Российский кардиологический журнал 2021;26(10):4707
doi:10.15829/1560-4071-2021-4707
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К., Козырева А. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А.

Цель. Изучить распространенность полиморфных вариантов гена *RBM20* и их взаимосвязь с структурно-функциональными параметрами левого предсердия (ЛП) у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса (СНнФВ) ишемической этиологии.

Материал и методы. В исследование включено 138 мужчин в возрасте 55,8±6,6 лет с перенесенным >12 мес. назад инфарктом миокарда и СНнФВ (хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса, с фракцией выброса левого желудочка (Simpson) 25,1±7,2%). Контрольную группу составили 384 здоровых донора. Генотипирование двух полиморфных вариантов гена *RBM20* (rs942077 и rs35141404) было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Распространенность полиморфных вариантов *RBM20* в когорте пациентов с СНнФВ и контрольной группе не различалась. Генотип GA rs35141404 встречался чаще среди пациентов с менее выраженным увеличением индексного объёма ЛП (p=0,034). Минорный аллель A rs35141404 был ассоциирован с протективным эффектом в отношении тяжелого ремоделирования ЛП, однако данная ассоциация не достигала порога статистической значимости.

Заключение. Для полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* не обнаружено достоверных ассоциаций с размерами ЛП и наличием фибрилляции предсердий у пациентов с СНнФВ и постинфарктным кардиосклерозом. Отмечается тенденция к ассоциации аллеля A и генотипа GA rs35141404 с протективным влиянием в отношении ремоделирования ЛП. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего поиска генотип-фенотипических взаимосвязей более широкой популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в фокусе персонализированной медицины.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, левое предсердие, полиморфные варианты, *RBM20*.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет и в рамках темы государственного задания НМИЦ им. В. А. Алмазова, Рег. № АААА-А19-119070490034-4.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Вахрушев Ю. А.* — ассистент кафедры лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8911-1927, Куулар А. А. — аспирант кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-8869-8655, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-0507-096X, Козырева А. А. — к.б.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0656-7967, Костарева А. А. — д.м.н., директор института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Ситникова М. Ю. — д.м.н., зав. НИО сердечной недостаточности Институт сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Лясникова Е. А. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): thevakhr@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЛП — объем левого предсердия, ППТ — площадь поверхности тела, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ASE/EAE — Американская и Европейская ассоциации эхокардиографов, ESC/ESH — Европейские сообщества по кардиологии и гипертензии, SNP — однонуклеотидные генетические полиморфизмы.

Рукопись получена 01.09.2021
Рецензия получена 22.09.2021
Принята к публикации 29.09.2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К., Козырева А. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А. Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707

RBM20 gene variants associated with left atrial dilatation in patients with old myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction

Vakhrushev Yu. A., Kuular A. A., Lebedeva V. K., Kozyreva A. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu., Lyasnikova E. A.

Aim. To study the prevalence of *RBM20* gene polymorphisms and their relationship with the structural and functional left atrial (LA) characteristics in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Material and methods. The study included 138 men aged 55,8±6,6 years with prior myocardial infarction ≥12 months ago and HFrEF (class II-IV heart failure, left ventricular ejection fraction (Simpson's methods), 25,1±7,2%). The control group consisted of 384 healthy donors. Genotyping of two *RBM20* polymorphic variants (rs942077 and rs35141404) was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. The prevalence of *RBM20* polymorphisms did not differ in the HFrEF cohort and the control group. The GA rs35141404 genotype was more common among patients with a less pronounced increase in LA volume index (LAVI) (p=0,034). The minor A allele rs35141404 was associated with a protective effect on severe LA remodeling. However, this association did not reach the level of significance.

Conclusion. For the rs942077 and rs35141404 polymorphic variants of the *RBM20* gene, no significant associations were found with the LA size and atrial fibrillation presence in patients with HFrEF and old myocardial infarction. There was a tendency towards the association of the A allele and the GA rs35141404 genotype with a protective effect on LA remodeling. The data obtained confirm the need for further search for genotype-phenotype relationships of a wider population of patients with heart failure and coronary artery disease.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, left atrium, polymorphic variants, *RBM20*.

