

Лебедева Илона Игоревна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
СИНДРОМА ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Красноярск

2023 г.

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Чернова Анна Александровна
Матюшин Геннадий Васильевич

Официальные оппоненты:

Репин Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий отделением амбулаторной кардиологии

Татарский Роман Борисович – д.м.н., доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательского отдела аритмологии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 660022 Красноярск, Партизана Железняка, 1 и на сайте <http://www.krasgmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.013.01,
кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Перед современной медициной стоит множество важных и актуальных задач, одной из которых является более глубокое изучение нарушений сердечного ритма и проводимости. Данные нозологические единицы выступают как осложнения сердечно - сосудистых заболеваний, либо являются генетически детерминированными и нередко являются причиной внезапной сердечной смерти [Бокерия Л.А., 2018, Никулина С.Ю., 2015, Шульман В.А., 2005, Khodasevich L.S., 2012, Merghani A., 2012].

Развитие инновационных технологий в различных сферах, в том числе и в медицине, способствовало проведению генотипирования и полногеномных ассоциаций (genome-wide association study). Многие исследования, опубликованные в научных журналах, имеющих мировое признание, посвящены полногеномному анализу и поиску генетических маркеров, ответственных за наследственную предрасположенность к сердечно - сосудистым заболеваниям и их факторам риска [Баранов В.С., 2009, Лифшиц Г.И., 2017, Фомина И.Г., 2007, Manolio T.A., 2010, Peden J.F., 2011].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в манифестации нарушений сердечного ритма при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, привлекают внимание гены $\alpha 2\beta$ - адренорецептора (*ADRA2B*), эндотелиальной NO – синтазы (*NOS3*), натриевых сердечных каналов (*SCN5A*), как отвечающие за структуру и играющие значимую роль в функционировании проводящей системы сердца [Тепляков А.Т., 2010, Verkerk A.O., 2018, Ohlin B., 2007].

Основой современной профилактической медицины являются представления о генетическом полиморфизме. В отличие от мутаций, которые могут приводить к кардинальным изменениям в клетках, либо делать их

нежизнеспособными, генетический полиморфизм мало экспрессивен, однако нередко он ведёт к образованию изменённых белков, которые могут иметь сниженную или изменённую активность, выполняя свои функции в недостаточной мере.

Кроме генетических предикторов, при синдроме ВПУ следует обратить внимание и на фенотипические предикторы, которые в сочетании друг с другом дадут более полную информацию для профилактики манифестации нарушений ритма при данном заболевании. Синдром ВПУ не связан со структурной патологией сердца. Тем не менее, у пациентов могут выявляться врожденные аномалии развития сердца, такие как синдром соединительнотканной дисплазии (синдром Марфана, синдром Элерса—Данло, ПМК). Доказано, что фенотипические признаки: астенический тип конституции, сколиоз, гипермобильность суставов, сочетание ПМК и аномально расположенных хорд являются маркёрами аритмического синдрома у молодых пациентов. И такие пациенты должны быть целенаправленно обследованы [Замцовский Э.В., 2007, Мамчур С.Е., 2014, Москвина Ю.В., 2012].

Степень разработанности темы. Генетические предикторы развития синдрома ВПУ, представленные в нашей работе, - это полиморфизмы генов, участвующие в формировании электрического импульса в проводящей системе сердца. Дефект гена $\alpha 2\beta$ - адренорецепторов (*ADRA2B*) - это нарушение выработки адреналина и ацетилхолина. Данные эффекты могут привести к снижению активности потенциалуправляемых ионных каналов, натрий – калиевого насоса и различным изменениям ритма сердца. Согласно данным литературы, активация $\alpha 2\beta$ - адренорецепторов приводит к снижению липолиза, возрастают агрегационные свойства тромбоцитов и развиваются микротромбозы, снижается секреция инсулина [Никулина С.Ю., 2021, Duling L.C., 2006, Li L.H., 2008, Wilk J.B., 2006, Lv Y., 2020, Snapir A., 2001]. Некоторые литературные источники позиционируют генотипы DD и ID гена *ADRA2B*, как генотипы риска, статистически значимо регистрирующиеся при внезапной сердечной смерти, по сравнению с генотипом II [Snapir A., 2003].

Ген *NOS3* кодирует белок – эндотелиальную синтазу азота, обеспечивающую базальный уровень оксида азота (NO) в организме. Под действием NO происходит расслабление гладкомышечных волокон сосудов и их дилатация. При нарушении выработки NO нарушается функция циклоГМФ-зависимых протеинкиназ, отвечающих за работу ионных каналов кардиомиоцитов [Kanzava N., 2002, Liu X., 2020]. Согласно данным литературы показано, что определённые полиморфизмы в четвёртом интроне гена являются маркерами артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца и в частности, предикторами развития инфаркта миокарда [Чернова А.А., 2014, Тепляков А.Т., 2010, Яковлева О.И., 2005, Li J., 2011, Siregar J., 2020].

