

Колоцей Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Ассоциация полиморфизма C786T гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 01.06.2022

Принята: 16.07.2022

Контакты: lkolotsey@mail.ru

Резюме

Цель. Установить взаимосвязь полиморфизма C786T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) с электрокардиографическими показателями реполяризации желудочков, а также риском развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) и неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Материалы и методы. В исследование включено 92 пациента: из них 75 (основная группа) – с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол), и 17 (контрольная группа) – с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца. В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT, пациенты, принимавшие антиаритмические препараты, были разделены на 2 группы: «СУИ QT» (n=38) и «Без СУИ QT» (n=37). Из 75 пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса, у 10 отмечались пароксизмы неустойчивой полиморфной ЖТ по данным ХМ-ЭКГ. Всем пациентам проводились инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические методы исследования, в том числе определение полиморфизма C786T гена NOS3 с помощью методики полимеразной цепной реакции. Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

Результаты. У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречались гомозиготный генотип ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 (50,0%) по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного СУИ QT (24,3%, $p=0,039$), а также рецессивная аллель Т данного полиморфизма (67,1% против 47,3%, $p=0,022$). У пациентов с полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT также чаще встречался генотип ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 (70,0%) по сравнению с пациентами без неустойчивой полиморфной ЖТ (32,3%, $p=0,033$), а также аллель Т данного полиморфизма (80,0% против 53,8%, $p=0,03$).

Пациенты с генотипом ТТ характеризуются увеличением продолжительности скорректированного интервала QT ($p=0,025$) и JT ($p=0,045$), а также скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS) ($p=0,034$) по сравнению с пациентами с генотипом СС полиморфизма C786T гена NOS3.

Риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса ассоциирован с наличием генотипа ТТ (OR=1,45, 95% ДИ 1,12–1,87, $p=0,005$) и аллели Т (OR=2,07, 95% ДИ 1,17–3,67, $p=0,01$) полиморфизма C786T гена NOS3. Риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне приема антиаритмических препаратов III класса также ассоциирован с наличием генотипа ТТ (OR=4,13, 95% ДИ 2,11–8,12, $p<0,0001$) и аллели Т (OR=1,48, 95% ДИ 1,13–1,94, $p=0,004$) вышеуказанного полиморфизма.

Заключение. Установлено статистически значимое преобладание рецессивной аллели Т и гомозиготного генотипа ТТ полиморфного варианта C786T гена NOS3 у пациентов с СУИ QT по сравнению с пациентами без СУИ QT и контрольной группой ($p<0,05$). Пациенты с наличием аллели Т и генотипа ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 имеют повышенный риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, вызываемого приемом антиаритмических препаратов III класса, а также неустойчивой полиморфной ЖТ, что может учитываться при дифференцированной терапии пациентов с нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: интервал QT, лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT, неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия, эндотелиальная NO-синтаза, генетический полиморфизм C786T, антиаритмические препараты III класса

Kalatsei L.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Association of Endothelial NO-Synthase Gene C786T Polymorphism with the Development of Drug-Induced Long QT Interval Syndrome Caused by Class III Antiarrhythmic Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 01.06.2022

Accepted: 16.07.2022

Contacts: lkolotsey@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish the relationship of C786T polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene with electrocardiographic indicators of ventricular repolarization, as well as the risk of drug-induced long QT syndrome (LQTS) and non-sustained polymorphic ventricular tachycardia (VT) while taking class III antiarrhythmic drugs.

Materials and methods. The study included 92 patients: 75 of them (main group) with coronary heart disease and/or hypertension and cardiac arrhythmias, taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol) and 17 (control group) – with chronic forms of coronary artery disease and/or hypertension without a history of cardiac arrhythmias. Depending on the presence or absence of drug-induced LQTS, patients taking antiarrhythmic drugs were divided into 2 groups: "LQTS" (n=38) and "Without LQTS" (n=37). Of the 75 patients taking class III antiarrhythmic drugs, 10 had paroxysms of non-sustained polymorphic VT according to HM-ECG. All patients underwent instrumental, laboratory and molecular genetic research methods, including the determination of the C786T polymorphism of the NOS3 gene using the polymerase chain reaction technique. The distribution of alleles and genotypes in the studied groups of patients corresponded to the Hardy – Weinberg equilibrium ($p > 0.05$).

