



АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА G84A ГЕНА NOS1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Колоцей Л.В.^{1,2}, Снежик В.А.¹, Гриб С.Н.², Черная Е.Н.², Епифанова Ж.Г.²

1 – УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

2 – УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» Гродно, Беларусь

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Роль молекулярно-генетического компонента в патогенезе лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) не подлежит сомнению. 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 систем, в том числе и системы *синтеза оксида азота (NO)*.
- К одним из перспективных лабораторных предикторов удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ относятся *нейрональная синтаза оксида азота (NOS1)* и её *адаптерный протеин (NOS1AP)*. В кардиомиоците NOS1 отвечает за процесс S-нитрозилирования кальциевого канала риаинодинового рецептора 2, а её дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн.
- Ген NOS1 расположен на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.22) и включает в себя 33 экзона. К настоящему времени известно более 100 полиморфизмов гена NOS1, однако наиболее полно исследован полиморфизм в G84A (rs41279104).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оценить взаимосвязь полиморфизма G84A гена NOS1 с риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

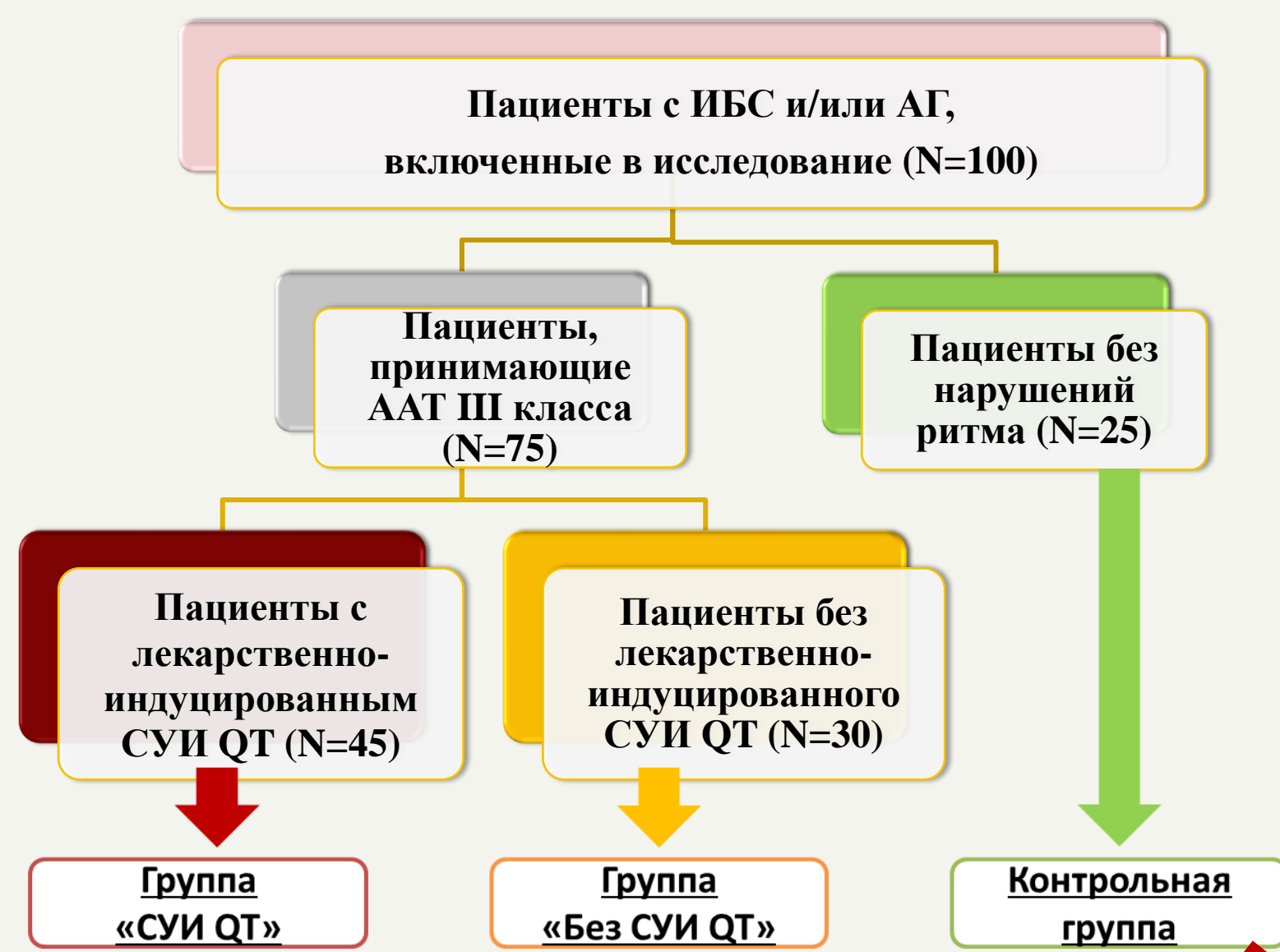


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатель	Частота (абс./%)	
	абс.	%
Генотип (n=100)		
GG	50	50
GA	39	39
AA	11	11
Аллель (n=200)		
G	139	69,5
A	61	30,5

Таблица 1 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 (абс./%)

Затем все пациенты, принимавшие ААП III класса (группы «СУИ QT» и «Без СУИ QT»), в зависимости от генотипа по полиморфному варианту G84A были разделены на три подгруппы: с генотипом GG (n=35), с генотипом GA (n=30) и с генотипом AA (n=10). Пациенты с генотипом AA характеризуются достоверно более низкими уровнями NOS1 (1,59 [1,29; 1,82] мкг/л) по сравнению с пациентами с генотипом GG (2,01 [1,59; 2,37] мкг/л), p=0,045 (рисунок 2). У пациентов с генотипом AA выявлены более низкие значения NOS1AP (275 [70; 451] нг/л) по сравнению с пациентами с генотипом GG (582 [362; 780] нг/л, p=0,023) и с генотипом GA (526 [369; 560] нг/л, p=0,047) (рисунок 3).