Ген *SCN5A* кодирует альфа – субъединицу натриевых каналов кардиомиоцитов. Как результат аминокислотной замены в этом гене, нарушается скорость входящего тока ионов натрия во время начальной фазы формирования потенциала действия и, следовательно, нарушается возбудимость миокарда и скорость проведения электрического импульса. Согласно данным литературы, доказаны ассоциации нарушения структуры гена *SCN5A* с целым рядом заболеваний: синдром слабости синусового узла, синдром Романо - Уорда, синдром Бругада, атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады, синдром младенческой смерти, наследственно обусловленная мерцательная аритмия [Ackerman M.J., 2001, Guis J., 2010, Horvath B., 2020, Kawano H., 2021, Kistamas K., 2021].

Согласно данным литературы, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта часто сочетается с синдромом соединительнотканной дисплазии [Москвина Ю.В., 2012]. Интересны исследования, которые показали, что при дисплазии соединительной ткани в 64,4 % случаев выявляется аритмический синдром [Москвина Ю.В., 2012, Нечаева Г.И., 2008, Новикова М.В., 2014]. Согласно этим исследованиям, аритмический синдром у этих пациентов был ассоциирован с такими стигмами дисэмбриогенеза, как: долихоморфный тип конституции, искривление позвоночника, суставной тип стигм

дисэмбриогенеза, провисание створок митрального клапана, дополнительные хорды левого желудочка. Таким образом, исследование фенотипа (в частности стигм дисэмбриогенеза) у пациентов с синдромом ВПУ - важная часть объективного исследования пациента.

Цель исследования. Целью нашего исследования является изучение ассоциаций полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* на развитие клинического полиморфизма пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, а также идентификация стигм дисэмбриогенеза у данной группы пациентов для осуществления клиничко-генетического прогноза и первичной профилактики возникновения нарушений сердечного ритма.

Задачи исследования. 1. Изучить генотипические и аллельные частоты генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и лиц контрольной группы. 2. Изучить стигмы дисэмбриогенеза у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и лиц контрольной группы. 3. Изучить взаимосвязь стигм дисэмбриогенеза у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и полиморфизмов исследуемых генов, а также клинических вариантов синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. 4. Создать на основе данного исследования рекомендации для практикующих врачей по клиничко-генетическим предикторам синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта для своевременного выявления данной нозологии.

Научная новизна исследования. Впервые на территории г. Красноярска проведено комплексное исследование пациентов с синдромом ВПУ, включающее клиничко – инструментальное, молекулярно – генетическое исследование генотипических и аллельных частот генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, стигм дисэмбриогенеза для проведения пациенто-ориентированной диспансеризации.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе установления связи между дисплазией соединительной ткани и молекулярно-генетическими полиморфизмами генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* при синдроме ВПУ будут расширены диагностические показатели и критерии прогноза данной

патологии, возможность для осуществления скрининга определенного типа пациентов в группу риска развития сердечных аритмий. Будет определена пациенто-ориентированная диспансеризация для данной когорты пациентов. Теоретическая значимость данной работы также высока, так как углубляет знания о клинико - генетических маркерах синдрома ВПУ и сопутствующих данному синдрому нарушений сердечного ритма. Результаты проведенного исследования имеют важное значение и позволяют рекомендовать молекулярно – генетическую диагностику как скрининг метод скрытой формы синдрома ВПУ.

Методология и методы исследования. Мы провели клиническое, функциональное и молекулярно - генетическое исследование 72 человек, у которых выявили синдром Вольфа - Паркинсона - Уайта. Все обследованные, учитывая варианты этого синдрома, определены в определенные подгруппы: 1 подгруппа – пациенты с манифестным синдромом ВПУ, которые составили 19 (26,4%) человек, 2 подгруппа – пациенты с интермиттирующим синдромом ВПУ, которые составили 22 (30,6%) человека, 3 подгруппа – пациенты со скрытым синдромом ВПУ, которые составили 27 (37,5%) человек, 4 подгруппа – пациенты с феноменом ВПУ, который диагностирован у 4 (5,5%) человек. Все пациенты основной группы проходили клиническое и инструментальное обследование в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск. Всей когорте больных проводилось молекулярно-генетическое исследование. Данное исследование генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* было проведено на базе ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (г. Новосибирск).

Для сравнения генотипических и аллельных частот вышеуказанных генов у пациентов с синдромом ВПУ основной группы мы оценили как группу контроля когорту лиц из популяции пациентов без заболеваний сердечно - сосудистой системы, которые проживали на территории Октябрьского района г. Новосибирска. Данная контрольная группа состояла из 158 человек. Половой диморфизм: 98 мужчин и 60 женщин. Возрастная группа в среднем – $44,96 \pm 16,06$. Результаты исследования этих пациентов

были получены по результатам исследования ВОЗ «MONICA» и «HAPPIE». Молекулярно – генетическое исследование этих пациентов проводилось нами в ходе настоящего исследования.

