal NO-synthase; neuronal NO-synthase adapter protein; class III antiarrhythmic drugs; drug-induced long QT syndrome; polymorphic ventricular tachycardia

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что наиболее важным фактором риска внезапной сердечной смерти (ВСС) является наличие ишемической болезни сердца, сопровождающейся снижением систолической функции левого желудочка, на эту подгруппу самого высокого риска приходится лишь небольшая часть случаев ВСС [1, 2]. Наибольшее абсолютное количество жизнеугрожающих событий происходит в других подгруппах пациентов, у которых еще предстоит определить факторы, ответственные за возникновение желудочковых аритмий.

Синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском ВСС вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), в том числе типа «пируэт» [3, 4]. Приобретенная форма СУИ QT встречается в клинической практике значительно чаще врожденной и связана в первую очередь с приемом удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов, среди которых антиаритмические препараты, антибиотики (макролиды и фторхинолоны), антидепрессанты и др. [4]. Наиболее часто возникновение лекарственно-ассоциированного СУИ QT связано с употреблением антиаритмических препаратов III класса по классификации M. Vaughan-Williams, в частности соталола (до 4,8%) и амиодарона (до 1,5%) [5].

Стратификация риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT остается сложной задачей. В настоящее время ведется активный поиск предикторов развития желудочковых нарушений ритма у пациентов с СУИ QT, в том числе электрофизиологических, лабораторных и молекулярно-генетических.

К одним из перспективных лабораторных предикторов удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ относятся нейрональная синтаза оксида азота (NOS1) и ее адаптерный протеин (NOS1AP) [6–9].

Оксид азота (NO) – уникальная короткоживущая сигнальная молекула, участвующая в широком спектре биологических функций и обеспечивающая нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [9, 10]. Образование молекулы NO в эндогенных условиях осуществляется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина при участии ферментов NO-синтаз [10]. К настоящему времени описано три таких фермента, получивших свое название по типу клеток, в которых они впервые были

обнаружены: нейрональная NO-синтаза (NOS1), индуцибельная (макрофагальная) NO-синтаза (NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (NOS3) [9].

В 1999 г. Хи и соавт. продемонстрировали, что NOS1 экспрессируется не только в нейронах головного мозга, но и в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов и регулирует обратный захват ионов кальция саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазой [11].

Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играют важную роль в развитии желудочковых аритмий, ведущих к ВСС. Основным каналом высвобождения ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума в кардиомиоцитах является рианодиновый рецептор-2 (RyR2) [12]. Нейрональная NO-синтаза отвечает за эндогенное S-нитрозилирование кальциевого канала RyR2 [7, 12], а ее дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн. В свою очередь, кальциевые волны ассоциированы с возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые на ЭКГ проявляются в виде удлинения интервала QT и создают потенциальный субстрат для развития полиморфной ЖТ [7–9].

NOS1 содержит протяженный концевой домен, позволяющий ей взаимодействовать с адаптерными белками. Наиболее важным из этих белков является NOS1AP, связывающий молекулу NOS1 и регулирующий ее активацию [12].

Хотя NOS1 способна к непосредственному S-нитрозилированию белков и без адаптерного протеина, в таком случае существуют определенные трудности в реализации S-нитрозилирования как механизма передачи сигналов для NO. Таким образом, роль NOS1AP как адаптерного белка NOS1 заключается в том, чтобы направлять ее к другим специфическим белкам-мишеням для выполнения соответствующих биологических функций [8, 13].

