

Антропометрические показатели как факторы риска развития дилатационной кардиомиопатии у носителей полиморфизмов rs1805124 и rs35068180

Кузнецова О.О.^{1,2}, Никулина С.Ю.¹, Чернова А.А.¹, Максимов В.Н.³

Цель. Выявить антропометрические показатели, которые ассоциированы с более частым развитием дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) у пациентов с полиморфизмами rs1805124 и rs35068180.

Материал и методы. В настоящее исследование были включены 111 пациентов с идиопатической ДКМП (99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%)). Средний возраст участников составил 51±9,1 лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 69 лет. Контрольная группа включала 101 здорового человека, средний возраст 50,8±12,3 лет, возрастной диапазон — от 34 до 79 лет (86,1% мужчины).

Использовался индекс Рис-Айзенка (длина тела*100/поперечный диаметр грудной клетки*6) и индекс полового диморфизма Д. Таннера (3*диаметр плеча–межреберной диаметр таза).

В дополнение к классическому индексу массы тела (ИМТ) в исследовании определены окружность талии, окружность бедер, индекс формы тела, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТБ), отношение окружности талии к росту (ОТР), индекс ожирения тела (ИОЖТ), индекс округлости тела (ИОКТ).

Результаты. У пациентов носителей генотипа GG значимо выше были показатели ОТР, ИОЖТ, ИОКТ по сравнению с группой контроля. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов AG и AA. Также носители генотипов AG и AA полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной группы и по ОТБ и ОТР. Что может свидетельствовать о первоначальном влиянии соматометрических индексов, а не изучаемых полиморфизмов на развитие ДКМП.

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически значимое влияния на развитие ДКМП у носителей генотипа GG полиморфизма rs1805124 ИОКТ ($p<0,001$) и индекса Рис-Айзенка ($p<0,001$).

У пациентов носителей генотипа ба/ба значимо выше были показатели ОТР, ОТБ, ИМТ, ИОЖТ, ИОКТ по сравнению с группой контроля. Подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипа ба/5а. Значимо чаще у носителей генотипа 5а/5а были показатели ОТР, ИОЖТ, ИМТ, ИОКТ. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов AG и AA. Также носители генотипов AG и AA полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной группы и по ОТБ и ОТР.

Заключение. Вероятнее, в развитии ДКМП имеют большое значение такие соматометрические показатели, как ИОКТ, ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИМТ, ИОКТ. У носителей гомозиготы по редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть ИОКТ и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5а полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, ИМТ, индекс Рис-Айзенка. Однако ИОКТ и индекс Рис-Айзенка могут быть независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от наличия генотипов изучаемых полиморфизмов.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, дерево решений, индекс формы тела, индекс округлости тела.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Кузнецова О.О.* — доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-2247-4242, Никулина С.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А.А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

isachenko102@inbox.ru

ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЖТ — индекс ожирения тела, ИОКТ — индекс округлости тела, ИФТ — индекс формы тела, ОБ — окружность бедра, ОТ — окружность талии, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту, ОШ — отношение шансов, ПД — половой диморфизм, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.07.2024

Рецензия получена 26.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Антропометрические показатели как факторы риска развития дилатационной кардиомиопатии у носителей полиморфизмов rs1805124 и rs35068180. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6056. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6056. EDN JJBZQR

Anthropometric parameters as risk factors for dilated cardiomyopathy in carriers of rs1805124 and rs35068180 polymorphisms

Kuznetsova O. O.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.¹, Maksimov V. N.³

Aim. To identify anthropometric parameters that are associated with a more frequent development of dilated cardiomyopathy (DCM) in patients with rs1805124 and rs35068180 polymorphisms.

Material and methods. The present study included 111 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) (99 men (89,2%) and 12 women (10,8%)). The mean age of the participants was 51±9,1 years, with an age range of 20 to 69 years. The control group included 101 healthy individuals (mean age, 50,8±12,3 years; age range, 34 to 79 years (men, 86,1%)).

The Rees-Eysenck index (body length*100/chest transverse diameter*6) and the Tanner's sexual dimorphism index (3*shoulder diameter–intercrestal diameter) were used.

In addition to the conventional body mass index (BMI), the study determined waist circumference, hip circumference, body shape index (BSI), waist-to-hip ratio (WHR), waist-to-height ratio (WHtR), body adiposity index (BAI), body roundness index (BRI).

Results. Patients carrying the GG genotype had significantly higher WHR, BAI, and BRI indices compared to the control group. However, similar differences were

also observed among carriers of the AG and AA genotypes. Also, carriers of the AG and AA genotypes of the rs1805124 polymorphism significantly differed from the control group in WHR and WHtR. This may indicate the primary influence of somatometric indices, rather than the studied polymorphisms, on the DCM development.