Вторая контрольная группа – это пациенты с отсутствием клинко-электрокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, исследованных на присутствие дисплазии соединительной ткани. Данная контрольная группа изучалась в ходе выполнения кандидатской диссертации Никулиной Светланы Юрьевны (Красноярск, 1993 г.). Всем пациентам данной контрольной группы клинко - лабораторное и инструментальное исследование проводилось в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска. Данная контрольная группа для верификации дисплазии соединительной ткани составила 278 человек. Половой диморфизм: 133 пациента мужского пола и 145 пациентов женского пола. Исследование среднего возраста пациентов в данной контрольной группе показало значение $49,20 \pm 0,84$ лет.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие генотипа ID гена *ADRA2B* у пациентов с синдромом ВПУ ассоциировано с развитием симптомов синдрома ВПУ.
2. Редкий аллель D гена *ADRA2B* у пациентов с синдромом ВПУ ассоциирован с наличием у пациента множественных дополнительных проводящих путей.
3. Генотип 4a\4a и аллель 4a гена *NOS3* в группе женщин следует рассматривать как предиктор манифестации симптомов синдрома ВПУ, аллель 4b гена *NOS3* в группе женщин - это «протективный», защитный аллель от манифестации симптомов синдрома ВПУ.
4. Различные клинические варианты синдрома ВПУ не связаны с полиморфными аллельными вариантами гена *SCN5A*.
5. Синдром ВПУ ассоциирован с определенными признаками дисплазии соединительной ткани. Синдром ВПУ у женщин ассоциирован с hallux valgus и третьим типом мочки уха. Синдром ВПУ у мужчин ассоциирован с

неправильным прикусом, плоскостопием, пролапсом митрального клапана, hallux valgus, третьим типом мочки уха.

6. Разработанные рекомендации для практикующих врачей по клинико-генетическим предикторам синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта – необходимый инструмент для прогнозирования сердечных аритмий при синдроме ВПУ.

Степень достоверности результатов исследования. Материалы диссертации представлены на заседании проблемной комиссии по специальностям «внутренние болезни» и «кардиология» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно - Ясенецкого» Министерства Здравоохранения Российской Федерации» – доклад «Клинико-генетические предикторы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта» 28 января 2023 г., а также на конференциях всероссийского и международного уровня: на Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки к практике», Санкт-Петербург, 2013г., на III международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 2012, на Российском национальном конгрессе кардиологов, Екатеринбург, 2018; на всероссийской межвузовской научно-практической конференции «Неинфекционные эпидемии XXI века» совместно с IX Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазии соединительной ткани», Омск, 2021.

Уровень внедрения. Результаты исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения №2 и кардиологического амбулаторно-консультативного отделения с койками дневного пребывания КГБУЗ КМКБ №20 имени И.С. Берзона, в учебный процесс на кафедру факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,

кардиологическое отделение сети клиник «Профессорская клиника» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, утвержденный ВАК РФ. Опубликована работа в приложении к иностранному журналу «European Journal of Heart Failure». Кроме того, результаты данной работы стали частью обширного исследования нарушений сердечной проводимости, в рамках которой получен грант президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-5887.2008.7, номер соглашения 075-02-2015-514 от 16.11.2018.

Личный вклад автора. Автором лично были проведены: анализ литературных сведений по теме исследования; клиническое обследование и генетическое исследование биологического материала; статистическая обработка и анализ полученных результатов; написание диссертации и публикаций по теме исследования.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций. В начале диссертации приводится список сокращений, используемых в работе. Диссертация иллюстрирована 59 таблицами, 10 рисунками. Библиографический указатель включает 328 источников, из них 225 – зарубежной литературы. Работа выполнена на кафедре факультетской терапии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, на базах кардиологического отделения № 2 и отделения ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований

терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (г. Новосибирск).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования. На протяжении 4-х лет проводился отбор пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта различных клинических форм, в том числе с феноменом ВПУ. Таким образом, основную группу составили 72 пациента: 19 (26,4%) человек с манифестным синдромом ВПУ, 22 (30,6%) человека с интермиттирующим синдромом ВПУ, 27 (37,5%) человек со скрытым синдромом ВПУ, 4(5,5%) человека с феноменом ВПУ. У всех обследуемых был проведен молекулярно-генетический анализ и клиническое обследование. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с синдромом ВПУ в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, $n = 158$ (98 мужчин, 60 женщин), средний возраст – $44,96 \pm 16,06$ обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) и «HAPPIE». Основные скрининговые обследования по проектам MONICA и HAPPIE проводили следующими методами выявления факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: измерение АД, измерение антропометрических параметров (рост, масса тела), социально-демографические данные, проведение опроса о курении, частоте и дозе потребления алкоголя, статусе физической активности, оценка липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), использование опроса для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), запись ЭКГ в 12 отведениях с дальнейшей оценкой по Миннесотскому коду. Результаты генотипирования предоставлены ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в соответствии с