Особенности патогенеза лекарственно-индуцированного СУИ QT основаны на том, что калиевые каналы блокируются лекарственными препаратами либо напрямую, либо за счет уменьшения количества каналов в клеточной мембране [4, 14]. Учитывая совместные эффекты системы NOS1AP – NOS 1 – NO и антиаритмических препаратов на кальциевые и калиевые ионные каналы, мы предполагаем, что пациенты, имеющие низкие уровни NOS1 и NOS1AP, имеют дополнительный аритмогенный риск при проведении антиаритмической терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую значимость уровней содержания в плазме крови нейрональной NO-синтазы и ее адаптерного протеина как показателей угрозы риска развития синдрома удлиненного интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в исследование было включено 110 пациентов преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики

и стратегии дальнейшего лечения. Всем пациентам в стационаре с целью антиаритмической терапии назначались антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмической терапии. Первую группу («СУИ QT») составили 64 пациента, из них 37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст – $57,2 \pm 9,4$ года, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение скорректированного интервала QT (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 46 пациентов, из них 19 (41,3%) женщин и 27 (58,7%) мужчин, средний возраст – $56,1 \pm 9,2$ года, без наличия лекарственно-индуцированного удлинения скорректированного интервала QT.

В качестве группы контроля обследованы 40 человек с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца и приема антиаритмической терапии (из них 21 мужчина (52,5%) и 19 женщин (47,5%), средний возраст $55 \pm 7,7$ года).

В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на фоне приема антиаритмической терапии, пациенты с лекарственно-индуцированным СУИ QT были дополнительно разделены на две подгруппы: «СУИ QT с ПЖТ» (17 человек) и «СУИ QT без ПЖТ» (47 человек) (рис. 1).

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, 24-часовое ХМ-ЭКГ, а также определение концентрации NOS1 и NOS1AP в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Для получения плазмы кровь из локтевой вены собирали натощак, в пробирку с гепарином лития (Vaculab, Китай). Определение концентрации NOS1 и NOS1AP в плазме крови пациентов проводилось с помощью ИФА-наборов FineTest (Китай) на

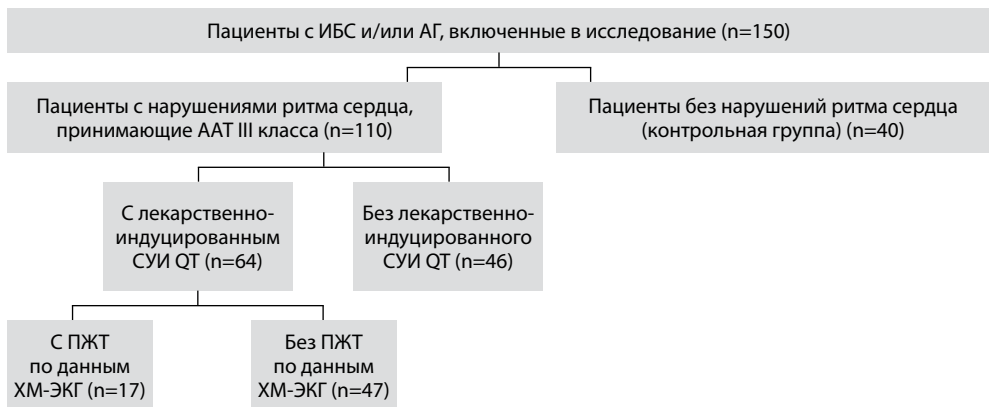


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

автоматическом ИФА-анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия). Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем (FineTest, Китай).

ЭКГ-исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интекард-3» («Кардиан», Беларусь). Определение продолжительности зубцов и интервалов проводилось вручную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, с записью не менее пяти полных сердечных циклов. Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. ХМ-ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» («Инкарт», Россия) для регистрации нарушений ритма и проводимости, возникающих на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным (гипотеза о нормальности распределения проверялась при помощи критериев Лилиефорса и Шапиро – Уилка), приводились в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Если показатель был распределен по закону, отличному от нормального, то его описательные статистики были представлены как $Me (Q1; Q3)$, где Me – медиана, $Q1, Q3$ – 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу ХСН по классификации NYHA) ($p > 0,05$) (табл. 1).

Достоверные различия в частоте встречаемости нарушений ритма между первыми двумя группами пациентов и контрольной группой обусловлены критериями включения пациентов в данные группы. Следует отметить, что между группами «СУИ QT» и «Без СУИ QT» не было выявлено статистически значимых различий в структуре выявленных нарушений ритма, а также назначенной антиаритмической терапии.

