

# Клинические и эхокардиографические ассоциации полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

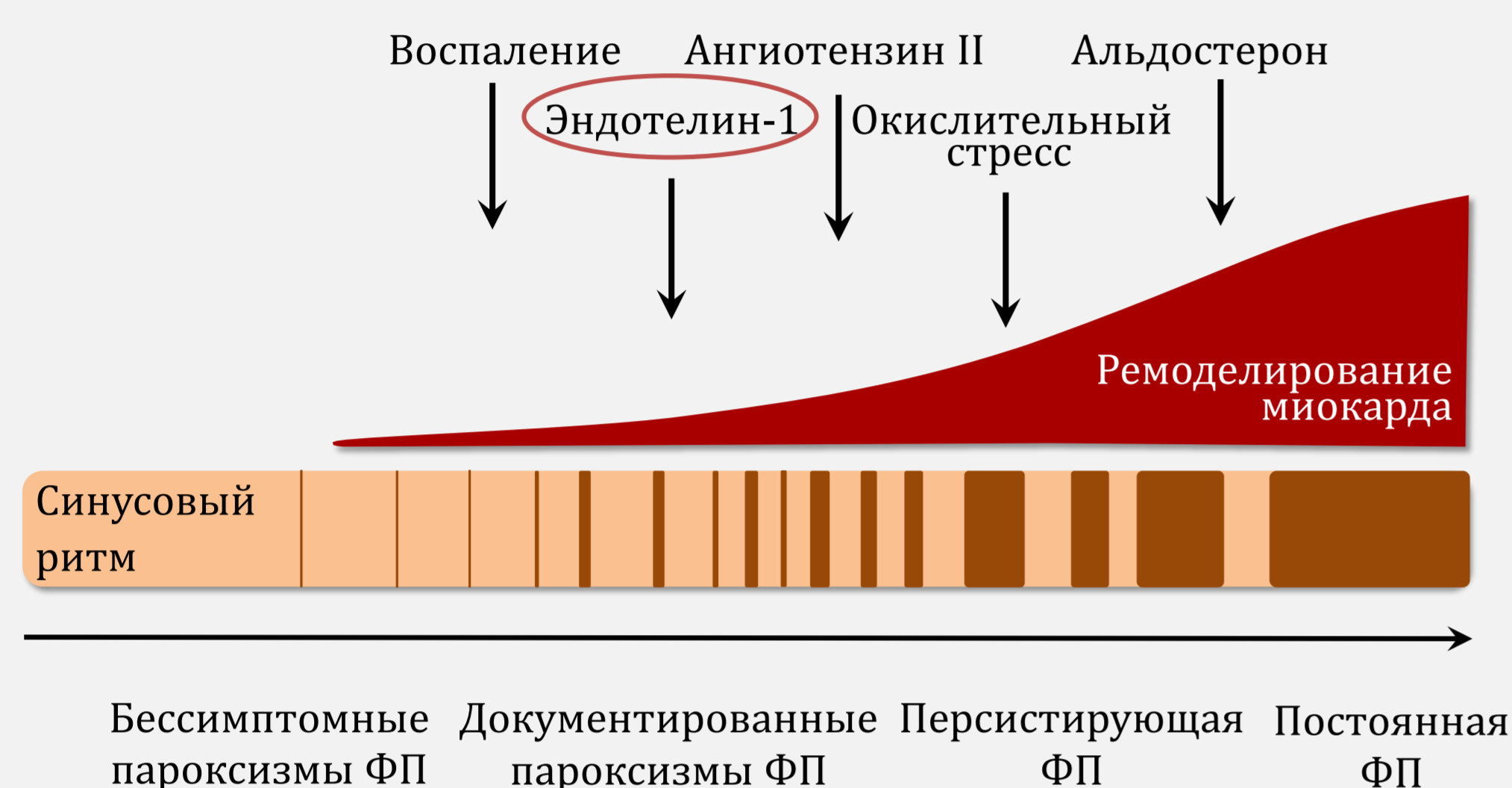


Дешко М.С., Снежицкий В.А., Дешко Т.А., Горчакова О.В.