Relationships and Activities. The study was financially supported and carried out within the state assignment of the Almazov National Medical Research Center (№ AAAA-A19-119070490034-4).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Vakhrushev Yu. A.* ORCID: 0000-0001-8911-1927, Kuular A. A. ORCID: 0000-0002-8869-8655, Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0002-0507-096X, Kozyreva A. A. ORCID: 0000-0003-0656-7967, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Lyasnikova E. A. ORCID: 0000-0003-0613-829X.

*Corresponding author: thevakhr@gmail.com

Received: 01.09.2021 **Revision Received:** 22.09.2021 **Accepted:** 29.09.2021

For citation: Vakhrushev Yu. A., Kuular A. A., Lebedeva V. K., Kozyreva A. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu., Lyasnikova E. A. *RBM20* gene variants associated with left atrial dilatation in patients with old myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707

Влияние полиморфных генетических вариантов на развитие и течение различных сердечно-сосудистых заболеваний отмечалось и активно изучалось на протяжении многих лет, однако объем исследований в данной области существенно возрос после развития новых методов молекулярной биологии и генетики. Применение широкогеномных исследований и использование секвенирования нового поколения позволило выявить новые детерминанты, ассоциированные с риском развития и неблагоприятного исхода хронической сердечной недостаточности (ХСН) различной этиологии. В то же время влияние генетических факторов на отдельные структурно-функциональные показатели сердечной мышцы в процессе развития ХСН и ремоделирования миокарда оставалось мало изученным.

В последние годы опубликовано множество исследований, анализирующих ассоциацию различных генетических детерминант со структурными параметрами миокарда и размерами камер сердца. Наибольшее количество работ было посвящено поиску генотип-фенотипических ассоциаций в развитии патологического ремоделирования миокарда преимущественно дилатационного фенотипа. В то же время единичные работы были посвящены анализу генетических вариантов, ассоциированных со структурным ремоделированием предсердий. Так, в 2010г была продемонстрирована взаимосвязь генетических вариантов полиморфных локусов в генах *NTN1*, *MYH10*, *COX10* и *MYOCD* с размерами левого предсердия (ЛП) [1]. В 2015г Mints Y, et al. подтвердили связь полиморфизма rs10033464, расположенного вблизи гена *PITX2* в локусе 4q25, с развитием дилатации ЛП [2]. Ген *PITX2* кодирует белок Pitx2, представляющий собой фактор транскрипции, являющийся членом семейства гомеодоменных транскрипционных факторов RIEG/Pitx, играющих существенную роль в эмбриональном развитии. Важно отметить, что данный транскрипционный фактор подвергается альтернативному сплайсингу, в результате чего в организме он представлен четырьмя изоформами (Pitx2A, Pitx2B, Pitx2C, PitxD) и связан с формированием ЛП и структурно-морфологических особенностей устьев легочных вен [3]. Данный транскрипционный фактор экспрессируется асимметрично в процессе различных стадий развития сердца и играет ключевую роль в кардиогенезе, а недостаточность его функции приводит к развитию структурных и электрофизиологических нарушений в предсердиях [4].

В другой зарубежной работе была продемонстрирована связь вышеописанного полиморфизма rs10033464 с ранним рецидивом фибрилляции предсердий (ФП) после кардиоверсии и бóльшим размером ЛП при метаанализе 7034 пациентов с данным нарушением ритма [5]. Механизм структурно-функциональных взаимосвязей ткани ЛП остается не до конца изученным. Считается, что расширение предсердия вызывает активацию сигнал-зависимой внеклеточной киназы Erk1/ERk2, вызывая в дальнейшем прогрессирование фиброза ткани предсердия, формирование очагов re-entry и способствует аритмогенезу [6]. Также прослеживается и обратная взаимосвязь: дилатация ЛП может возникнуть вследствие ФП у пациентов без его первичного расширения. На текущий момент поиск генотип-фенотипических ассоциаций в отношении структурно-функционального ремоделирования сердечных камер активно продолжается [5, 6].