договором о сотрудничестве от 01. 12. 2008 г. Согласно Хельсинской декларации, для выполнения исследования получено одобрение Локального Этического комитета при ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», а также согласие для проведения молекулярно-генетического анализа (Протокол № 48/2012 от 24.04.2013 г.). Вторая контрольная группа лиц с отсутствием клинико-электрокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и обследованная на дисфункцию соединительной ткани, была набрана в рамках выполнения кандидатской диссертации Никулиной Светланы Юрьевны (Красноярск, 1993 г.). Данная группа людей также проходила обследование на базе амбулаторно-консультативного отделения и/или отделения ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска. Обследование включало: измерение артериального давления, измерение антропометрических параметров (рост, масса тела), социально-демографические данные, проведение опроса о курении, частоте и дозе потребления алкоголя, статусе физической активности, оценка липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), использование опроса для выявления стенокардии, запись ЭКГ в 12 отведениях, атропиновый тест для исключения СССУ; для выявления дисплазии соединительной ткани были выбраны следующие признаки: варикозное расширение вен, высокое нёбо, неправильный прикус, эпикант, hallux valgus, кифоз, плоскостопие, 3 тип мочки уха, миопия, воронкообразная грудная клетка, пролапс митрального клапана. Контрольная группа по дисфункции соединительной ткани составила 278 человек: 133 мужчины, 145 женщины, средний возраст – $49,20 \pm 0,84$ лет.

Методы статистической обработки. При проведении статистического анализа полученных данных использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп

сравнения. При условии отсутствия нормального распределения, описательная статистика продемонстрирована в качестве медианы и квартилей.

В случае нормального распределения значений использовалась описательная статистика, которая представлена в качестве среднего значения и стандартной ошибки среднего.

Качественные критерии оцениваемых значений отображены в качестве процентных долей и со стандартной ошибкой доли. Для оценки статистической значимости отличий между качественными параметрами использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда ожидаемые частоты имели значение менее 5.

Соответствие распределения оцениваемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически предполагаемого по равновесию Харди-Вайнберга, проверялось с помощью критерия χ^2 .

Разница в размещении изучаемых частот аллелей, а также генотипов исследуемых генов между группами рассчитывали с помощью критерия χ^2 . При условии, когда масштаб выборки не был больше 5 случаев, использовался критерий Фишера. Вероятность заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов. Подсчитывали отношение шансов (ОШ) для определения ассоциации между конкретными генотипами. Показатель ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом. Для ОШ рассчитывали доверительный интервал при уровне значимости 95%.

Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез в данной работе обозначался равным 0,05. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ «Statistica for Windows 7.0», «Excel» и «SPSS 19». Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$: при положительном коэффициенте b , то $\exp(b)$ больше 1 и шансы наступления прогнозируемого события возрастают, если коэффициент b отрицательный – шансы наступления события снижаются.

Применяли метод построения деревьев классификаций. Результатом использования дерева классификаций является класс, имеющий два значения: здоровый пациент или с синдромом ВПУ с указанием вероятности этих состояний. Для построения дерева классификаций использовались данные генотипов всех пациентов из группы контроля и пациентов с синдромом ВПУ.

Также нами был использован метод построения нейронных сетей. Нейрон – структурная единица нейронной сети, представляет собой набор математических операций. Множество нейронов образуют слои, составляя нейронную сеть. Для определения активности моделей использовался ROC-анализ (вычисление площади под характеристической кривой). Данный анализ характеризует диагностическую ценность модели, и определение доли верно классифицированных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При исследовании полиморфизмов генов-кандидатов у больных с синдромом ВПУ были получены следующие результаты.

У пациентов со скрытым синдромом ВПУ статистически значимо реже встречается генотип ID гена *ADRA2B* в сравнении с контрольной группой 11,1% (3 человека) и 34,2% (54 человек), соответственно ($p=0,017$) (табл. 1). В основном данное различие сформировано за счёт мужчин. Среди мужчин контрольной группы обнаружены статистически значимое преобладание генотипа ID гена $\alpha 2\beta$ -адренорецептора в сравнении с мужчинами со скрытым синдромом ВПУ 35,6 % (32 человека) и 7,1% (1 человек), соответственно ($p=0,037$).