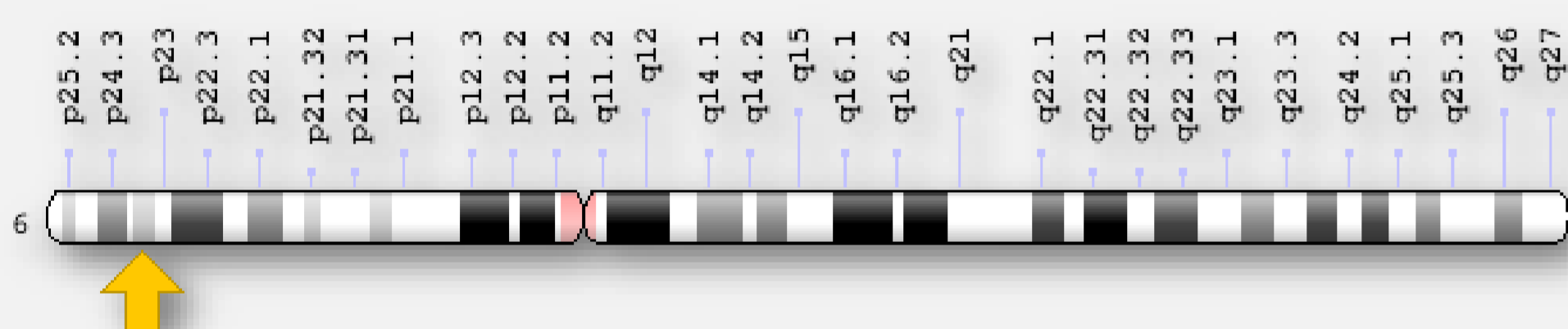
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) имеет прогрессирующее течение и часто сопровождается развитием ХСН. Среди пациентов с ФП и ХСН значительную часть составляют лица с сохраненной ФВ ЛЖ. Несмотря на нормальную сократительную функцию, у таких пациентов имеет место диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, связанная с гипертрофией кардиомиоцитов, избыточным накоплением коллагена в интерстиции миокарда, нарушением релаксации ЛЖ и повышением давления наполнения. Дисфункция эндотелия на уровне микрососудистого русла миокарда рассматривается как один из главных триггеров вышеперечисленных изменений. Эндотелин-1 является сильным вазоконстриктором и принимает участие в регуляции артериального давления, а наличие у пациента того или иного полиморфного варианта гена эндотелина-1 (EDN1, расположен на хромосоме 6p24.1) может быть связано с риском развития сердечно-сосудистых осложнений.



**Рисунок 1.** Ремоделирование миокарда и прогрессирование фибрилляции предсердий – роль эндотелина-1  
*адаптировано Sanders et al. JACC 2017;70(23):2906-8.*