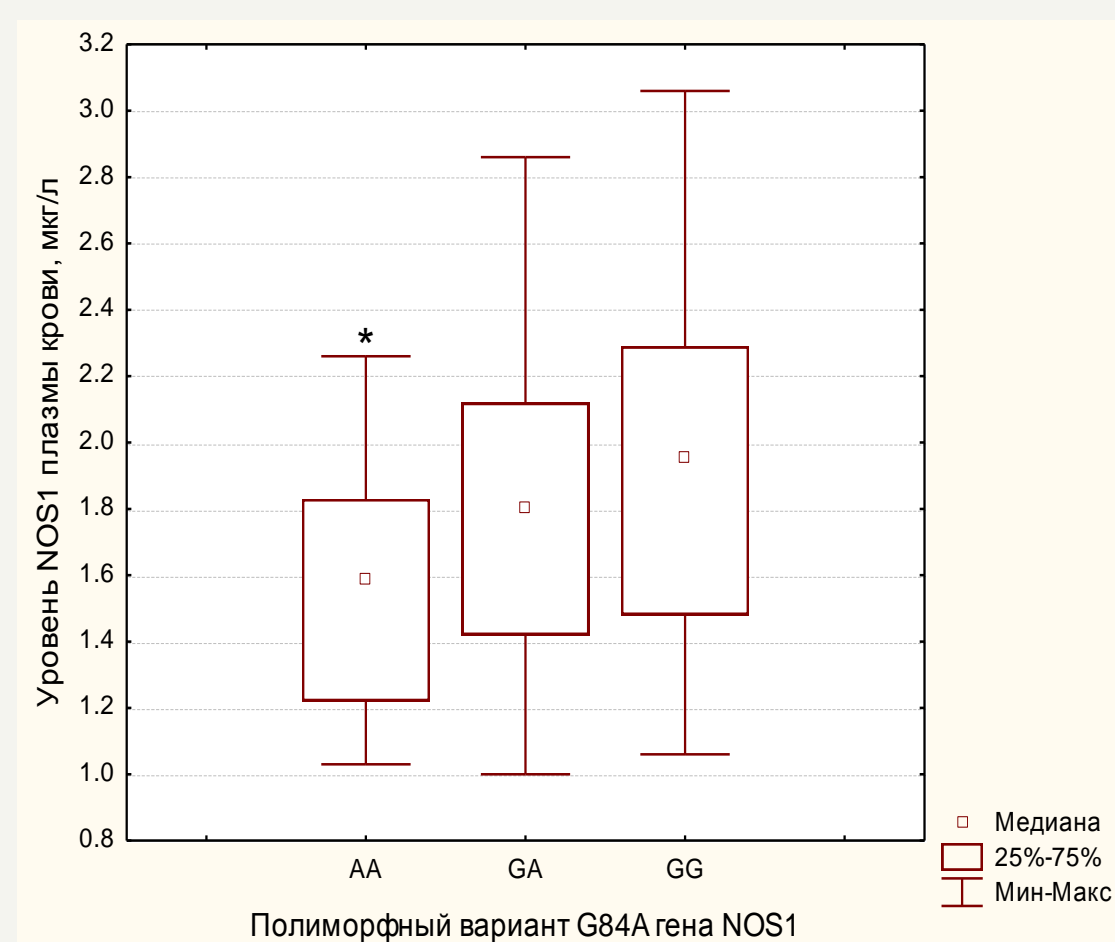


Рисунок 2 – Уровни NOS1 плазмы крови в зависимости от генотипа пациентов

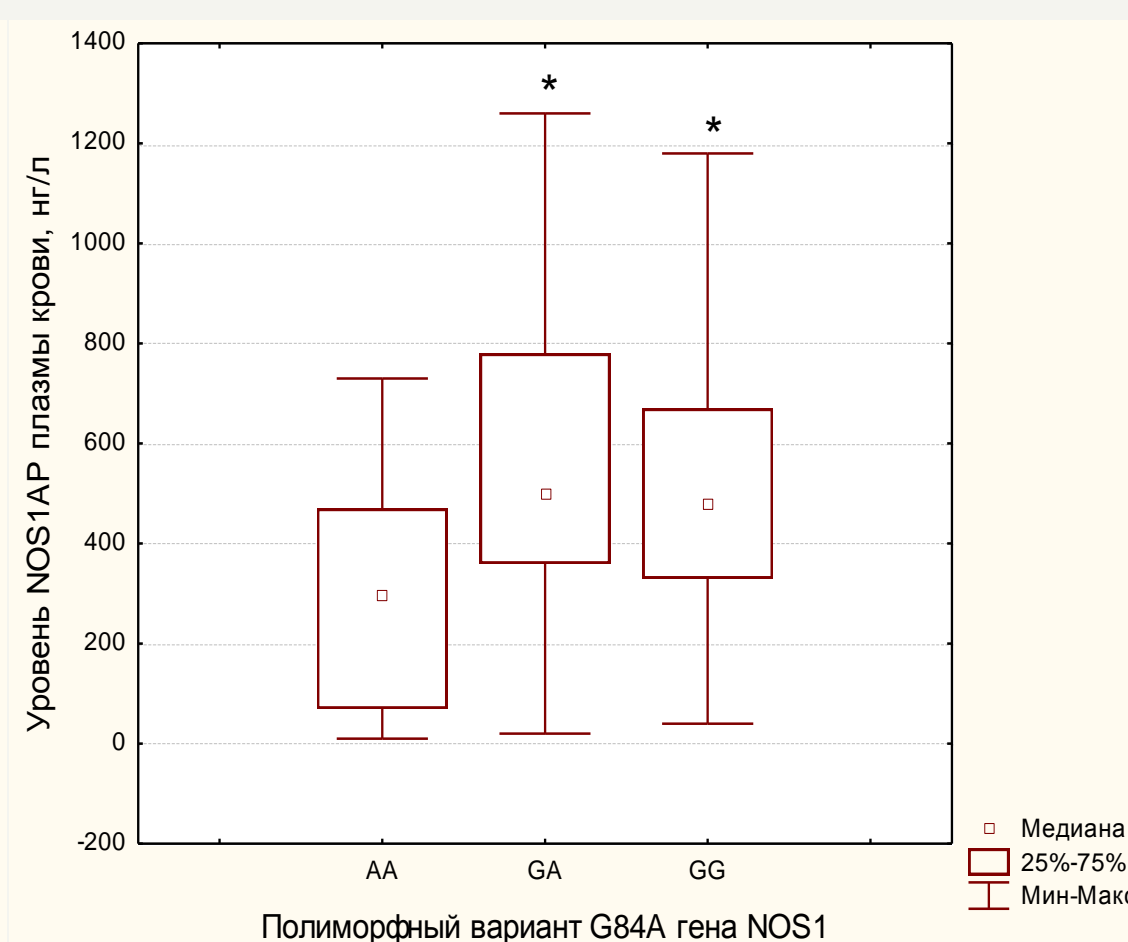


Рисунок 3 – Уровни NOS1AP плазмы крови в зависимости от генотипа пациентов

Пациентам выполнялось:

- ЭКГ в 12 отведениях
- 24-часовое ХМ-ЭКГ
- определение концентрации NOS1 и NOS1AP в плазме крови методом иммуноферментного анализа
- определение полиморфизма G84A гена NOS1 с помощью метода полимеразной цепной реакции

Критериями исключения являлись:

- удлинение интервала QTc свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема ААП III класса,
- прием любых ЛС, кроме ААП III класса (амиодарон или соталол), с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds»,
- прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации в стационар),
- генотипированный врожденный СУИ QT,
- недавний острый инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование
- увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс, постоянная и длительно персистирующая форма ФП,
- нарушения атриовентрикулярного проведения (АВ-блокада второй и третьей степени),
- декомпенсированная патология эндокринной системы,
- активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии

1) Установлено, что в исследуемой выборке аллель G встречалась в 69,5% случаев, а аллель A – в 30,5% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,64$, p=0,73) (таблица 1).

2) У пациентов группы «СУИ QT» достоверно чаще встречалась аллель A (42,39%) полиморфизма G84A гена NOS1 по сравнению с пациентами групп «Без СУИ QT» (21,67%, p=0,013) и «Без ААП» (22%, p=0,015) (таблица 2).

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1-2	p 1-3	p 2-3
	«СУИ QT» (n=45)		«Без СУИ QT» (n=30)		«Без ААП» (n=25)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Генотип									
GG	16	33,33	19	63,33	15	60	0,017	0,022	0,960
GA	21	48,89	9	30	9	36	0,151	0,212	0,898
AA	8	17,78	2	6,67	1	4	0,298	0,143	0,949
Аллель									
G	51	57,61	47	78,33	39	78	0,013	0,015	0,811
A	39	42,39	13	21,67	11	22			
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=0,19$, p=0,91		$\chi^2=0,41$, p=0,82		$\chi^2=0,06$, p=0,97		-	-	-

Таблица 2 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 по группам пациентов (абс./%)

При оценке относительного риска присутствие аллели A полиморфного варианта G84A гена NOS1 в генотипе было связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (OR=1,78, 95% ДИ 1,29–3,03, p=0,002). В то же время присутствие в генотипе аллели G снижало риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (OR=0,60, 95% ДИ 0,45–0,81, p=0,002) (рисунок 4).