Таблица 1. - Генотипические и аллельные частоты гена *ADRA2B* у пациентов со скрытым синдромом ВПУ и в группе здоровых пациентов

Инсерционно делеционный полиморфизм	–	Все больные		Контроль		p1-2
		абс.	%	абс.	%	
II		21	77,8	95	60,1	0,308
ID		3	11,1	54	34,2	0,017*
DD		3	11,1	9	5,7	0,292*
Итого		27	100,0	158	100,0	

Аллели гена	Все больные		Контроль		p1-2
	абс.	%	абс.	%	
Аллель I	45	83,3	244	77,2	0,316
Аллель D	9	16,7	72	22,8	
Итого	54	100,0	316	100,0	
ОШ D/I; 95%ДИ ОШ	0,678; 0,316-1,453				
II	21	77,8	95	60,1	0,080
ID+DD	6	22,2	63	39,9	
Итого	27	100,0	158	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,431; 0,165-1,127				

Так как у мужчин со скрытым синдромом ВПУ генотип ID гена *ADRA2B* встречается реже, чем в контрольной группе, наличие генотипа ID гена *ADRA2B* у мужчин является предрасполагающим фактором к развитию электрофизиологических признаков синдрома ВПУ, которых, напротив, не наблюдается при скрытом синдроме.

Генотипические частоты гена *ENOS* у больных мужчин и женщин с синдромом ВПУ статистически значимо отличались: генотип 4b\4b достоверно чаще идентифицирован у мужчин – 14,3% (6 мужчин), в женской подгруппе данный генотип не встречался. Мы также выяснили, что у мужчин с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта обнаружено достоверное преобладание аллеля 4b - 25,0% (21 обследуемый), если сравнить с группой женщин с синдромом Вольфа – Паркинсона - Уайта - 10,0% (6 человек). Отношение шансов 4b/4a и доверительный интервал получен как 0,33 (0,13 - 0,89).

В подгруппе лиц женского пола с синдромом ВПУ генотипические частоты гена *ENOS* у больных с синдромом ВПУ: генотип 4a\4a – у 80,0% (24 человека), генотип 4a\4b – у 20,0% (6 человек), генотип 4b\4b – не выявлен ни у одного пациента. Генотипические частоты гена *ENOS* у фенотипически здоровых лиц: генотип 4a\4a – 55,9% (38 человек), генотип 4a\4b – 32,4% (22 человека), генотип 4b\4b – 11,8% (8 человек) .

Таким образом, получено статистически значимое преимущество генотипа 4a\4a среди лиц женского пола с синдромом ВПУ при сравнении с группой здоровых женщин.

Кроме того, генотип 4b\4b достоверно преобладал в группе здоровых женщин по сравнению с женщинами, страдающими синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта, то есть обеспечивал защитный, протективный эффект.

При сравнении частот аллелей в основной и контрольной группах исследуемых было выявлено следующее: количество носителей аллеля 4b (редкий аллель) у лиц женского пола контрольной группы (27,9%) против 10% у лиц женского пола с синдромом ВПУ, полученное отношение шансов и доверительный интервал – 0,29; 0,11 - 0,72. Данные статистического анализа показали преобладание в группе здоровых лиц женского пола суммы аллелей 4a\4b +4b\4b, отношение шансов и доверительный интервал ОШ составили 0,27 (0,1- 0,74) (табл. 2).

Можно предположить (это также подтверждается и литературными данными), что аллель «b» гена NOS3 потенцирует образование и выброс оксида азота, тогда как аллель «a» отвечает за снижение его выработки и ассоциирован с целым рядом заболеваний сердца. Снижение содержания оксида азота при наличии аллеля «a» гена эндотелиальной синтазы оксида азота нарушает процессы вазодилатации сосудистой сети миокарда. Это в свою очередь ведет и к гипоксии нормальной проводящей системы сердца. Ассоциация неблагоприятного аллеля с полом, несомненно, связана с гормональными особенностями женского и мужского организмов. Генотип 4a\4a и аллель 4a гена NOS3 у женщин следует считать генетическими маркерами развития синдрома ВПУ, в противоположность аллелю 4b у женщин, обеспечивающим «протективную» функцию.

Таблица 2. - Генотипические и аллельные частоты гена NOS3 у обследуемых женского пола с синдромом ВПУ по сравнению с обследуемыми здоровыми женщинами

Инсерционно	–	Больные женщины	Контроль	p1-2
-------------	---	-----------------	----------	------

делеционный полиморфизм			женщины		
	абс.	%	абс.	%	
4a\4a	24	80,0	38	55,9	0,023*
4a\4b	6	20,0	22	32,4	0,213
4b\4b	0	0,0	8	11,8	0,102*
Итого	30	100,0	68	100,0	
Аллели гена	Больные женщины		Контроль женщины		p1-2
	абс.	%	абс.	%	
Аллель 4a	54	90,0	98	72,1	0,006
Аллель 4b	6	10,0	38	27,9	
Итого	60	100,0	136	100,0	
ОШ 4b/4a; 95%ДИ ОШ	0,29; 0,11 - 0,72				
4a\4a	24	80,0	38	55,9	0,025*
4a\4b +4b\4b	6	20,0	30	44,1	
Итого	30	100,0	68	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,27; 0,1- 0,74				

Нами не обнаружено значимых различий генотипов гена *SCN5A* у лиц группы контроля и лиц с синдромом ВПУ. Полиморфизмы гена *SCN5A* не ассоциированы с развитием синдрома ВПУ в популяции г. Красноярск.