Results. In patients with drug-induced LQTS, the homozygous TT genotype of C786T polymorphism of the NOS3 gene was significantly more common (50.0%) compared with patients without drug-induced LQTS (24.3%, $p = 0.039$), as well as the recessive allele T this polymorphism (67.1% vs 47.3%, $p = 0.022$). In patients with polymorphic VT caused by drug-induced LQTS, the TT genotype of C786T polymorphism of the NOS3 gene was also more common (70.0%) compared with patients without non-sustained polymorphic VT (32.3%, $p = 0.033$), as well as the T allele this polymorphism (80.0% vs 53.8%, $p = 0.03$).

Patients with the TT genotype are characterized by an increase in the duration of the corrected QT interval ($p = 0.025$) and JT ($p = 0.045$), corrected CEB index ($p = 0.034$) compared with patients with the CC genotype of the C786T polymorphism of the NOS3 gene.

The risk of drug-induced LQTS while taking class III antiarrhythmic drugs is associated with the presence of the TT genotype (RR=1.45, 95% CI 1.12–1.87, $p = 0.005$) and the T allele (RR=2.07, 95% CI 1.17–3.67, $p = 0.01$) of the C786T polymorphism of the NOS3 gene. The risk of non-sustained polymorphic VT while taking class III antiarrhythmic drugs is also associated with the presence of the TT genotype (RR=4.13, 95% CI 2.11–8.12, $p < 0.0001$) and the T allele (RR=1.48, 95% CI 1.13–1.94, $p = 0.004$) of the above mentioned polymorphism.

Conclusion. A statistically significant predominance of the recessive T allele and the homozygous TT genotype of the C786T polymorphic variant of the NOS3 gene was found in patients with LQTS compared with patients without LQTS and the control group ($p < 0.05$). Patients with the T allele and the TT genotype of the C786T polymorphism of the NOS3 gene have an increased risk of drug-induced LQTS caused by class III antiarrhythmic drugs, as well as non-sustained polymorphic VT, which can be taken into account in the differentiated therapy of patients with cardiac arrhythmias.

Keywords: QT interval, drug-induced long QT interval syndrome, non-sustained polymorphic ventricular tachycardia, endothelial NO synthase, genetic polymorphism C786T, class III antiarrhythmic drugs

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [1, 2].

Известно, что СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. 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. [3]. Однако клинические наблюдения показывают, что прием одних и тех же доз препаратов по-разному отражается на продолжительности интервала QT и риске возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» у разных пациентов, что позволило предположить немаловажную роль молекулярно-генетических особенностей пациентов и в патогенезе лекарственно-индуцированного СУИ QT [1, 3–5].

Так, еще в 1982 году A. Moss и P.J. Schwartz высказали предположение, что приобретенный СУИ QT имеет определенный наследственный компонент, употребив термин «*forme-fruste*» (болезнь, приостановленная в развитии) [4]. В дальнейшем эта концепция была разработана D.M. Roden и соавт. и получила название «резерв реполяризации» [5]. Согласно данной концепции у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически запрограммированный низкий резерв реполяризации, т. е. набор генетических мутаций, который не проявляется клинически до контакта с триггерным лекарственным препаратом. Пациенты с исходно низким резервом реполяризации сильнее подвержены риску удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ при воздействии любых причинных факторов, в т. ч. лекарственных препаратов и электролитных нарушений.

Открытие в 1995 году Keating генетической природы врожденного СУИ QT и описание первых причинных генетических мутаций оказало значительное влияние на развитие аритмологии в целом и создало предпосылки для поиска взаимосвязи между лекарственно-обусловленными синкопе и нарушениями генетического аппарата [6].

Более того, позднее было установлено, что сама продолжительность интервала QT является наследуемым признаком, ассоциированным, предположительно, с концом короткого плеча 3-й хромосомы [7]. Наследуемость продолжительности интервала QT в общей популяции (за исключением пациентов с врожденным СУИ QT) оценивается примерно в 35% [7] и не подчиняется менделевскому наследованию, являясь мультифакториальной.

В исследовании A.H. Ramirez у 31 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT был проведен генетический скрининг, направленный на поиск мутаций в 57 генах, связанных с регуляцией сердечного ритма [8]. У 20 из 31 пациента (64,5%), имеющего в анамнезе лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT и хотя бы один эпизод ЖТ, были обнаружены генетические нарушения. Из них 3 мутации ранее описаны для врожденного СУИ QT, 10 ранее неизвестных мутаций было обнаружено в генах, ассоциированных с иными врожденными аритмиями, и 14 мутаций – в регуляторных генах [8].

