

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1

Дешко М. С., Горчакова О. В., Давыдчик Э. В., Снежицкий В. А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Беларусь

mikhail.dzeshka@grsmu.by

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) часто сопровождается развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Среди пациентов с данным нарушением ритма и ХСН значительную часть составляют лица с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (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 [1, 3]. 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) связано с риском развития артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых осложнений. Среди известных однонуклеотидных полиморфизмов гена EDN1 в ряде исследований продемонстрирована роль полиморфизма Lys198Asn или K198N (rs5370). Более распространенный аллель G кодирует лизин (Lys или K), а более редкий аллель T – аспарагин (Asn, N) [2, 4].

Цель исследования. Оценить выраженность фиброза миокарда ЛЖ у пациентов с ФП и ХСН с сохраненной ФВ в зависимости от генотипов полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1.

Материал и методы. Обследованы 274 пациента с неклапанной ФП и ХСН с сохраненной ФВ, возраст 62 (55-68) года, 101 (36,9%) женщина. Пароксизмальная форма ФП диагностирована у 150 (55%), персистирующая – у 65 (24%), постоянная – у 59 (21%) пациентов.

Пациенты получали лечение согласно рекомендациям по диагностике и лечению ФП, включая пероральную антикоагулянтную, антиаритмическую, антигипертензивную и антиангинальную терапию. Пациенты с клапанной ФП, приобретенными клапанными пороками с выраженными нарушениями гемодинамики, недавними (до 6 месяцев) тромбоэмболическими или геморрагическими осложнениями, нарушениями функции почек и печени, злокачественными новообразованиями, системными воспалительными заболеваниями исключались из исследования.

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 5×5 мм. Калиброванное IB (сIB) рассчитывали как разницу IB, полученного для перикарда, представленного преимущественно соединительной тканью, и усредненного значения для миокарда ЛЖ. Таким образом, меньшая величина сIB свидетельствовала о более выраженном фиброзе миокарда ЛЖ.

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

Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, абсолютной и относительной частот. Сравнение групп выполняли посредством критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, а также теста χ^2 Пирсона.

Результаты исследований. По результатам генотипирования пациентов с пароксизмальной ФП по полиморфизму Lys198Asn

гена EDN1 получены следующие результаты: генотип GG выявлен у 79 (52,3%) пациентов, генотип TT – у 10 (6,7%), гетерозигота GT – у 61 (40,7%). У пациентов с персистирующей ФП гомозигота GG полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 выявлена у 40 (61,5%) пациентов, гетерозигота GT – у 22 (33,9%), гомозигота TT – у 3 (4,6%). 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.

У пациентов с генотипом GG получили величину cIB 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 ($p < 0,05$). Различия по выраженности фиброза миокарда ЛЖ между группами, выделенными на основе полиморфизма Lys198Asn гена EDN1, были обусловлены более низким значением cIB 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 cIB у пациентов с генотипами GT и GG не различалась.

Выводы. Величина cIB 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.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № М17-177 от 18 апреля 2017 г.).

Литература

1. Связь структурного ремоделирования левого предсердия и желудочка с уровнем биомаркеров фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / М. С. Дешко [и др.] // Сборник тезисов XIII Международного Славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», С.-Петербург, 15-17 февраля 2018 г. / Вестник аритмологии. – 2018. – Прил. А. – С. 26.
2. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension / J.J. Jin [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. - P. 163–167.

3. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications / M.S. Dzeshka [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2015. - Vol. 66, № 8. - 2015. - P. 943-959.
4. Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis / F. Brunner [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 111. – P. 508–531.

Summary

REMODELING OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: ROLE OF ENDOTHELIN-1 GENE POLYMORPHISM

***Dzeshka M. S., Harchakova V. U., Davydchik E. V.,
Snezhitskiy V. A.***

*Grodno State Medical University, Grodno
mikhail.dzeshka@grsmu.by*

Atrial fibrillation (AF) is commonly accompanied by heart failure (HF) with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (HFpEF). LV diastolic dysfunction is the hallmark of HFpEF, and microvascular endothelial dysfunction is established trigger for LV remodeling. Endothelin-1 is a potent vasoconstrictor involved in physiological and pathological signaling in endothelium. Endothelin-1 (EDN1) gene polymorphism was shown to be associated with hypertension development and risk of adverse cardiovascular events. We aimed to assess differences in degree of LV fibrosis measured via acoustic densitometry (calibrated integrated backscatter [cIB]) in AF patients with HFpEF depending on Lys198Asn single nucleotide polymorphism of EDN1 gene. The lowest cIB, which corresponds to higher LV fibrosis content, was found in patients with TT genotype (22.5 [19.9-26.0] dB), compared to those with GG genotype (26.1 [23.6-28.4] dB, $p < 0.013$), and non-significant trend was observed when compared to individuals with GT genotype (25.2 [22.1-27.8] dB, $p = 0.05$).