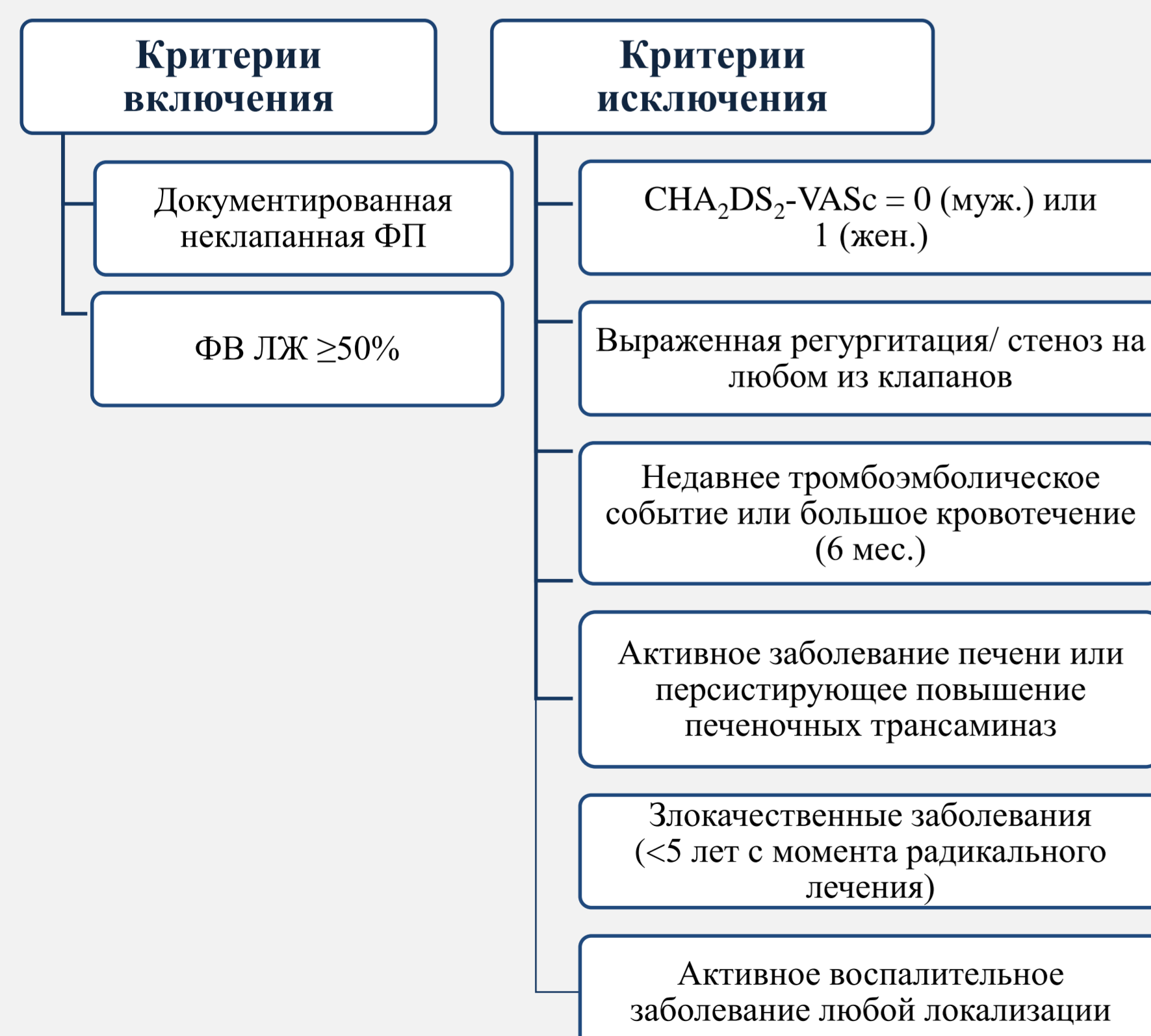
**Рисунок 2.** Цитогенетическое положение гена эндотелина-1  
(<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EDN1>)

## Цель

Выявить клинические и эхокардиографические ассоциации полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 у пациентов с ФП и ХСН с сохраненной ФВ.