Таким образом, список возможных генов-кандидатов развития лекарственно-индуцированного СУИ QT достаточно обширен и включает не только довольно хорошо изученные гены, кодирующие белки, входящие в состав ионных каналов (KCNQ1, KCNH2, SCN5A и др.), но и гены многих метаболических и физиологических систем, в том числе и системы синтеза оксида азота (NO) [8–11].

NO – это уникальная молекула, участвующая в широком спектре биологических функций, обеспечивающая нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [12]. Оксид азота (NO), синтезируемый практически всеми типами сердечных клеток, является универсальным клеточным мессенджером, играющим важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. NO, образующийся в кардиомиоцитах, может оказывать интракринное действие или изменять функциональные свойства соседних кардиомиоцитов. NO, образующийся из некардиомиоцитарных источников (эндокардиальных и эндотелиальных клеток, вегетативных нервов и ганглиев), может оказывать прямое влияние на кардиомиоциты и косвенное воздействие путем модулирования коронарного кровотока и/или работы вегетативной нервной системы [12].

Влияние NO на работу ионных каналов и электрическую активность сердца, а также роль его дефицита в генезе желудочковых нарушений ритма является сравнительно малоизученным направлением. Так, в исследованиях на животных моделях показано, что дефицит NO приводит к ингибированию быстрого задержанного выпрямляющего тока через калиевые каналы Kv 11.1, блокируя альфа-субъединицу калиевого канала, кодируемого геном hERG [13]. Это совпадает с механизмами развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, при котором калиевые каналы блокируются многими ЛС, в том числе антиаритмическими препаратами III класса [14].

Образование молекулы NO осуществляется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина при участии ферментов NO-синтаз [12]. К настоящему времени описано три таких фермента: нейрональная NO-синтаза (NOS1), индуцибельная (макрофагальная) NO-синтаза (NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (NOS3).

Ген NOS3 расположен на длинном плече 7-й хромосомы (7q36.1) и включает в себя 28 экзонов [15]. К настоящему времени известно 11 полиморфизмов гена NOS3 [15], однако в данной работе мы сосредоточили свое внимание на полиморфизме в промоторной области данного гена, проявляющемся заменой цитозина (C) на тимин (T) в 786-м положении нуклеотидной последовательности (rs2070744). Ассоциации данного полиморфизма с развитием ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, широко описаны в научной литературе [16–24], однако клинических исследований, посвященных взаимосвязи между лекарственно-индуцированным СУИ QT, желудочковыми нарушениями ритма и полиморфизмом C786T гена NOS3, к настоящему времени не проводилось, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить взаимосвязь полиморфизма C786T гена NOS3 с электрокардиографическими показателями реполяризации желудочков, а также риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента: из них 75 (основная группа) – с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон

либо соталол), и 17 (контрольная группа) – с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца.

Все пациенты, принимавшие антиаритмические препараты III класса, 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 38 пациентов, из них 19 (50%) женщин и 19 (50%) мужчин, 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 37 пациентов, из них 15 (40,5%) женщин и 22 (59,5%) мужчины без наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT. В качестве группы контроля обследованы 17 пациентов с хроническими формами ИБС и/или АГ, из них 8 (47%) женщин и 9 (53%) мужчин, средний возраст – $57,6 \pm 9,2$ года, без анамнеза нарушений ритма сердца и опыта приема антиаритмической терапии.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные, общеклинические лабораторные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях и 24-часовое ХМ-ЭКГ.

Молекулярно-генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма C786T гена NOS3 с помощью методики полимеразной цепной реакции. В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма использовали цельную венозную кровь. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ). Выявление каждого полиморфного варианта C786T гена NOS3 проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех» (РФ). Амплификация ДНК проводилась на амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия).

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых 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.

Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга и оценивали с помощью критерия χ^2 . Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

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

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличие АГ, ИБС, перенесенного инфаркта миокарда, а также хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка) (табл. 1).

Статистически значимые различия в частоте встречаемости нарушений сердечного ритма и приема антиаритмических препаратов между первыми двумя группами пациентов и контрольной группой обусловлены критериями включения пациентов в данные группы. Между группами «СУИ QT» и «Без СУИ QT» не было выявлено достоверных различий в выявленных нарушениях ритма, а также в структуре, процентной доле, продолжительности приема и дозировках принимаемых антиаритмических препаратов ($p>0,05$).

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму С786Т гена NOS3 представлено в табл. 2. Так, установлено, что в исследуемой выборке дикая аллель С встречалась в 45,1% случаев, а мутантная аллель Т – в 54,9% случаев. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=3,24$, $p=0,20$).