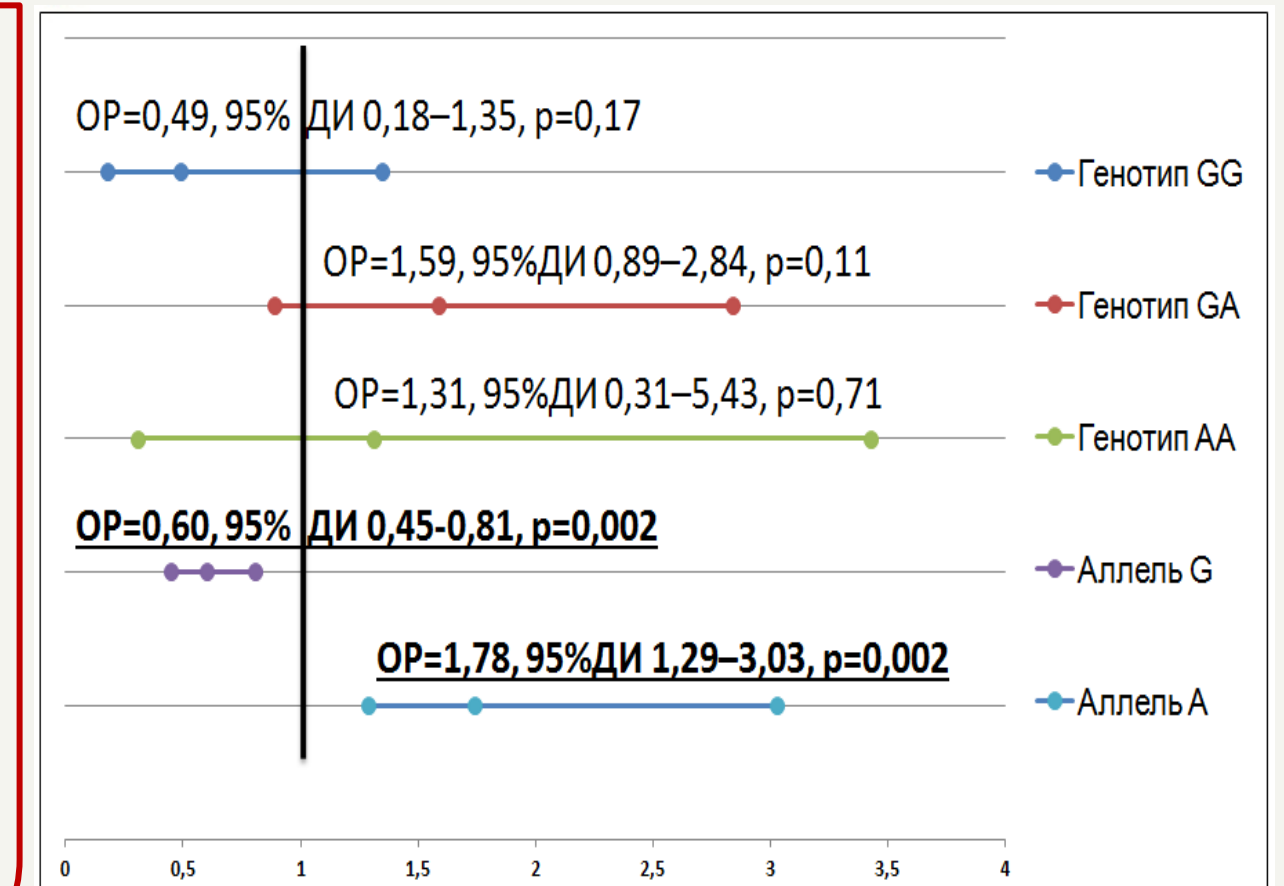


Рисунок 4 – Относительный риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT при применении ААП III класса в зависимости от различных генотипов и аллелей полиморфного варианта G84A гена NOS1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса достоверно чаще встречалась аллель A полиморфизма G84A гена NOS1 (42,39%) по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного СУИ QT (21,67%, p=0,013), а также участниками группы «Без ААП» (22%, p=0,015). В группе «СУИ QT» достоверно реже по сравнению с другими группами встречался генотип GG (p<0,05)
- Пациенты с генотипом AA полиморфизма G84A гена NOS1 характеризуются достоверно более низкими уровнями NOS1 (p=0,045) и NOS1AP (p=0,023) плазмы крови по сравнению с пациентами с генотипом GG
- Риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT при применении ААП III класса ассоциирован с наличием аллели A (OR=1,78, 95% ДИ 1,29–3,03, p=0,002) полиморфизма G84A гена NOS1

Конфликт интересов отсутствует. Исследование выполнено без спонсорской поддержки E-mail для связи: lkolotsey@mail.ru