Развитие дилатационного ремолелирования ассоциировано с множеством генетических детерминант структурных белков миокарда, в т.ч. с геном *RBM20*, патогенные варианты в котором приводят к развитию агрессивной формы аритмогенной кардиомиопатии [7]. Ген *RBM20* кодирует белок RBM20, являющийся транскрипционным фактором сплайсинга множества генов, экспрессирующихся в сердечной мышце и вовлеченных в поддержание структуры саркомера, диастолической функции и ионный транспорт, таких как: *TTN*, *CaMKII*, *CACNA1C*, *LDB3*, *LMO7*, *FHOD3*, *PDLIM3*, *RTN4*, *TRDN*, *OBSCN*, *RYR2* [7, 8]. При этом основной мишенью *RBM20* является ген *TTN*, кодирующий гигантский белок тайтин, который выполняет функции пружины, обеспечивающей жесткость саркомера, и играет важную роль в пассивном расслаблении кардиомиоцита [9]. Примечательно, что 2 вышеназванных гена, *TTN* и *RBM20*, преимущественно ассоциированы с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), а в последние 3 года большое внимание уделяется изучению роли их генетических вариантов в развитии аритмологических событий у пациентов с ХСН и ДКМП, в т.ч. и ФП, как при наследственных формах кардиомиопатий, так и в общей популяции [1, 9].

Представляется актуальным изучение взаимосвязи генетических детерминант, таких как полиморфные варианты гена *RBM20* (rs942077 и rs35141404), со структурно-функциональными характеристиками ЛП у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса (СНнФВ) преимущественно не моногенной природы.

Материал и методы

Данное исследование является одномоментным одноцентровым, включившим 138 мужчин с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом и стабильной СНнФВ II-IV функционального класса в возрасте 40-68 лет, находящихся на стандартной медикаментозной терапии, проходивших лечение в ФГБУ НИМЦ им В.А. Алмазова в 2012-2018гг. Контрольная группа была представлена практически здоровыми людьми, составляющими базу донорского контроля ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" (384 человека), сопоставимыми по возрасту с изучаемой когортой. Критерии не включения в исследование явились: первичная и постмиокардитическая ДКМП, гипертрофическая кардиомиопатия, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, дилатация камер сердца вследствие болезней накопления, вторичные артериальные гипертензии (АГ), обширная операция на сердце или чрескожное коронарное вмешательство, или вальвулопластика, а также электрофизиологическое вмешательство в рамках 12 мес. до рандомизации, острая или декомпенсированная СН менее чем за 3 мес. до включения.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" и проводилось согласно надлежащей клинической практики и этическим стандартам Хельсинской декларации. Все респонденты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования.

Проведена оценка статуса больных, выполнены рутинные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Эхокардиография осуществлялась по стандартному протоколу центра. Объём ЛП (ОЛП) индексировали к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста (в метрах). Нормативные значения размера ЛП: ОЛП (мл)/ППТ ($м^2$) и ОЛП (мл)/(рост, м)^2 специфичные для пола определялись в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографов (ASE/EAE) — 2015г по эхокардиографии у взрослых и Европейских сообществ по кардиологии и гипертензии (ESC/ESH) — 2018г по лечению больных с АГ (⩽40 мм, ⩽34 мл/ППТ (м)^2 и ⩽18,5мл/(рост, м)^2, соответственно) [10, 11]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) рассчитывалась с использованием метода Simpson. В исследование включались пациенты с ФВ ЛЖ ⩽35%.

Характеристика пациентов. Основные характеристики исследуемой когорты представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 55,8±6,6 лет. Большинство респондентов перенесли реваскуляризацию миокарда и имели СНнФВ II функционального класса. АГ, сахарный диабет и ожирение наблюдались в 96%, 17%, 23% случаев, соответственно. Имплантированные устройства, включая постоянный электрокардиостимулятор, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, устройство сердечной ресинхронизирующей терапии, модулятор сердечной сократимости имели 60% пациентов. ФП (постоянная, персистирующая или пароксизмальная форма), по данным анамнеза и результатам программирования, регистрировалась в 27% случаев. ФВ ЛЖ составила 25,1±7,2%. Увеличение объемов ЛП выявлялось более чем в 90% случаев.