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

Показатели	Группа «СУИ QT» (n=38)	Группа «Без СУИ QT» (n=37)	Контрольная группа (n=17)	p 1–2	p 1–3	p 2–3
Женский пол, n (%)	19 (50%)	15 (40,5%)	8 (47,1%)	0,479	0,868	0,629
Возраст, лет	58 [50; 67]	55 [47; 62]	57 [52; 62]	0,556	0,775	0,609
ИМТ, кг/м ²	29,6 [27,8; 31,5]	29,5 [25,8; 33,4]	28,9 [25,1; 32,3]	0,899	0,701	0,718
Семейный анамнез ВСС, n (%)	2 (5,3%)	0	0	0,687	0,754	1,0
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (89,5%)	35 (94,6%)	16 (94,1%)	0,697	0,771	0,984
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (55,3%)	21 (56,7%)	0	0,906	<0,001	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (7,9%)	4 (10,8%)	3 (17,6%)	0,826	0,547	0,673
Пароксизмы мономорфной ЖТ в анамнезе, n (%)	14 (36,9%)	13 (35,1%)	0	0,902	0,028	0,037
ФВ ЛЖ <50%	3 (7,9%)	3 (8,1%)	0	0,982	0,637	0,635
Доля принимаемых ЛС, удлиняющих интервал QT, в общей структуре, n (%)	20,6 [14,3; 22,2]	19,2 [14,3; 22,2]	–	0,898	–	–
Прием амиодарона, n (%)	28 (73,7%)	25 (67,6%)	0	0,647	<0,001	<0,001
Прием соталола, n (%)	10 (26,3%)	12 (32,4%)	0		0,115	0,053
Прием диуретика, n (%)	9 (23,7%)	8 (21,6%)	4 (23,5%)	0,879	1,0	0,902

Примечания: СУИ QT – синдром удлиненного интервала QT; ВСС – внезапная сердечная смерть; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛС – лекарственное средство.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена NOS3 (абс./%)

Table 2

Frequency distribution of genotypes and alleles of the C786T polymorphism of the NOS3 gene (abs./%)

Показатель	Частота (абс./%)	
	абс.	%
Генотип (n=92)		
CC	23	25,0
CT	37	40,2
TT	32	34,8
Аллель (n=184)		
C	83	45,1
T	101	54,9

Достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов в исследуемой выборке пациентов в зависимости от пола выявлено не было. Данные представлены в табл. 3.

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма C786T среди пациентов исследуемых групп (табл. 4) нами было установлено, что в группе пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречалась рецессивная аллель T (67,1%) по сравнению с пациентами группы «Без СУИ QT» (47,3%, $p=0,022$), а также контрольной группы (44,1%, $p=0,039$). Кроме того, в группе пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще по сравнению с группой «Без СУИ QT» встречался генотип TT ($p=0,039$), а также наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости генотипа TT по сравнению с контрольной группой, однако не достигшая критериев статистической значимости ввиду небольшого размера выборки.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена NOS3 в зависимости от пола пациентов (абс./%)

Table 3

Frequency distribution of genotypes and alleles of the C786T polymorphism of the NOS3 gene by gender (abs./%)

Показатель	Частота (абс./%)				p
	абс.		%		
	Мужчины (n=50)		Женщины (n=42)		
Генотип					
CC	12	24,0%	11	26,2%	0,851
CT	20	40,0%	17	40,5%	0,965
TT	18	36,0%	14	33,3%	0,827
Аллель					
C	44	44,0%	39	46,4%	0,773
T	56	56,0%	45	53,6%	
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	χ²=1,77, p=0,41		χ²=1,46, p=0,48		–

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена NOS3 по группам пациентов (абс./%)

Table 4

Frequency distribution of genotypes and alleles of the C786T polymorphism of the NOS3 gene by groups of patients (abs./%)

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1/2	p 1/3	p 2/3
	«СУИ QT» (n=38)		«Без СУИ QT» (n=37)		«Без ААТ» (n=17)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Генотип									
СС	6	15,8	11	29,7	6	35,3	0,291	0,237	0,733
СТ	13	34,2	17	46,0	7	41,2	0,379	0,671	0,784
ТТ	19	50,0	9	24,3	4	23,5	0,039	0,112	0,970
Аллель									
С	25	32,9	39	52,7	19	55,9	0,022	0,039	0,786
Т	51	67,1	35	47,3	15	44,1			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	χ²=1,92, p=0,38		χ²=0,22, p=0,89		χ²=0,46, p=0,79		–	–	–

Следует отметить, что у пациентов без наличия удлинения интервала QT и пациентов контрольной группы распределение частот генотипов и аллелей не имело статистически значимых различий (p>0,05) и носило сходный характер.