Из антиаритмических препаратов III класса пациенты получали амиодарон либо соталол. В группе «СУИ QT» амиодарон был назначен 42 (65,6%), а соталол – 22 (34,4%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы «Без СУИ QT», 32 пациентов (69,6%) из которой получали амиодарон, а 14 (30,4%) – соталол ($p = 0,719$).



Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика пациентов
Table 1
Clinical and anamnetic characteristics of patients

Параметры	Критерии	Группа «СУИ QT» (n=64)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)	Контрольная группа (n=40)	
Мужчины, n (%)		27 (42,1%)	27 (58,7%)	21 (52,5%)	
Возраст, лет (M±SD)		57,2±9,4	56,1±9,2	55,2±7,7	
ИМТ, кг/м ² (M±SD)		29,8±4,6	29,5±4,8	28,9±4,6	
Курение, n (%)		13 (20,3%)	11 (23,9%)	10 (25%)	
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	8 (12,5%)	4 (8,7%)	2 (5%)	
	1-я ст., n (%)	10 (15,6%)	14 (30,4%)	10 (25%)	
	2-я ст., n (%)	44 (68,8%)	26 (56,5%)	26 (65%)	
	3-я ст., n (%)	2 (3,1%)	2 (4,3%)	2 (5%)	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	9 (14,1%)	8 (17,4%)	4 (10%)	
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	8 (14,5%)	3 (7,9%)	2 (5%)	
	Вазоспастическая стенокардия	6 (10,9%)	6 (15,8%)	6 (15%)	
	ССН	ФК 1, n (%)	14 (25,4%)	13 (34,2%)	9 (22,5%)
		ФК 2, n (%)	26 (47,3%)	14 (36,8%)	14 (35%)
		ФК 3, n (%)	3 (5,4%)	2 (4,3%)	3 (4,5%)
		ФК 4, n (%)	–	–	–
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (15,6%)	7 (15,2%)	8 (20%)		
ФК ХСН, n (%)	ФК 0, n (%)	3 (5,4%)	5 (10,9%)	3 (7,5%)	
	ФК I, n (%)	35 (54,7%)	20 (43,5%)	21 (52,5%)	
	ФК II, n (%)	21 (32,8%)	17 (37%)	14 (35%)	
	ФК III, n (%)	5 (7,8%)	4 (8,7%)	2 (5%)	
	ФК IV, n (%)	–	–	–	
Нарушения ритма, n (%)	Пароксизмальная форма ФП, n (%)	18 (28,1%)*	10 (21,7%)*	–	
	Персистирующая форма ФП, n (%)	19 (29,7%)*	17 (36,9%)*	–	
	Частая ЖЭС, n (%)	21 (32,8%)*	15 (32,6%)*	–	
	Эпизоды неустойчивой моноторморфной ЖТ, n (%)	19 (29,7%)*	16 (34,8%)*	–	
	Частая наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	5 (7,8%)*	4 (8,7%)*	–	

Примечания: * значение $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; СУИ QT – синдром удлиненного интервала QT; ВСС – внезапная сердечная смерть; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССН – стабильная стенокардия напряжения; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия.

Пациенты с наличием и без наличия неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT на момент включения в исследование также были сопоставимы по возрасту. В подгруппе «ПЖТ» преобладали женщины (77,5%), в то время как в подгруппе «Без ПЖТ» пациентки женского пола составляли лишь 51,1% ($p=0,05$), что можно объяснить влиянием уровней половых гормонов на

продолжительность и гетерогенность желудочковой реполяризации. По клинико-нозологической характеристике исследуемые подгруппы были сопоставимы.