Для изучения полиморфных вариантов *RBM20* (rs942077 и rs35141404) ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора FlexiGene DNA Kit (Catalog no.51206). Идентификацию данных полиморфных вариантов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфических праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	n=138
Пол (мужчины), n (%)	138 (100%)
Возраст, лет, M±SD	55,8±6,6
Минимальный/максимальный диапазон, лет	40-68
Q-инфаркт миокарда, n (%)	138 (100%)
Q-инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ, n (%)	131 (95%)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	94 (68%)
Артериальная гипертензия, n (%)	132 (96%)
Длительность артериальной гипертензии, лет	11,6±10,6
Ожирение, n (%)	32 (23%)
Сахарный диабет, n (%)	23 (17%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	36 (26%)
ПЭКС/ИКД/СРТ, n (%)	9 (7%)/56 (41%)
Модулятор сердечной сократимости, n (%)	18 (13%)
Функциональный класс ХСН II/III/IV, n (%)	94 (68%)/36 (26%)/8 (6%)
Фракция выброса ЛЖ (Simpson), M±SD	25,1±7,2%
Минимальный/максимальный диапазон, %	14-35%
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, M±SD	249,8±78,8
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл, M±SD	185,0±65,4
Размер ЛП, мм M±SD	49,8±6,6
Объём ЛП/(рост, м)^2, мл/м^2, M±SD	36,5±11,8
Объём ЛП/ППТ, мл/м^2, M±SD	55,8±17,5

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов *RBM20* (rs942077 и rs35141404) в исследуемых группах

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Группа ХСН, n=138	Контрольная группа, n=384	Распределение по данным dbSNP
rs942077	CC	83% (114)	79% (304)	79%
	CG	17% (24)	19% (72)	17%
	GG	0% (0)	2% (8)	4%
	C	91% (252)	88,5% (680)	87%
	G	14% (24)	11,5% (88)	13%
rs35141404	GG	75,4% (104)	80,4% (309)	77%
	GA	23,2% (32)	18,8% (72)	22%
	AA	1,4% (2)	0,8% (3)	1%
	G	86,9% (240)	89,8% (690)	86%
	A	13,1% (36)	10,2% (78)	14%

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях.

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* в группах пациентов с СНнФВ в зависимости от наличия ФП

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Группа без ФП, n=102	Группа с ФП, n=36	Все пациенты, n=138	Контрольная группа, n=384
rs942077	CC	80% (82)	86% (31)	83% (114)	79% (304)
	CG	20% (20)	14% (5)	17% (24)	19% (72)
	GG	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2% (8)
	C	90% (184)	93% (67)	91% (252)	88,5% (680)
	G	10% (20)	7% (5)	14% (24)	11,5% (88)
rs35141404	GG	76,5% (78)	72,2% (26)	75,4% (104)	80,4% (309)
	GA	22,5% (23)	25% (9)	23,2% (32)	18,8% (72)
	AA	1% (1)	2,7% (1)	1,4% (2)	0,8% (3)
	G	88% (179)	85% (61)	87% (240)	90% (690)
	A	12% (25)	15% (11)	13% (36)	10% (78)

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

7500 RealTimePCRSystem и набора реагентов фирмы “Синтол”.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica 10. Данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD) в случае нормального распределения, медианы (Me) и 25% (Q25) и 75% (Q75) квартилей, частот и процентов от общего числа наблюдений n (%). Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение независимых категориальных данных проводили с помощью теста Фишера с применением двустороннего критерия и хи-квадрат (χ^2) — теста с поправкой на непрерывность по Йетсу при статистической достоверности $p<0,05$.