Затем нами был проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена NOS3 среди пациентов с наличием и без наличия полиморфной ЖТ по данным ХМ-ЭКГ (табл. 5). Так, из 75 пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса, у 10 отмечались пароксизмы неустойчивой

Таблица 5

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена NOS3 у пациентов с наличием и без наличия полиморфной ЖТ (абс./%)

Table 5

Frequency distribution of genotypes and alleles of the C786T polymorphism of the NOS3 gene among patients with and without polymorphic VT (abs./%)

Показатель	Частота (абс./%)				p
	Подгруппа «ПЖТ» (n=10)		Подгруппа «Без ПЖТ» (n=65)		
	абс.	%	абс.	%	
Генотип					
CC	1	10,0	16	24,6	0,454
CT	2	20,0	28	43,1	0,298
TT	7	70,0	21	32,3	0,033
Аллель					
C	4	20,0	60	46,2	0,030
T	16	80,0	70	53,8	
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	χ²=1,41, p=0,49		χ²=0,73, p=0,69		–

полиморфной ЖТ, в то время как у 65 пациентов не наблюдалось лекарственно-индуцированных нарушений ритма.

По результатам проведенного анализа у пациентов с полиморфной ЖТ достоверно чаще встречалась рецессивная аллель Т (80%) по сравнению с пациентами без ЖТ (53,8%, $p=0,03$). Кроме того, аналогичные статистические различия были выявлены и для гомозиготного генотипа ТТ (70% против 32,3%, $p=0,033$).

На следующем этапе исследования все пациенты, принимавшие антиаритмические препараты III класса (группы «СУИ QT» и «Без СУИ QT»), в зависимости от генотипа были разделены на три подгруппы: с генотипом СС ($n=17$), с генотипом СТ ($n=30$), а также с генотипом ТТ ($n=38$).

Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей пациентов на фоне приема антиаритмической терапии в зависимости от генотипа приведена в табл. 6.

Как следует из табл. 6, между пациентами с генотипами ТТ и СС выявлены значимые различия в продолжительности скорректированного интервала QT ($p=0,025$) и JT ($p=0,045$), а также в значениях скорректированного индекса КЭБ ($p=0,034$). У пациентов с генотипом ТТ также отмечалась тенденция к большей продолжительности скорректированного интервала QT ($p=0,055$) и JT ($p=0,086$) по сравнению с пациентами с генотипом СС. Между пациентами с генотипами СТ и СС не было выявлено достоверных различий ни в одном из исследуемых электрокардиографических показателей.

При оценке относительного риска развития у пациентов лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса в зависимости от полиморфного варианта гена NOS3 были получены следующие результаты. Присутствие рецессивной аллели Т в генотипе было связано с увеличением

Таблица 6
Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей пациентов на фоне приема антиаритмической терапии в зависимости от генотипа

Table 6
Comparative characteristics of the electrocardiographic parameters of patients induced by antiarrhythmic therapy, depending on the genotype

Показатель	Генотип СС ($n=17$)	Генотип СТ ($n=30$)	Генотип ТТ ($n=38$)	p 1–2	p 1–3	p 2–3
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	435 [401; 449]	441 [397; 471]	461 [430; 479]	0,595	0,025	0,055
Дисперсия интервала QT, мс	60 [50; 71]	66 [57; 76]	69 [53; 77]	0,294	0,193	0,870
Продолжительность интервала Jtc (Bazett), мс	347 [313; 359]	354 [311; 384]	373 [344; 395]	0,673	0,045	0,086
Дисперсия интервала JT, мс	56 [46; 70]	61 [50; 72]	63 [50; 73]	0,235	0,171	0,773
Интервал T-peak – T-end, мс	111 [93; 123]	113 [97; 127]	116 [103; 133]	0,572	0,251	0,427
Дисперсия интервала T-peak – T-end, мс	24 [20; 30]	27 [20; 30]	29 [20; 40]	0,731	0,288	0,482
Индекс КЭБ (QT/QRS)	5,22 [4,87; 5,50]	5,32 [4,83; 5,66]	5,36 [4,75; 5,78]	0,642	0,273	0,579
Корректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)	4,96 [4,62; 5,36]	5,11 [4,59; 5,53]	5,31 [4,69; 5,89]	0,361	0,034	0,211

Примечания: QTc – скорректированный интервал QT; Jtc – скорректированный интервал JT; КЭБ – кардиоэлектрофизиологический баланс.