Следует отметить, что до назначения антиаритмической терапии в подгруппе «ПЖТ» пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ регистрировались у 7 из 17 (41,2%) пациентов, а в подгруппе «Без ПЖТ» – у 12 из 47 (25,5%) пациентов ($p=0,331$). Пароксизмов неустойчивой полиморфной ЖТ до назначения антиаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было. В подгруппе «ПЖТ» амиодарон был назначен 10 (58,8%), а соталол – 7 (41,2%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей подгруппы «Без ПЖТ», в которой 32 человека (68,1%) получали амиодарон, а 15 (31,9%) – соталол ($p=0,563$).

Среднесуточные дозировки употребляемых антиаритмических препаратов у данных пациентов были сопоставимы: для амиодарона – 339 ± 201 мг в подгруппе «ПЖТ» против 311 ± 143 мг в подгруппе «Без ПЖТ» ($p=0,711$); для соталола – 160 ± 74 мг в подгруппе «ПЖТ» против 160 ± 38 мг в подгруппе «Без ПЖТ» ($p=0,920$).

Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмической терапии приведены в табл. 2.

У пациентов с СУИ QT были зарегистрированы достоверно большие значения всех исследуемых показателей, характеризующих желудочковую реполяризацию (интервал QT, скорректированные интервалы QT и JT, их дисперсия, интервал T peak – T end, его дисперсия и соотношение к интервалу QT), по сравнению с пациентами без наличия СУИ QT и пациентами контрольной группы.

Значения показателей баланса деполаризации и реполяризации миокарда желудочков (индексы соотношения QT/QRS и QTc/QRS) также были достоверно выше

Таблица 2
Электрокардиографические показатели пациентов (Me (25%; 75%))
Table 2
Electrocardiographic parameters of patients (Me (25%; 75%))

Параметры	Группа «СУИ QT» (n=64)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)	Контрольная группа (n=40)
Средняя ЧСС, уд/мин	64 (58; 70)	60,5 (56; 65)	61,8 (56; 69)
Продолжительность комплекса QRS, мс	86,5 (80; 98)	89,4 (80; 98)	88,2 (80; 90)
Продолжительность интервала QT, мс	469,1 (448; 489)*, #	416,6 (396; 433) [#]	399,7 (377; 423)
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	485,2 (465; 500)*, #	412,6 (397; 429) [#]	402,5 (392; 413)
Дисперсия интервала QT, мс	74 (59,5; 86)*, #	60,6 (50; 71) [#]	44,8 (36; 52)
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	385,7 (366; 399)*, #	323,2 (307; 338) [#]	314,3 (302; 326)
Дисперсия интервала JT, мс	69 (56; 80)*, #	56,7 (46; 66) [#]	40,8 (34; 49)
Продолжительность интервала T peak – T end, мс	124,3 (113; 137)*, #	97,8 (90; 107) [#]	89,6 (87; 93)
Дисперсия интервала T peak – T end	33,2 (30; 40)*, #	27,5 (20; 30) [#]	17,6 (10; 20)
Соотношение интервала T peak – T end / QT	0,26 (0,25; 0,29) ^{*, #}	0,23 (0,22; 0,25) [#]	0,22 (0,21; 0,23)
Патологическая альтернация зубца T, %	29,6 (12; 37) [#]	23,5 (12; 37) [#]	13,3 (0; 25)
Пространственный угол QRS-T	99,6 (71; 117)*, #	75,0 (46; 96)	66,8 (48; 89)
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)	5,73 (5,29; 6,25)*, #	4,84 (4,44; 5,20)	4,72 (4,41; 5,01)
Корректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS)	5,74 (5,21; 6,21)*, #	4,61 (4,33; 4,92)	4,57 (4,24; 4,84)

Примечания: * значение $p < 0,05$ по сравнению с группой «Без СУИ QT»; # значение $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.