Результаты

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфных вариантов *RBM20* (rs942077 и rs35141404) в представленной выборки пациентов с СНнФВ не различалась по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Также не было получено различий в распространённости исследуемых полиморфизмов гена *RBM20* в зависимости от наличия ФП (табл. 3).

Учитывая высокую выявляемость дилатации ЛП у данной когорты пациентов, был проведен анализ взаимосвязи SNP rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* со степенью увеличения размера ЛП специфичной для пола согласно рекомендациям ASE/EAE [11]. В результате проведения данного анализа статистически значимой разницы в частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов *RBM20* получено не было (табл. 4).

Известно, что среди различных параметров ЛП больше прогностическая ценность в отношении не-

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* в группах пациентов с СНнФВ в зависимости от размера ЛП

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Подгруппы больных			
		ЛП* ⩽40 мм, n=11	ЛП 41-51 мм, n=79	ЛП ⩾52 мм, n=48	Все пациенты, n=138
rs942077	CC	72,7% (8)	86% (68)	77% (37)	83% (114)
	CG	27,3% (3)	14% (11)	22% (11)	17% (24)
	C	86,4% (19)	93% (147)	88,5% (85)	91% (252)
	G	13,6% (3)	7% (11)	11,5% (11)	14% (24)
rs35141404	GG	72,7% (8)	75,9% (60)	77% (37)	75,4% (104)
	GA	27,3% (3)	22,8% (18)	21% (10)	23,2% (32)
	AA	0% (0)	1,3% (1)	2% (1)	1,4% (2)
	G	86% (19)	87,3% (138)	87,5% (84)	87% (240)
	A	14% (3)	12,7% (20)	12,5% (12)	13% (36)

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях, * — левое предсердие, передне-задний размер в парастернальной позиции.

Сокращение: ЛП — левое предсердие.

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* в группах пациентов с СНнФВ в зависимости от ИОЛП

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Группа с ИОЛП <40 мл/м^2, n=21	Группа с ИОЛП ⩾40 мл/м^2, n=96	Группа с ИОЛП >50 мл/м^2, n=75	Все пациенты, n=138
rs942077	CC	81% (17)	81,3% (78)	80% (59)	83% (114)
	CG	19% (4)	18,7% (18)	21% (16)	17% (24)
	GG	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	C	90% (38)	91% (174)	89% (134)	91% (252)
	G	10% (4)	9% (18)	11% (16)	14% (24)
rs35141404	GG	62% (13)	79% (76)	81% (61)	75,4% (104)
	GA	38% (8)	19% (18)	16% (12)	23,2% (32)
	0,034				
	AA	0% (0)	2% (2)	3% (2)	1,4% (2)
	G	81% (34)	88,5% (170)	89% (134)	87% (240)
	A	19% (8)	11,5% (22)	11% (16)	13% (36)

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях.

Сокращение: ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, приведенный к площади поверхности тела.

благоприятных сердечно-сосудистых исходов у показателя ОЛП/ППТ независимо от наличия ФП, СН и её этиологии [12]. Значения индекса ОЛП (ИОЛП) >50 мл/м^2 и >40 мл/м^2 обладали одинаковой с ФВ ЛЖ предсказательной способностью в отношении госпитализаций по причине СН и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца [13]. В связи с чем мы предприняли попытку анализа распространенности исследуемых SNP *RBM20* у пациентов с различной степенью увеличения ИОЛП.

При анализе аллелей и генотипов rs942077 и rs35141404 *RBM20* в исследуемых группах в зависимости от наличия тяжелой дилатации ЛП согласно показателю ИОЛП были выявлены достоверные различия в представленности GA генотипа rs35141404. У пациентов с ИОЛП <40 мл/м^2, соответствующим менее выраженной дилатации ЛП по классификации ASE/EAE, преобладали GA генотип и аллель A rs35141404 по сравнению с пациентами, имеющими ИОЛП >50 мл/м^2 (38%:16%, p=0,034 и 19%:11%, p>0,05). В то же время наблюдалась более высокая распространенность GG генотипа среди групп пациентов с ИОЛП ⩾40 мл/м^2 и >50 мл/м^2 при не достижении порога значимости (79%:62% и 81%:62%, соответственно, все p>0,05). Пациенты с ИОЛП <40 мл/м^2 имели менее выраженные клинические проявления ХСН и большую ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами референтной группы с ИОЛП >50 мл/м^2. ФП наблюдалась чаще среди контингента с более выраженной дилатацией ЛП (p>0,05). При этом подгруппы больных не различались по возрасту, индексу массы тела, частоте встречаемости АГ и ее давности, распространенности сахарного диабета, ожирения (все p>0,05). Данные о подгруппах пациентов представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 6