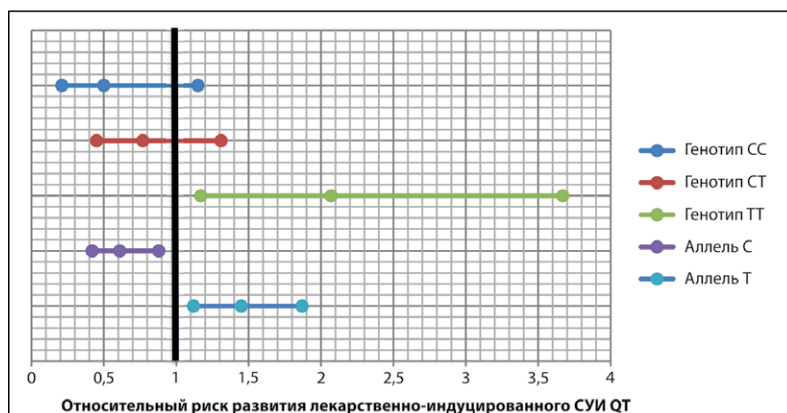


Рис. 1. Относительный риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса в зависимости от различных генотипов и аллелей полиморфного варианта С786Т гена NOS3

Fig. 1. Relative risk of drug-induced LQTS caused by Class III antiarrhythmic drugs, depending on various genotypes and alleles of the C786T polymorphic variant of the NOS3 gene

риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (ОР=1,45, 95% ДИ 1,12–1,87, $p=0,005$). Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для генотипа TT (ОР=2,07, 95% ДИ 1,17–3,67, $p=0,01$).

В то же время присутствие в генотипе аллели С снижало риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (ОР=0,61, 95% ДИ 0,42–0,88, $p=0,009$). Зависимость

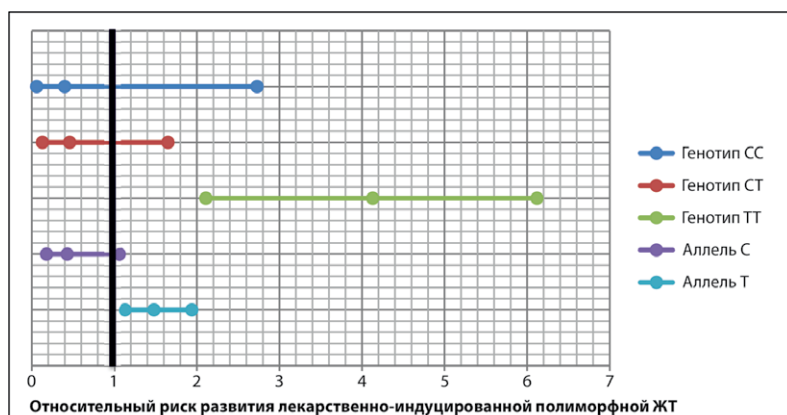


Рис. 2. Относительный риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне приема антиаритмических препаратов III класса в зависимости от различных генотипов и аллелей полиморфного варианта С786Т гена NOS3

Fig. 2. Relative risk of developing non-sustained polymorphic VT while taking Class III antiarrhythmic drugs, depending on various genotypes and alleles of the C786T polymorphic variant of the NOS3 gene

наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT от генотипа CC (OR=0,50, 95% ДИ 0,21–1,15, $p=0,1$) и генотипа CT (OR=0,77, 95% ДИ 0,45–1,31, $p=0,33$) оказалась статистически незначимой (рис. 1).

При оценке относительного риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса, было выявлено, что наличие генотипа TT значимо ассоциировано с развитием данного осложнения антиаритмической терапии (OR=4,13, 95% ДИ 2,11–8,12, $p<0,0001$). Аналогичная зависимость была выявлена и для аллели T (OR=1,48, 95% ДИ 1,13–1,94, $p=0,004$).

Также присутствовала тенденция к снижению риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с наличием в генотипе аллели C (OR=0,43, 95% ДИ 0,18–1,06, $p=0,07$). Между наличием генотипов CT (OR=0,46, 95% ДИ 0,13–1,65, $p=0,24$) и CC (OR=0,4, 95% ДИ 0,06–2,73 $p=0,35$) и риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ статистически достоверных ассоциаций выявлено не было (рис. 2).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, частота встречаемости аллели C полиморфизма C786T гена NOS3 в общемировой популяции составляет около 35%, в то время как частота аллели T – 65% [15]. При этом в европейской популяции это соотношение составляет 44% к 56%, в то время как в азиатской и африканской – 14% к 86% [15]. По данным нашего исследования, аллель C встречалась в 45,1% случаев, а аллель T – в 54,9% случаев, что совпадает с результатами, полученными на более крупных выборках пациентов.