## Материал и методы

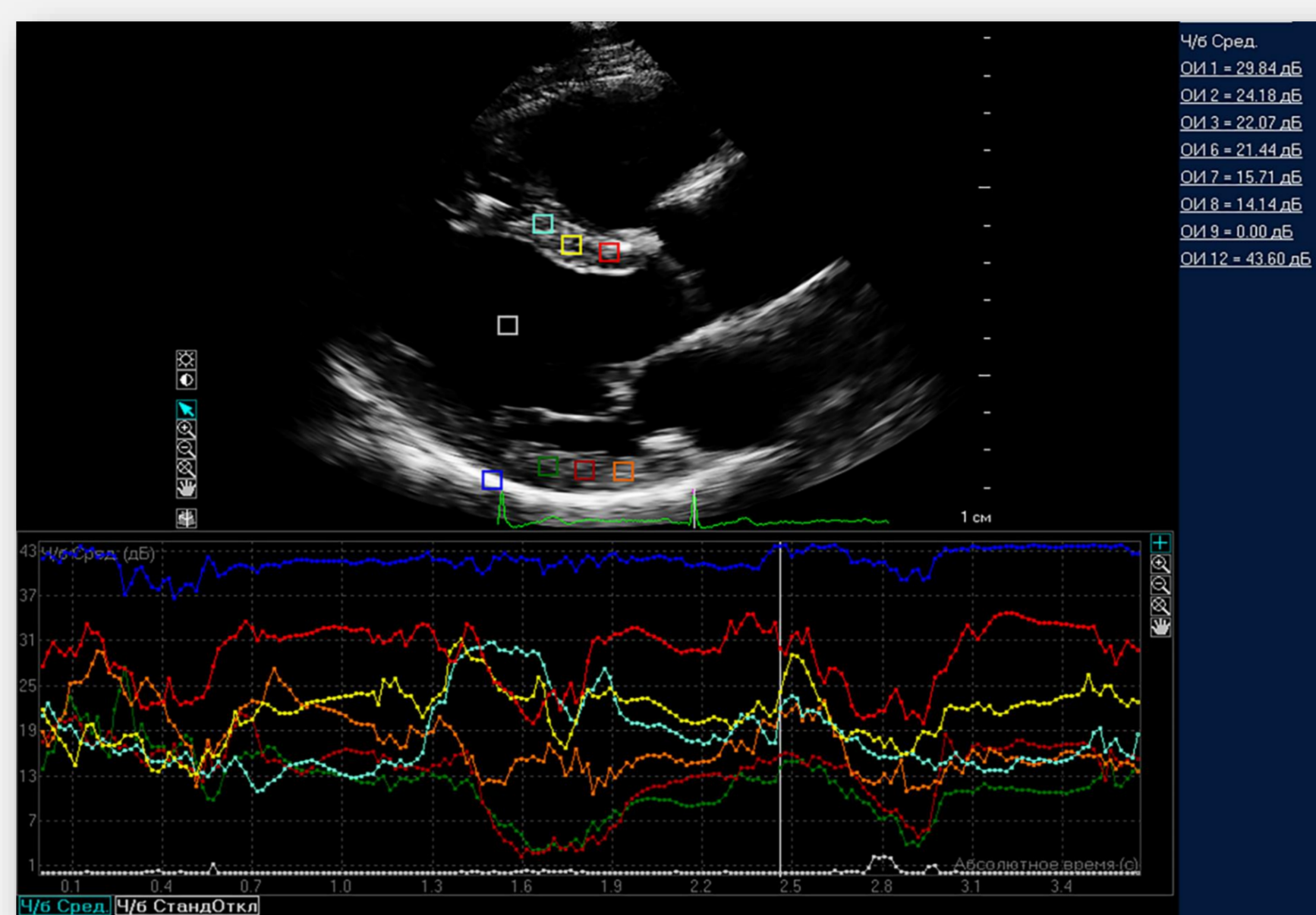
На рисунке 3 представлены критерии включения и исключения из исследования.



**Рисунок 3.** Критерии включения и исключения из исследования

Выделяли геномную ДНК из лейкоцитов крови с последующим анализом полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 посредством полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени.

Измеряли размеры и объемы камер сердца, диастолическую и систолическую функцию ЛЖ в соответствии с международными рекомендациями. Дополнительно оценивали выраженность фиброза миокарда ЛЖ оценивали посредством акустической денситометрии. Пациентам выполняли эхокардиографическое исследование. Кинопетли, записанные в парастернальной проекции по длинной оси с частотой от 80 до 120 Гц, включали от 5 до 10 сердечных циклов. С помощью модуля анализа областей интереса измеряли обратное рассеяние (IB) в средней части миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в нескольких зонах размером 5x5 мм. Калиброванное IB (сIB) рассчитывали как разницу IB, полученного для перикарда, представленного преимущественно соединительной тканью, и усредненного значения для миокарда ЛЖ.



**Рисунок 4.** Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда ЛЖ

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии ГрГМУ (22.06.2018) и комиссией по врачебной этике и деонтологии ГОККЦ (23.05.2018).