Клиническая характеристика групп пациентов с СНнФВ в зависимости от ИОЛП

Показатель	Группа с ИОЛП <40 мл/м^2, n=21	Группа с ИОЛП >50 мл/м^2, n=75
Возраст, лет, Me [Q25;Q75]	56 [53;62]	57 [53;62]
АГ, % (n)	76 (16)	68 (50)
Длительность АГ, лет, Me [Q25;Q75]	14 [0;15]	11 [0;18]
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25;Q75]	27,1 [20,9;29,4]	25,8 [20,1;28,1]
Ожирение, % (n)	24 (5)	21 (16)
Сахарный диабет, % (n)	43 (9)	27 (20)
ФП, % (n)	19 (4)	35 (26)
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25;Q75]	32 [30;34]	27 [21;31]*
ФК ХСН, Me [Q25;Q75]	2 [2;2]	2 [2;3]*

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), в виде медианы и квартилей; * — p<0,01.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объёма левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Обсуждение

На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению молекулярных детерминант, ассоциированных с развитием различных фенотипов СН и ремоделированием миокарда, так называемой молекулярной эпидемиологии ХСН, важное место в которой отводится генетическим предикторам [14].

Ген *RBM20* регулирует сплайсинг многих генов белков цитоскелета, включая *TTN*, *CAMK2D, LDB3, LMO7, PDLIM3, RTN4* и *RYR2*, а также связан со сборкой саркомера, ионным транспортом и посттрансляционным сплайсингом ряда генов белков кальциевого сигналинга и кальциевого гомеостаза [7]. Перечисленные функции гена *RBM20* в значительной степени определяют высокую частоту аритмологических событий у пациентов, носителей патогенных вариантов *RBM20* [1]. В этой связи можно предполагать наличие у полиморфных вариантов данного гена генотип-фенотипических ассоциаций в отношении структурного ремоделирования, в частности, ткани предсердий при ХСН ненаследственного генеза.

В нашем исследовании встречаемость генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* у пациентов узкой фенотипической группы СНнФВ с постинфарктным кардиосклерозом не отличалась от данных, полученных в контрольной группе, и данных генетических баз dbSNP, однако SNP rs35141404 был ассоциирован с дилатацией ЛП. Генотип GA rs35141404 достоверно чаще встречался у пациентов с менее выраженным увеличением ИОЛП. Аналогичная ассоциация прослеживалась в отношении распространенности минорного аллеля A (rs35141404), хотя и не был достигнут порог значимости. Важно заметить, что группа пациентов с наибольшей встречаемостью данного генотипа и аллеля не отличалась по возрастным и кардиометаболическим факторам, способствующим дилатации ЛП, от референтной группы с более выраженным ремоделированием ЛП и, что закономерно, большей распространенностью ФП, что в значительной мере согласуется с работой Refaat MM, et al. (2012) [15]. При изучении ассоциаций SNP rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* с аритмологическими событиями и исходами на выборке пациентов с СНнФВ коронарогенной этиологии и ДКМП авторами была продемонстрирована связь полиморфизма rs35141404 гена *RBM20* с ФП независимо от причинного фактора ХСН. Стоит отметить, что в указанной работе, сходно с полученными нами данными, именно аллель A rs35141404 был ассоциирован с протекторным эффектом в отношении риска развития ФП (отношение шансов 0,59, 95% доверительный интервал 0,40-0,84, p=0,006) [15].