Таблица 3
Уровни NOS1 и NOS1AP у пациентов исследуемых групп
Table 3
NOS1 and NOS1AP levels in patients of the studied groups

Показатель	Группа «СУИ QT» (n=64)	Группа «Без СУИ QT» (n=46)	Контрольная группа (n=40)	p
Нейрональная NO-синтаза, мкг/л	1,77 (1,4; 1,99)	2,21 (1,69; 2,54)	2,45 (1,73; 3,07)	p1-2=0,008 p1-3=0,001 p2-3=0,278
Адаптерный протеин нейрональной NO-синтазы, нг/л	394 (267; 497)	628 (413; 832)	849 (431; 1101)	p1-2=0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,133

($p < 0,001$) у пациентов с СУИ QT ($p < 0,001$) по сравнению с остальными группами пациентов.

Значения содержания нейрональной NO-синтазы и ее адаптерного протеина в плазме крови пациентов исследуемых групп приведены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT наблюдались достоверно более низкие уровни NOS1 и NOS1AP, по сравнению с пациентами без СУИ QT, а также с участниками контрольной группы. При этом у пациентов без СУИ QT и пациентов без нарушений ритма значения NOS1 и NOS1AP были сопоставимы, хотя и имела тенденция к более высоким значениям у участников контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа Спирмена нами были выявлены обратные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,01$) между концентрацией NOS1 плазмы крови и рядом электрокардиографических показателей, среди которых продолжительность скорректированного интервала QT ($R = -0,37$), интервала JT ($R = -0,39$), а также индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($R = -0,41$).

Однонаправленные корреляционные взаимосвязи были обнаружены и для NOS1AP. Так, с продолжительностью скорректированного интервала QT коэффициент корреляции составил $R = -0,41$, интервала JT – $R = -0,45$, а с величиной индекса кардиоэлектрофизиологического баланса – $R = -0,46$ (рис. 2).

Следует отметить, что нами была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между значениями NOS1 и NOS1AP ($R = 0,43$, $p < 0,001$).

Значения содержания адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы у представителей подгрупп пациентов с наличием и без наличия пароксизмов неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT также имели статистически значимые различия (табл. 4).

Таблица 4
Уровни содержания нейрональной NO-синтазы и ее адаптерного протеина в плазме крови пациентов подгрупп с ПЖТ и без ПЖТ
Table 4
NOS1 and NOS1AP levels in different subgroups of patients with drug-induced LQTS

Показатель	Подгруппа «СУИ QT с ПЖТ» (n=17)	Подгруппа «СУИ QT без ПЖТ» (n=47)	p
Нейрональная NO-синтаза, мкг/л	1,44 (1,22; 1,67)	1,88 (1,49; 2,06)	0,002
Адаптерный протеин нейрональной NO-синтазы, нг/л	280 (218; 398)	435 (277; 583)	0,02