Нами исследованы различия между пациентами, у которых проведение РЧА при синдроме ВПУ оказалось эффективным, и больными, у которых РЧА проводилась повторно. Обнаружено статистически значимое преобладание аллеля D гена *ADRA2B* у пациентов с повторной РЧА в сравнении с пациентами, у которых РЧА оказалась эффективной при первом вмешательстве ($p<0,05$). Вероятно, редкий аллель D гена *ADRA2B* предрасполагает и к более выраженным электрофизиологическим признакам при синдроме ВПУ, наличию множественных дополнительных путей, в связи с чем, первое проведение РЧА оказывается не эффективным.

Согласно результатам статистического анализа выявлено, что для женщин с синдромом ВПУ наиболее характерен повышенный процент таких стигм дисэмбриогенеза как hallux valgus и третий тип мочки уха в противоположность группе здоровых женщин. Процентное значение hallux valgus у больных женщин – 22,2% (6 участников исследования), процентное

значение третьего типа мочки уха составило 22,2% (6 участников исследования). В группе здоровых женщин, участников исследования, процентное значение hallux valgus – 1,38% (2 участника исследования), процентное значение третьего типа мочки уха было равно 0 среди здоровых женщин.

Согласно результатам статистического анализа выявлено, что для мужчин с синдромом ВПУ наиболее характерен повышенный процент таких стигм дисэмбриогенеза, как hallux valgus, третий тип мочки уха, неправильный прикус, плоскостопие и пролапс митрального клапана против группы здоровых мужчин. Процентное значение hallux valgus у больных женщин – 13,5% (5 участников исследования), процентное значение 3 типа мочки уха составило 27,0% (10 участников исследования), процентное значение неправильного прикуса – 16,2% (6 участников исследования), процентное значение продольного плоскостопия – 21,6% (8 участников исследования), процентное значение ПМК – 27,0% (10 участников исследования). В группе здоровых мужчин, участников исследования, процентное значение hallux valgus – 1,38% (2 участника исследования), hallux valgus и третий тип мочки уха не был выявлен ни у одного обследуемого, процент неправильного прикуса – у 1,50% (2 обследованных), процент плоскостопия определен в 3,76% (5 обследованных), процент пролапса митрального клапана определен как 2,11% (2 участника исследования).

При построении различных математических моделей для предсказания наличия у пациента синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов исследуемых генов, признаков ДСТ и пола (логистическая регрессия, деревья классификаций, нейронные сети) было установлено, что деревья классификаций и нейронные сети являются наиболее информативными. Так, при построении деревьев классификаций процент правильных предсказаний наличия синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов исследуемых генов составил 69,4 % (рис. 1).

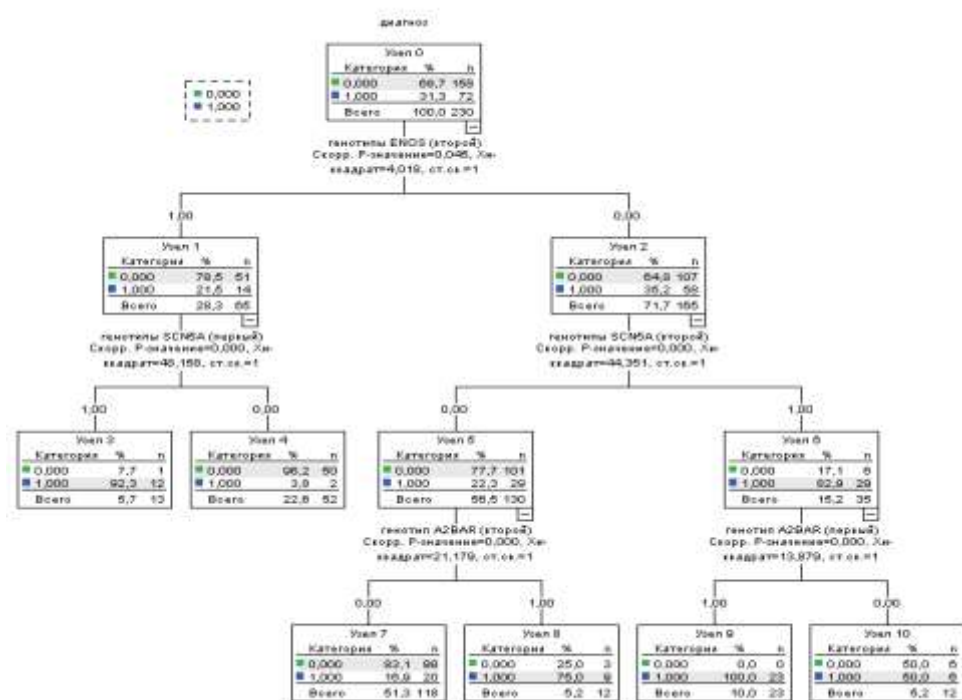


Рисунок 1. Дерево классификаций больных с синдромом ВПУ и здоровых обследованных, учитывая генотипы. Рисунок из программы IBM SPSS Statistics v.10