Результаты ряда немногочисленных работ, проведённых в последнее время, демонстрируют связь редких, укорачивающих вариантов гена *TTN* (*TTNtv*) с ФП, ХСН и более низкой ФВ ЛЖ у пациентов даже без наличия диагноза ДКМП [16]. Принимая во внимание эти данные и ключевую роль *RBM20* в процессе сплайсинга *TTN*, представляется актуальным дальнейшее исследование молекулярных механизмов патогенеза и структурно-функционального ремоделирования миокарда при ХСН ишемической этиологии, ассоциированных с *RBM20* и укорачивающими вариантами и/или патогенными SNP гена тайтина, что дает потенциальную возможность к разработке персонализированного медицинского подхода.

Ограничения исследования. Важным ограничением проведённого исследования был относительно небольшой объем выборки изучаемой группы (138 пациентов), наличие возможных дополнительных причинных факторов, потенциально влияющих на ремоделирование миокарда, включая проводимую медикаментозную и немедикаментозную терапию, которые могут оказывать эффект в отношении развития дилатации ЛП. В работу были включены пациенты только мужского пола, в то же время группа контроля не имела гендер-

ных ограничений. Вышеперечисленное предопределяет расширение когорты исследуемой популяции пациентов и применение методов многомерной статистики для более полного понимания генотип-фенотипических ассоциаций.

Заключение

Полиморфный вариант и rs35141404 гена *RBM20* ассоциирован с тяжестью дилатации ЛП у пациентов с СНнФВ и выраженным постинфарктным ремоделированием миокарда. Наши предварительные данные подтверждают необходимость дальнейшего поиска генотип-фенотипических ассоциаций более широкой популяции пациентов с ХСН ишемической этиологии в фокусе персонализированной медицины.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет и в рамках темы государственного задания НМИЦ им. В. А. Алмазова, Рег. № АААА-А19-119070490034-4.

Литература/References

1. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. Nat Genet. 2002;30(2):201-4. doi:10.1038/ng815.
2. Mints Y, Yarmohammadi H, Khurram IM, et al. Association of common variations on chromosome 4q25 and left atrial volume in patients with atrial fibrillation. Clin Med Insights Cardiol. 2015;9:39-45. doi:10.4137/CMC.S21712.
3. Cox CJ, Espinoza HM, McWilliams B, et al. Differential regulation of gene expression by PITX2 isoforms. J Biol Chem. 2002;277(28):25001-10. doi:10.1074/jbc.M201737200.
4. Chinchilla A, Daimi H, Lozano-Velasco E, et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(3):269-79. doi:10.1161/circgenetics.110.958116.
5. Hu Z, Zou D. Genotype-phenotype associations in atrial fibrillation: meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2019;54(3):283-8. doi:10.1007/s10840-018-0484-2.
6. Jalife J, Kaur K. Atrial Remodeling, Fibrosis and Atrial Fibrillation. Trends Cardiovasc Med. 2015;25(6):475-84. doi:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
7. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, et al. Regional Variation in RBM20 Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Circ Hear Fail. 2019;12(3):1-9. doi:10.1161/circheartfailure.118.005371.
8. Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. J Clin Invest. 2014;124(8):3419-30. doi:10.1172/JCI74523.
9. Lalande S, Mueller PJ, Chung CS. The link between exercise and titin passive stiffness. Exp Physiol. 2017;102(9):1055-66. doi:10.1113/EP086275.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(12):1440-63.
12. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. J Am Coll Cardiol. 2014;63(6):493-505. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
14. Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM, et al. Genetic determinants associated with the development and prognosis of postinfarction remodeling and chronic heart failure. Translational Medicine. 2018;5(1):15-24. (In Russ.) Лясникова Е. А., Улитин А. М., Тишкова В. М. и др. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018;5(1):15-24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24.
15. Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. Hear Rhythm. 2012;9(3):390-6. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.016.
16. Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al. Association Between Titin Loss-of-Function Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation. JAMA. 2018;320(22):2354-64. doi:10.1001/jama.2018.18179.