## Результаты

Обследованы 274 пациента с неклапанной ФП и ХСН с сохраненной ФВ, возраст 62 (55-68) лет, 101 (36,9%) женщины. Пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 150 (55%), персистирующая – 65 (24%), постоянная – 59 (21%) пациентов. Пациенты получали лечение согласно рекомендациям по диагностике и лечению ФП.

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов

Параметры	Пароксизмальная ФП (n=150)	Персистирующая ФП (n=65)	Постоянная ФП (n=59)	p*
Возраст, лет	64 (55-69)	59 (53-63)	65 (61-69)	<0,001
Жен. пол, n (%)	67 (45)	14 (22)	21 (35)	<0,01
АГ, n(%)	118 (79)	55 (85)	50 (86)	>0,05
ИБС, n(%)	81 (54)	29 (44)	33 (57)	>0,05
Класс EHRA	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	>0,05
ФК ХСН NYHA	1 (1-2)	2 (1-2)	3 (2-3)	<0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 (27-33)	30 (27-32)	31 (29-35)	>0,05
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3 (2-5)	4 (3-5)	4 (3-6)	<0,01
иАПФ/БРА, n (%)	125 (83)	81 (86)	28 (90)	>0,05
β-блокаторы n (%)	127 (85)	48 (74)	51 (88)	>0,05
Диуретики, n (%)	119 (79)	60 (92)	55 (95)	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	113 (98-135)	115 (103-132)	124 (112-147)	<0,05
КДО, мл	112 (93-131)	124 (111-145)	121 (106-164)	<0,01
КСО, мл	43 (34-55)	53 (43-62)	53 (40-71)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	61 (56-66)	58 (54-63)	60 (54-63)	<0,05
TAPSE, мм	23 (21-27)	21 (19-24)	19 (16-22)	<0,001
ЛП, мм	39 (35-44)	42 (39-46)	44 (39-49)	<0,001
ЛП, мл/м <sup>2</sup>	42 (34-51)	53 (44-61)	57 (46-69)	<0,001
Е/Е'	8,2 (6,5-10,8)	8,1 (7,3-10,2)	9,4 (7,6-11,3)	>0,05

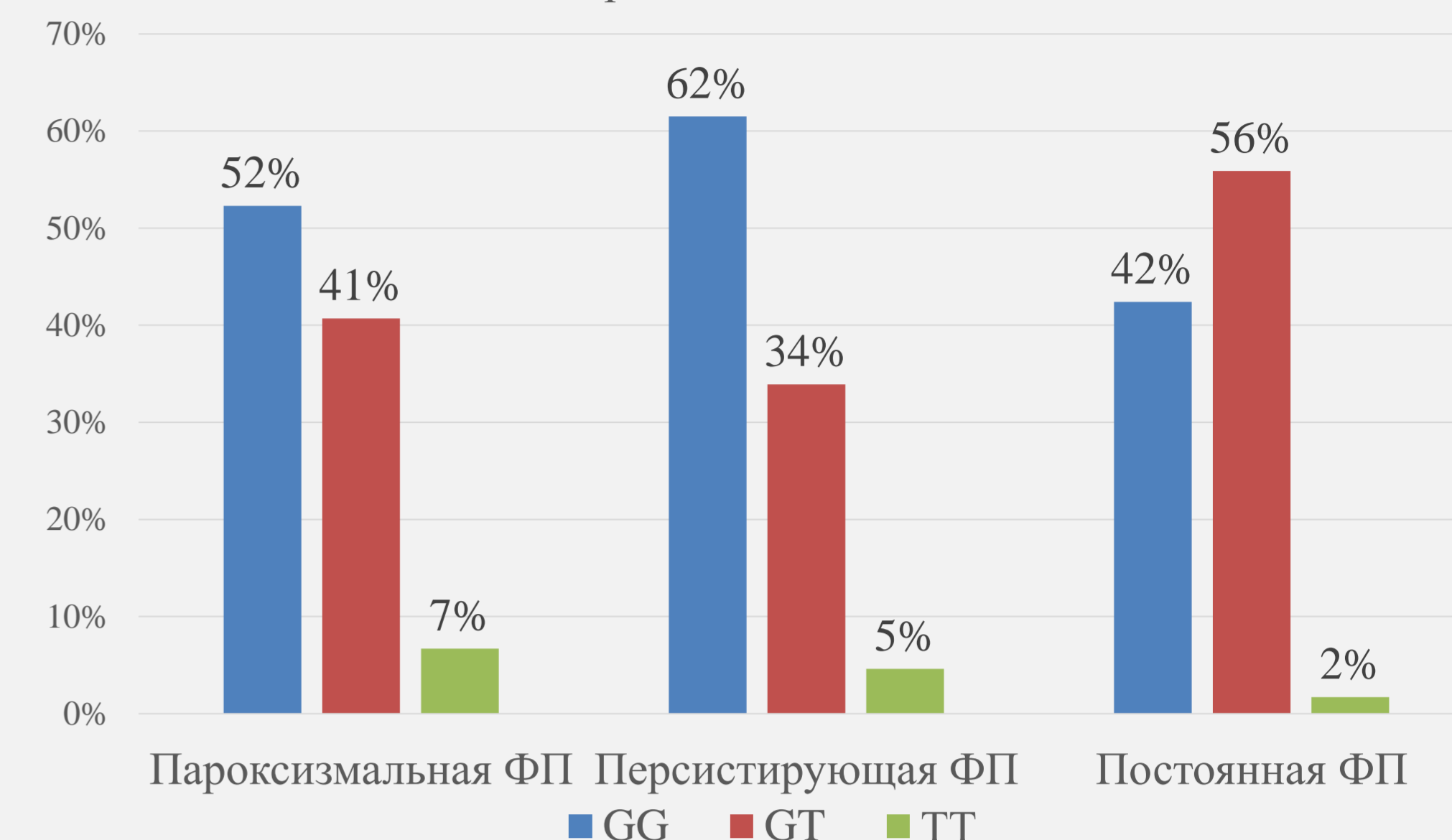
\* тесты Краскела-Уоллиса и χ<sup>2</sup> Пирсона