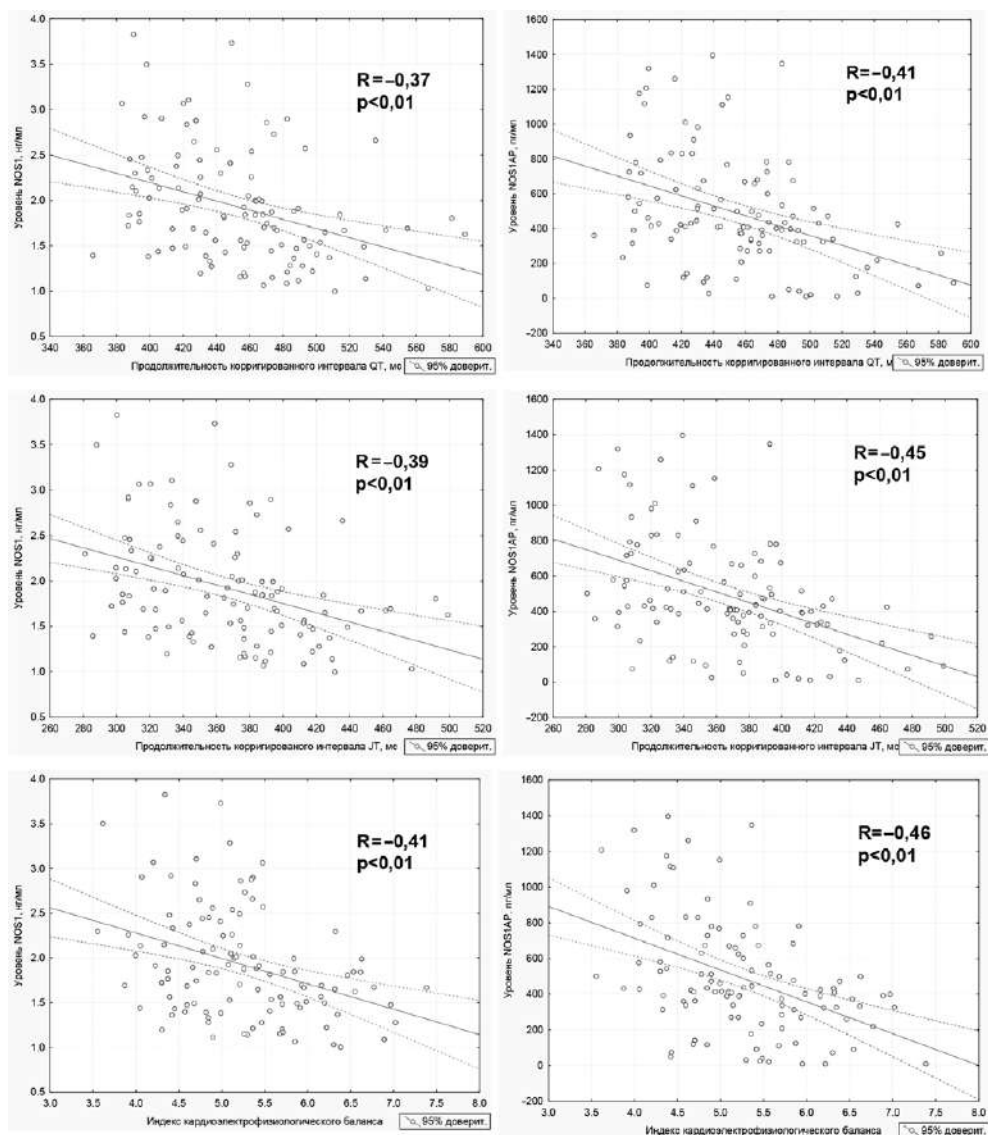


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи между уровнями NOS1 и NOS1AP и электрокардиографическими показателями
Fig. 2. Correlations between NOS1 and NOS1AP levels and electrocardiographic parameters

В связи с наличием достоверных различий в значениях уровней NOS1 и NOS1AP в анализируемых подгруппах для данных показателей был проведен однофакторный ROC-анализ с определением пороговых значений (табл. 5).

Как следует из табл. 5, как NOS1, так и NOS1AP являлись достоверными предикторами развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с СУИ QT. Оба

Таблица 5
Результаты ROC-анализа
Table 5
Results of ROC analysis

Показатель	Пороговое значение	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	p	ОШ	95% ДИ	p (ОШ)
NOS1	1,84 мкг/л	0,799	0,67–0,93	100	56,98	0,001	5,8	1,39–24,17	0,020
NOS1AP	430 нг/л	0,762	0,62–0,90	94,11	54,84	0,006	5,2	1,24–21,06	0,023

Примечания: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ОШ – отношение шансов.

биомаркера продемонстрировали высокие показатели диагностической чувствительности (100 и 94% соответственно), однако довольно низкие показатели диагностической специфичности (57% и 55% соответственно). Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположить, что при значениях NOS1 >1,84 мкг/л и NOS1AP >430 нг/л у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT отмечается низкий риск развития полиморфной ЖТ, и прием антиаритмических препаратов III класса может быть продолжен под контролем продолжительности интервала QT не выше 500 мс или увеличения интервала QT не более 25% от исходного значения. В то время как при значениях NOS1 ≤1,84 мкг/л и NOS1AP ≤430 нг/л целесообразно отменить прием антиаритмических препаратов III класса и провести дальнейшее обследование пациента, в том числе с использованием электрофизиологических и молекулярно-генетических методов диагностики.