Клиническое и прогностическое значение полиморфизма C786T гена NOS3 подробно освещено в широком спектре научных исследований, касающихся различных отраслей медицины, что демонстрирует важнейшую роль системы синтеза оксида азота в функционировании всех органов и систем организма.

Так, в исследовании М.К. Хачерян у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с гомозиготным генотипом TT чаще развивалась диабетическая кардиомиопатия (64,7% против 41,5%, $p=0,02$, ОШ=2,58, 95% ДИ 1,16–5,76) по сравнению с пациентами с генотипами CT и CC [16]. Р.Е. Калинин и соавт. установили, что частота обнаружения генотипа TT у пациентов с трофическими язвами при варикозной болезни в 2,25 раза выше, а при посттромбофлебитическом синдроме в 4 раза выше, чем выявляемость аналогичного генотипа у пациентов без трофических язв ($p=0,0001$) [17]. В работе А.В. Сивериной и соавт. генотип TT чаще встречался у пациентов с инфарктом миокарда и наличием острого почечного повреждения, чем в группе пациентов с инфарктом миокарда, но без острого почечного повреждения (23,5% против 8%, $p<0,05$) [18].

В исследовании М.С. Назаренко приведены данные, устанавливающие связь полиморфизма C786T гена NOS3 с различными акушерскими патологиями (невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность) вследствие нарушения вазодилатации, обусловленной дефицитом образования NO [19]. В мета-анализе Y.H. Lee, включавшем более 2 тысяч участников, была установлена ассоциация между наличием гомозиготного генотипа TT и развитием системной красной волчанки (ОШ=1,643, 95% ДИ 1,021–2,644, $p=0,041$) по сравнению с пациентами с генотипом CC полиморфизма C786T [20].

В нескольких исследованиях не было выявлено взаимосвязи между полиморфизмом C786T гена NOS3 и сердечно-сосудистой патологией. Так, в работе Т.П. Пронько и соавт. не было выявлено ассоциации полиморфизма C786T гена NOS3 с агрегационной активностью тромбоцитов и чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, подвергшихся процедуре планового стентирования коронарных артерий [21]. О.А. Левашова и соавт. не обнаружили взаимосвязи между полиморфными вариантами C786T гена NOS3 и тяжестью течения ишемического инсульта [22]. H.R. Joshaghani и соавт. также не установили статистически значимых взаимосвязей ассоциации между наличием аллели Т данного полиморфизма и выявлением стенозирующего атеросклероза коронарных артерий по данным коронароангиографии (ОШ=1,04, 95% ДИ 0,57–1,89, $p>0,05$) [23].

Ассоциация полиморфизма C786T гена NOS3 с риском развития фибрилляции предсердий (ФП) раскрыта в метаанализе, проведенном Y. Zhang, объединившем данные 8 исследований, проведенных с 2003 по 2018 год и включавших более 1000 пациентов [24]. Так, по данным проведенного субтотального анализа наличие генотипа CC было ассоциировано со снижением риска развития ФП (ОШ=0,81, 95 ДИ% 0,67–0,97, $p=0,023$) по сравнению с генотипами СТ и ТТ. Однако наличие аллели С не показало статистически значимой ассоциации со снижением риска развития ФП (ОШ=1,08, 95 ДИ% 0,89–1,32, $p=0,474$) [24].

В то же время мы не обнаружили в научной литературе исследований, посвященных ассоциации полиморфизма C786T гена NOS3 с желудочковыми нарушениями ритма и синдромом удлиненного интервала QT, в связи с чем проведенное нами исследование имеет особую актуальность. Нами впервые было установлено распределение генотипов и аллелей полиморфизма C786T гена NOS3 у пациентов Гродненского региона с лекарственно-индуцированным СУИ QT, а также наличие взаимосвязи между выявленными генотипами и риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и неустойчивой полиморфной ЖТ.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, в исследование были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречался гомозиготный генотип ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 (50,0%) по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного СУИ QT (24,3%, $p=0,039$), а также рецессивная аллель Т данного полиморфизма (67,1% против 47,3%, $p=0,022$).
2. У пациентов с полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT достоверно чаще встречались гомозиготный генотип ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 (70,0%) по сравнению с пациентами без неустойчивой полиморфной ЖТ (32,3%, $p=0,033$), а также рецессивная аллель Т данного полиморфизма (80,0% против 53,8%, $p=0,03$).