При использовании нейронных сетей для предсказания синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов, признаков ДСТ и пола составил 76,8% (рис. 2). Стоит отметить, что кроме информативности, деревья классификации являются доступными в практическом использовании. К примеру, такие деревья могут быть представлены в виде брошюр для врачей, по которым возможно пошагово определить вероятность наличия синдрома ВПУ у пациента, имея данные генотипирования генов *NOS3*, *SCN5A*, *ADRA2B* и обследования на признаки ДСТ.

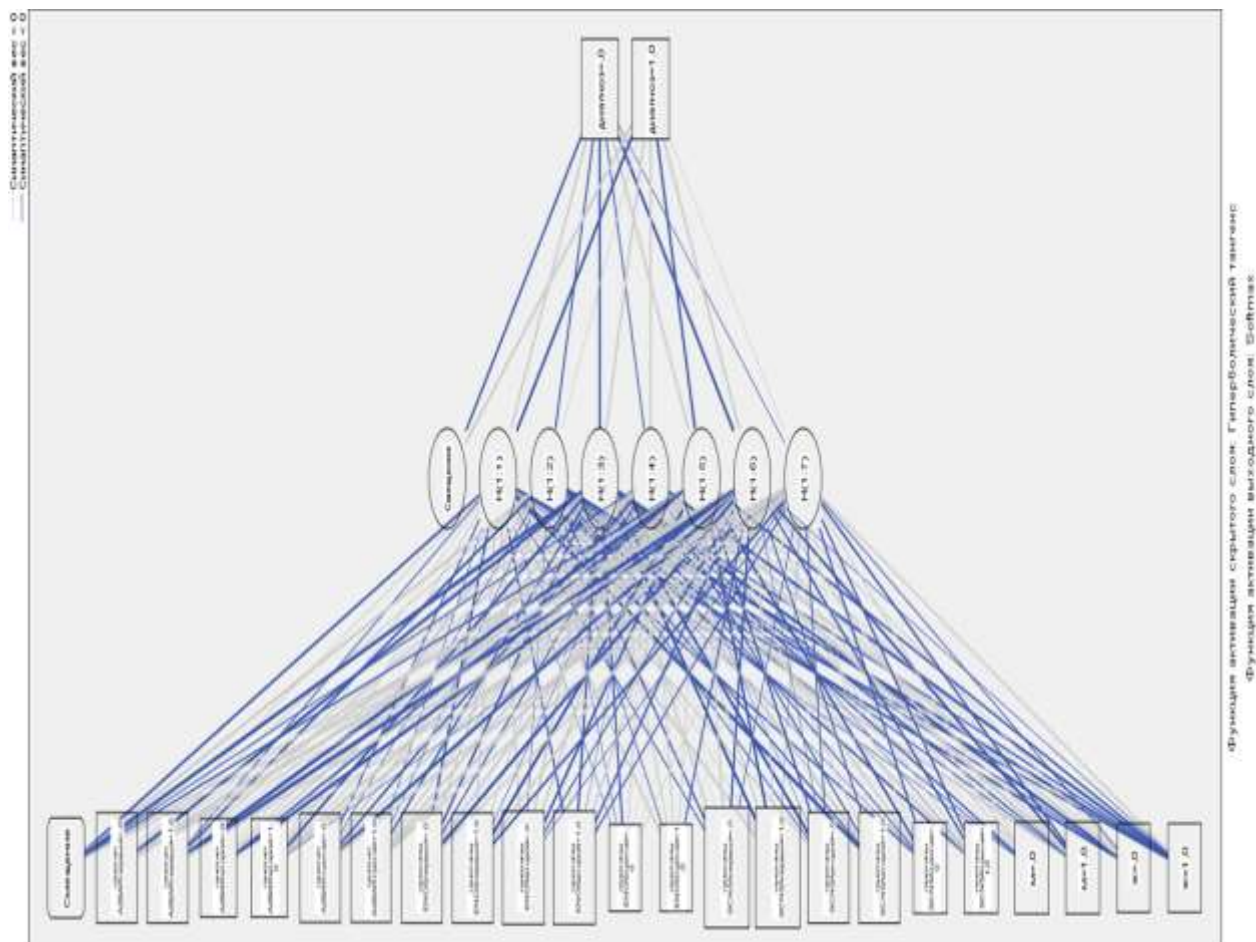


Рисунок 2. Нейронная сеть прогнозирования синдрома ВПУ с учетом генотипов исследуемых генов, пола пациента и признаков ДТС. Рисунок из программы IBM SPSS Statistics v.10

Наше исследование было комплексным: изучались клинико – электрокардиографические, молекулярно – генетические особенности пациентов с синдромом ВПУ. Результаты данного исследования позволят осуществлять комплексный прогноз развития синдрома ВПУ, особенно в семьях этих больных. Данное исследование позволит предложить группы риска развития данного заболевания для персонифицированной диспансеризации.