По результатам генотипирования пациентов с пароксизмальной ФП по полиморфизму Lys198Asn гена EDN1 получены следующие результаты: генотип GG выявлен у 79 (52,7%) пациентов, генотип TT – у 10 (6,7%) пациентов, гетерозигота GT – у 61 (40,7%) пациентов.

У пациентов с персистирующей ФП гомозигота GG полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 выявлена у 40 (61,5%) пациентов, гетерозигота GT – у 22 (33,9%) пациентов, гомозигота TT – у 3 (4,6%) пациентов.

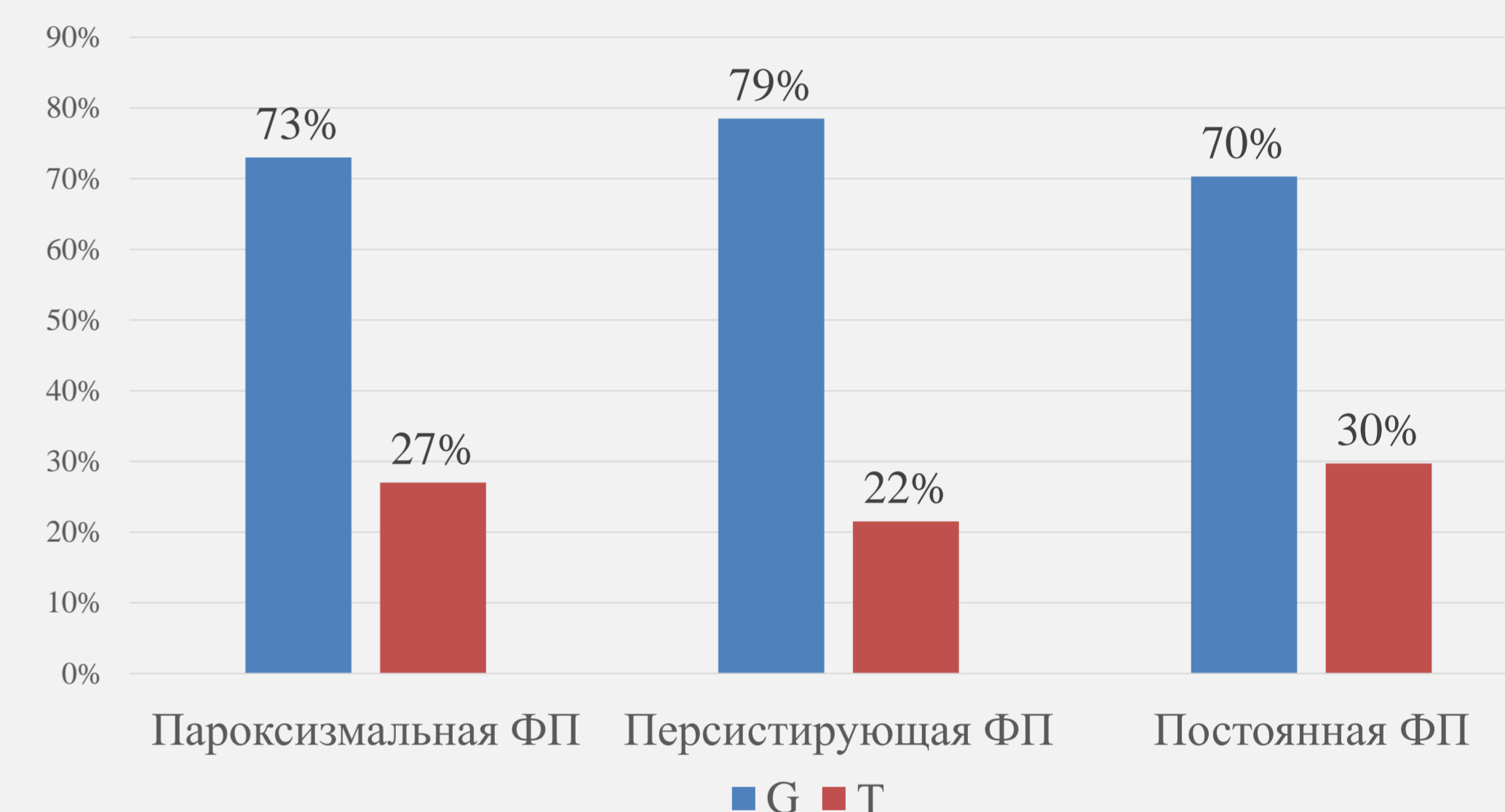
У пациентов с постоянной формой аритмии распределение генотипов GG, GT и TT составило 25 (42,4%), 33 (55,9%) и 1 (1,7%), соответственно. Пациенты с разными формами ФП не различались между собой по частоте генотипов полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 (рисунки 5 и 6).