3. Пациенты с генотипом ТТ характеризуются увеличением продолжительности скорректированного интервала QT ($p=0,025$) и JT ($p=0,045$), а также скорректированного индекса КЭБ ($p=0,034$) по сравнению с пациентами с генотипом СС полиморфизма С786Т гена NOS3.
4. Риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса ассоциирован с наличием генотипа ТТ (OR=1,45, 95% ДИ 1,12–1,87, $p=0,005$) и аллели Т (OR=2,07, 95% ДИ 1,17–3,67, $p=0,01$) полиморфизма С786Т гена NOS3.
5. Риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне приема антиаритмических препаратов III класса также ассоциирован с наличием генотипа ТТ (OR=4,13, 95% ДИ 2,11–8,12, $p<0,0001$) и аллели Т (OR=1,48, 95% ДИ 1,13–1,94, $p=0,004$) полиморфизма С786Т гена NOS3, что может учитываться при дифференцированной терапии пациентов с нарушениями ритма сердца.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetics of Long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(1):29–33. Available at: <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>
2. 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
3. Shah S.R., Park K., Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(3):92–106. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002
4. Schwartz P.J., Moss A.J. QT interval prolongation. What does it mean? *J Cardiovasc Med*. 1982;7:1317–1330.
5. Roden D.M., Viswanathan P.C. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2025–32. doi: 10.1172/JCI25539
6. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80(5):795–803. doi: 10.1016/0092-8674(95)90358-5
7. Newton-Cheh C., Larson M.G., Corey D.C. QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*. 2005;2(3):277–84. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.11.009
8. Ramirez A.H., Shaffer C.M., Delaney J.T. Novel rare variants in congenital cardiac arrhythmia genes are frequent in drug-induced torsades de pointes. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(4):325–329. doi: 10.1038/tpj.2012.14
9. Etheridge S.P., Asaki S.Y., Niu M.C. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(1):46–56. doi: 10.1097/HCO.0000000000000587
10. Jamshidi Y., Nolte I.M., Dalageorgou C. Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):841–50. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.031
11. 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
12. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459–68. doi: 10.1113/JP270526
13. Garcia-Elias A., Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):692. doi: 10.3390/ijms19030692
14. Kolocej L., Snezhickij V. Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(4):616–25. doi: 10.34883/Pl.2021.13.4.010 (in Russian)
15. *NCBI Gene Database* [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/rs2070744> (accessed on 10 June 2022).
16. Hacheryan M., Serebryakova O., Prosyaniy V. The role of genetic polymorphism NOS3 (C786T) in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus living in the Trans-Baikal Territory. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018;4:81–86. doi: 10.52485/19986173_2018_4_81 (in Russian)
17. Kalinin R., Gryaznov S., Nikiforov A. Polymorphism of the nitrogen synthase gene and endothelin-1 in chronic venous insufficiency of the lower extremities. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(4):97–102. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015497-102 (in Russian)
18. Siverina A., Skorodumova E., Kostenko V. Genetic variants of the functioning of key pathogenetic mechanisms in patients with myocardial infarction and acute cardiorenal syndrome. *Translational medicine*. 2017;4(6):6–12. Available at: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-6-12> (in Russian)
19. Nazarenko M., Botkina O., Puzyrev V. Polymorphic variants of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of miscarriage. *Molecular Medicine*. 2012;4:58–61. (in Russian)
20. Lee Y.H., Lee H.S., Choi S.J. Associations between eNOS polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012;61(2):135–41. doi: 10.1007/s00011-011-0397-3
21. Pron'ko T., Gorchakova O., Snezhickij V. Effect of the T786C polymorphic variant of the NOS3 gene on the efficacy of dual antiplatelet therapy in patients with stable angina after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(1):72. (in Russian)
22. Levashova O., Baranova N., Zolkornyaev I. Study of the relationship of allelic polymorphism of the genes of the renin-angiotensin system, nitric oxide synthase and folate cycle with the severity of ischemic stroke. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(3):404–408. doi: 10.17816/KMJ2018-404 (in Russian)
23. Jashaghani H.R., Salehi A., Samadian E. Association between NOS3 G894T, T-786C and 4a/4b Variants and Coronary Artery Diseases in Iranian Population. *Iran J Public Health*. 2018;47(12):1891–1898.
24. Zhang Y.Q., Jiang Y.F., Hong L. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphisms in Atrial Fibrillation: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:2687–2694. doi: 10.12659/MSM.913528