В выполненном нами исследовании впервые изучены уровни нейрональной NO-синтазы и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1 и NOS1AP) в плазме крови пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса, и оценено значение данных биомаркеров для прогнозирования желудочковых нарушений ритма у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

В исследовании H. Karimi и соавт. были изучены значения NOS1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно полученным данным, после 25 недель аэробных физических тренировок уровни NOS1 у исследуемой группы пациентов увеличились с 2,72 до 3,85 нг/мл ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе существенно не изменились [15]. Однако мы не встретили в анализируемой научной литературе данных об уровнях NOS1 у пациентов с нарушениями сердечного ритма.

Более детально значение и функции NOS1 раскрыты в исследованиях, проведенных на животных моделях. Так, в исследовании C. Ronchi и соавт. было показано, что угнетение функции NOS1 кардиомиоцитов морских свинок приводит к удлинению интервала QT [8]. Фармакологическое ингибирование функции NOS1 приводило к удлинению потенциала действия, а также увеличению плотности кальциевых каналов L-типа и повышенной предрасположенности к возникновению постдеполяризации, вызванных нестабильностью функционирования саркоплазматического ретикула [9].

Эти данные согласуются с данными нашего исследования, согласно которым уровни NOS1 у пациентов с СУИ QT были значимо ниже, чем в других группах пациентов ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ значения NOS1 также были ниже, чем у пациентов без подобных эпизодов в анамнезе ($p = 0,002$).

Адаптерный протеин NOS1AP представляет значительный клинический интерес в первую очередь с точки зрения поиска генетических мутаций в одноименном гене, ассоциированных с удлинением интервала QT и повышенным риском ВСС [16–19]. В двух крупных популяционных исследованиях GRAPHIC [16] и FINCAVAS [17] наличие мутантного аллеля G генетического полиморфизма rs10494366 гена NOS1AP было значимо ассоциировано с удлинением интервала QT в периоде восстановления после физической нагрузки как у женщин (ОШ=3,38, 95% ДИ 0,95–5,80; $p=0,0063$), так и у мужчин (ОШ=2,86, 95% ДИ 0,90–4,83; $p=0,0043$). У участников Роттердамского исследования с гомозиготным вариантом GG полиморфизма rs10494366 гена NOS1AP, принимавших терапевтические дозы верапамила, наблюдалось более выраженное удлинение скорректированного интервала QT (25,4 мс, $p=0,0038$), чем у пациентов с гомозиготным вариантом TT [18].

Однако в данных исследованиях не была изучена концентрация NOS1AP в плазме крови, а проводились только молекулярно-генетические методы исследования. В нашей работе впервые выявлено, что пациенты с СУИ QT имеют достоверно более низкие значения адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы, чем пациенты без наличия СУИ QT на фоне приема антиаритмической терапии ($p<0,01$). Кроме того, нами были установлены пороговые значения уровней нейрональной NO-синтазы $\leq 1,84$ мкг/л (ОШ=5,8, 95% ДИ 1,39–24,17, $p=0,02$) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы в плазме крови ≤ 430 нг/л (ОШ=5,2, 95% ДИ 1,24–21,06, $p=0,023$), ориентация на которые позволяет прогнозировать развитие неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

К ограничениям нашего исследования можно отнести небольшой размер исследуемой выборки пациентов и включение в нее только пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса. В связи с этим возможность использования тестов определения в плазме крови содержания нейрональной NO-синтазы и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы в качестве предикторов развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT требует уточнения и проверки в более многочисленной и разнородной группе пациентов.

■ ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарона и соталола) уровни содержания в плазме крови нейрональной NO-синтазы и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы значимо ниже таковых, наблюдаемых в других группах пациентов. У пациентов с полиморфной ЖТ уровни нейрональной NO-синтазы и ее адаптерного протеина также были достоверно ниже по сравнению с показателями этих маркеров у пациентов без наличия желудочковой тахикардии.
2. Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между уровнями нейрональной NO-синтазы и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы, а также рядом электрокардиографических показателей, среди которых – продолжительность скорректированного интервала, интервала JT и индекса кардиоэлектрофизиологического баланса.
3. С учетом выявленной характерной ассоциативной связи между исследованными лабораторными и электрокардиографическими показателями пороговые значения

содержания нейрональной NO-синтазы $\leq 1,84$ мкг/л и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы ≤ 430 нг/л могут иметь значение для прогнозирования развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмической терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nielsen J.C., Lin Y.J., de Oliveira Figueiredo M.J. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *J Arrhythm.* 2020;36(4):553–607. doi: 10.1002/joa3.12338.
- Kalatsei L., Snezhitskiy V. Electrocardiographic and imaging research methods in risk stratification of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(2):28–36. doi: 10.35336/VA-2021-2-28-36. (in Russian)
- Rohatgi R.K., Sugrue A., Bos J.M. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):453–462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046.
- Golovina G., Zafiraki V., Kosmacheva E. Drug-induced Long QT Syndrome. *Journal of Arrhythmology.* 2020;27(3):42–52. (in Russian)
- Shenthar J., Rachaiah J.M., Pillai V. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J.* 2017;69(6):707–713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024.
- Treuer A.V., Gonzalez D.R. NOS1AP modulates intracellular Ca(2+) in cardiac myocytes and is up-regulated in dystrophic cardiomyopathy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2014;6(1):37–46.
- Gonzalez D.R., Beigi F., Treuer A.V. Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(51):20612–7. doi: 10.1073/pnas.0706796104.
- Ronchi C., Bernardi J., Mura M. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):472–483. doi: 10.1093/cvr/cvaa036
- Kalatsei L., Snezhitskiy V. Genetic variability of the nitric oxide synthesis system in the cardiomyocyte is a new predictor of the development of drug-induced long QT syndrome during antiarrhythmic therapy. *Kardiologiya v Belarusi.* 2021;13(6):998–1009. (in Russian)
- Haselden W.D., Kedarsetti R.T., Drew P.J. Spatial and temporal patterns of nitric oxide diffusion and degradation drive emergent cerebrovascular dynamics. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(7):e1008069. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008069.
- Xu K.Y., Huso D.L., Dawson T.M. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(2):657–62. doi: 10.1073/pnas.96.2.657.
- Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–37, 837a–837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- Tieu A., Akar F.G. 'Social distancing' of the neuronal nitric oxide synthase from its adaptor protein causes arrhythmogenic trigger-substrate interactions in long QT syndrome. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):338–340. doi: 10.1093/cvr/cvaa179.
- Cubeddu L.X. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141–54. doi: 10.2174/1573403x12666160301120217.
- Karimi H., Rehman S.U., Gillani S.A. Effects of Supervised Structured Aerobic Exercise Training Program on Interleukin-6, Nitric Oxide Synthase-1, and Cyclooxygenase-2 in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27(6):352–355.
- Tobin M.D., Kähönen M., Braund P. Gender and effects of a common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP on cardiac repolarization in 3761 individuals from two independent populations. *International Journal of Epidemiology.* 2008;37(5):1132–1141. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/dyn091>
- Nieminen T., Lehtinen R., Viik J. The Finnish Cardiovascular Study (FINCAVAS): characterising patients with high risk of cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:9. doi: 10.1186/1471-2261-6-9.
- Van Noord C., Aarnoudse A.J., Eijgelsheim M. Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(4):260–6. doi: 10.1097/FPC.0b013e328324e556.
- Chang K.C., Sasano T., Wang Y.C. Nitric Oxide Synthase 1 Adaptor Protein, an Emerging New Genetic Marker for QT Prolongation and Sudden Cardiac Death. *Acta Cardiol Sin.* 2013;29(3):217–225.