Распределение генотипов



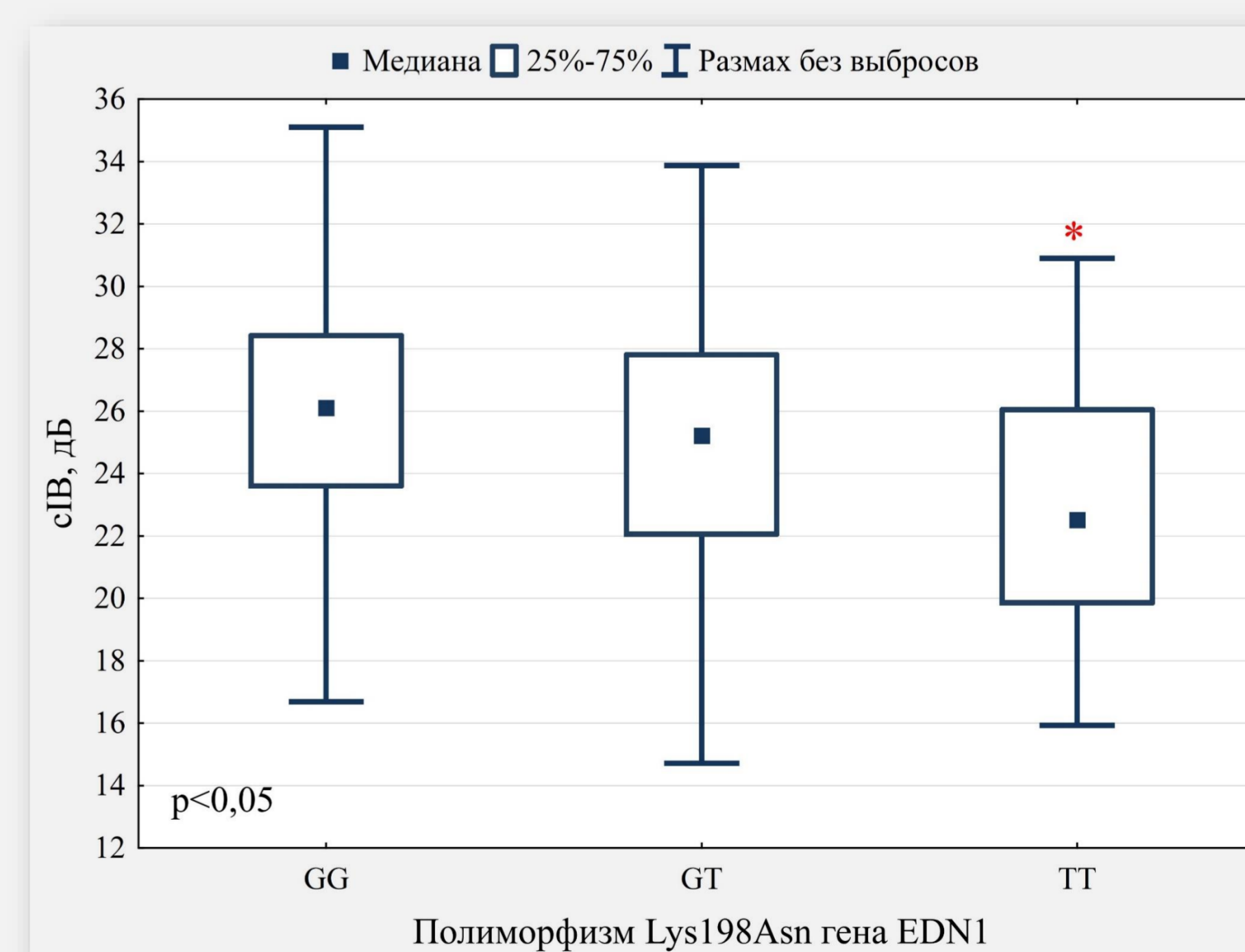
**Рисунок 5.** Частота генотипов полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 (pχ<sup>2</sup>>0,05)

Частота аллелей



**Рисунок 6.** Частота аллелей G и T гена EDN1 у пациентов с разными формами ФП (pχ<sup>2</sup>>0,05)

У пациентов с генотипом GG получили величину сIB 26,1 (23,6-28,4) дБ, с генотипом GT – 25,2 (22,1-27,8) дБ, а в случае генотипа TT – 22,5 (19,9-26,0) дБ (p<0,05, рисунок 7). Различия по выраженности фиброза миокарда ЛЖ между группами, выделенными на основе полиморфизма Lys198Asn гена EDN1, были обусловлены более низким значением сIB у пациентов с вариантом TT по сравнению с пациентами с вариантом GG (p=0,013). Кроме того, имел место тренд и относительно пациентов с вариантом генотипа GT (p=0,05). Величина сIB у пациентов с генотипами GT и GG не различалась.



\* p=0,013 U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони

**Рисунок 4.** Величина сIB в группах пациентов с ФП в зависимости от полиморфного варианта гена EDN1

## Выводы

Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 у пациентов с разными формами ФП не различается. Прогрессирование ФП не зависит от полиморфизма гена эндотелина-1.

Величина сIB у пациентов с ФП и ХСН с сохраненной ФВ различается у пациентов с разными генотипами полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 с наиболее выраженным фиброзом миокарда ЛЖ, измеренным при эхокардиографии, у пациентов с генотипом TT.

## Конфликт интересов

Исследование выполнено при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.