ВЫВОДЫ

1. Генотип ID гена *ADRA2B* реже встречается при скрытом варианте синдрома ВПУ, чем при других вариантах ($p=0,017$).

2. Редкий аллель D гена *ADRA2B* у пациентов с повторной РЧА встречается чаще, чем у пациентов с эффективной РЧА ($p<0,05$).
3. Генотип 4a\4a и аллель 4a гена *NOS3* у женщин является предиктором развития признаков синдрома ВПУ ($p=0,023$). Аллель 4b гена *NOS3* у женщин, напротив, является «протективным», предупреждающим развитие признаков синдрома ВПУ ($p=0,044$).
4. Полиморфизмы гена *SCN5A* не ассоциированы с синдромом ВПУ.
5. При синдроме ВПУ у пациентов фенотипически определяются стигмы дисэмбриогенеза. Синдром ВПУ у женщин ассоциирован: с hallux valgus и третьим типом мочки уха ($p<0,001$). Синдром ВПУ у мужчин ассоциирован: с hallux valgus ($p=0,004$), третьим типом мочки уха, неправильным прикусом, продольным плоскостопием и ПМК ($p<0,001$).
6. При прогнозировании с использованием деревьев классификаций процент правильных предсказаний наличия синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов исследуемых генов составил 69,4 %. При использовании нейронных сетей для предсказания синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов, признаков ДСТ и пола процент правильных предсказаний составил 76,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диспансерном обследовании групп населения рекомендуется выявлять фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, характерные для синдрома ВПУ, с целью выявления индивидуумов с возможной скрытой формой ВПУ и направления их на более углублённое обследование.
2. При диспансерном обследовании групп населения рекомендуется проводить генетическое обследование с генотипированием генов *ADRA2B* и *NOS3*, с целью выявления индивидуумов со скрытой формой ВПУ и направления их на более углублённое обследование. Кроме того,

генотипирование данных генов может быть полезно для выявления других ССЗ.

3. Создание базы данных с группой риска, в которую войдут пациенты с синдромом ВПУ без симптомов или скудной симптоматикой, но с клинико-генетическими предикторами развития симптомов ВПУ, установленными в данном исследовании.
4. Использовать при прогнозировании синдрома ВПУ в зависимости от различных генотипов исследуемых генов, признаков ДСТ и пола наглядные варианты нейронных сетей и деревьев классификации с точностью прогноза 76,8% и 69,4 % соответственно.

**Список основных работ, опубликованных по теме
диссертации:**

1. Чернова А. А., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В., Лебедева И. И. Признаки дисплазии соединительной ткани и ген эндотелиальной синтазы азота 3 типа (*NOS3*) при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта // Терапия. – 2020. – Т.6, №6. – С.27-34.
2. Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Matushin G.V., Lebedeva I. I. *SCN5A* polymorphisms associated with Wolff-Parkinson-White syndrome // European Journal of Heart Failure., Suppl. – 2018. – №20. – P.327-328.
3. Чернова А. А., Матюшин Г. В., Никулина С. Ю., Лебедева И. И., Семенчуков А.А. Полиморфизмы гена вольтажзависимых сердечных натриевых каналов (*SCN5A*) как предикторы синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №3. – С.67-71.
4. Чернова А. А., Матюшин Г. В., Никулина С. Ю., Лебедева И. И. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (литературный обзор) // Российский медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 269-272.
5. Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Лебедева И.И., Семенчуков А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как

предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №5. – С.597-601.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

ВПУ - Вольфа-Паркинсона-Уайта

ВСС - внезапная сердечная смерть

ДАВС - дополнительное атриовентрикулярное соединение

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПП - дополнительный (ые) проводящий (ие) путь (и)

ДСТ - дисплазия соединительной ткани

ЖТ - желудочковая тахикардия

ПМК - пролапс митрального клапана

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РЧА - радиочастотная абляция

СА - синоатриальные (ое)

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СССУ - синдром слабости синусового узла

ХМ - холтеровское мониторирование

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

ADRB2A - ген $\alpha 2\alpha$ -адренорецептора

NOS3 - ген эндотелиальной NO-синтазы 3 типа

SCN5A - sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (ген натриевого закрытого канала напряжения альфа - субъединицы 5)

3 ТМУ – третий тип мочки уха