The multivariate analysis performed using the Wald stepwise selection method showed a significant effect of BRI ($p=0,000$) and the Rees-Eysenck index ($p=0,000$) on the development of DCM in carriers of the rs1805124 polymorphism GG genotype. In patients carrying the 6a/6a genotype, the WHtR, WHR, BMI, BAI, and BRI were significantly higher than in the control group. Similar differences were also observed among carriers of the 6a/5a genotype. The indices of WHtR, BAI, BMI, and BRI were significantly higher in carriers of the 5a/5a genotype. However, similar differences were also observed among carriers of the AG and AA genotypes. Also, carriers of the AG and AA genotypes of the rs1805124 polymorphism significantly differed from the control group in both WHR and WHtR.

Conclusion. Most likely, such somatometric indices as BRI, WHR, WHtR, BAI, and BMI are of great importance in the development of DCM. In carriers of the homozygous rare allele G of the rs1805124 polymorphism, independent predictors of DCM may be BRI and the Rees-Eysenck index, while in carriers of the rare allele 5a of the rs35068180 polymorphism — BRI, BMI, and the Rees-Eysenck index. However, BRI and the Rees-Eysenck index may be independent predictors of DCM regardless of the genotypes of the studied polymorphisms.

Keywords: dilated cardiomyopathy, decision tree, body shape index, body roundness index.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Kuznetsova O.O.* ORCID: 0000-0003-2247-4242, Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A.A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: isachenko102@inbox.ru

Received: 22.07.2024 **Revision Received:** 26.08.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Kuznetsova O.O., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Maksimov V.N. Anthropometric parameters as risk factors for dilated cardiomyopathy in carriers of rs1805124 and rs35068180 polymorphisms. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6056. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6056. EDN JJBZQR

Ключевые моменты

- Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают взаимосвязь между определенными SNP и антропометрическими показателями у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).
- У носителей гомозиготы по редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть индекс округлости тела (ИОКТ) и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5a полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, индекс массы тела, индекс Рис-Айзенка. Однако ИОКТ и индекс Рис-Айзенка могут быть независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от наличия генотипов изучаемых полиморфизмов.
- Необходимо проведение дополнительных исследований, включая большие когортные, для подтверждения связей и полного понимания их механизмов.

Существуют исследования, указывающие на возможную ассоциацию между определенными типами телосложения и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Например, пикнический тип телосложения, который характеризуется склонностью к ожирению, может быть связан с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний из-за ассоциированных с ожирением факторов риска, таких как гипертония, диабет и дислипидемия [1].

Key messages

- Genetic studies on cardiomyopathies reveal a relationship between certain SNPs and anthropometric parameters in patients with dilated cardiomyopathy (DCM).
- In carriers of the homozygous rare allele G of the rs1805124 polymorphism, the body roundness index (BRI) and the Rees-Eysenck index can be independent predictors of DCM, while in carriers of the rare allele 5a of the rs35068180 polymorphism — BRI, body mass index, and the Rees-Eysenck index. However, BRI and the Rees-Eysenck index may be independent predictors of DCM regardless of genotypes of the studied polymorphisms.
- Additional studies, including large cohort studies, are needed to confirm the associations and fully understand their mechanisms.

Кардиомиопатии представляют собой группу заболеваний миокарда, которые могут быть вызваны различными генетическими и негенетическими факторами. Генетические предикторы играют значительную роль в развитии кардиомиопатий, однако взаимодействие этих предикторов с антропометрическими показателями и их влияние на риск развития и прогрессирования заболевания остаются недостаточно изученными.

Накоплено немного данных для установления прямой связи между конституциональным типом те-

лосложения и кардиоваскулярной патологией, включая кардиомиопатии, необходимы дополнительные исследования, поскольку риск развития кардиомиопатии зависит от множества факторов, включая генетические, метаболические и другие.

Ранее нами были доказаны генетические факторы, ассоциированные с риском развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [2-6]. Однако учитывая многофакторность в развитии ДКМП, возможен вклад фенотипических признаков в реализацию неблагоприятных сценариев развития ДКМП у носителей полиморфизмов rs1805124 и rs35068180¹.

Цель: выявить антропометрические показатели, которые ассоциированы с более частым развитием ДКМП у пациентов с полиморфизмами rs1805124 и rs35068180.

Мы предполагаем, что определенные антропометрические показатели могут усиливать генетическую предрасположенность к развитию кардиомиопатий, что может способствовать ранней идентификации групп высокого риска и разработке целевых стратегий профилактики и лечения.

В данной работе мы рассмотрим существующие данные о связи между антропометрическими показателями и ДКМП.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 111 пациентов с идиопатической ДКМП (99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%). Средний возраст участников составил $51 \pm 9,1$ лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 69 лет. Контрольная группа включала 101 здорового человека, средний возраст $50,8 \pm 12,3$ лет, возрастной диапазон — от 34 до 79 лет (86,1% мужчины).

Использовался индекс Рис-Айзенка (длина тела*100/поперечный диаметр грудной клетки*6) и индекс полового диморфизма (ПД) Д. Таннера (3*диаметр плеча—межгребневой диаметр таза).

Согласно индексу Рис-Айзенка, можно выделить 3 типа конституции: гиперстенический (пикнический) (<97 для мужчин и <96 для женщин), нормостенический (97-105 для мужчин, 96-106 для женщин), астенический (>105 для мужчин, >106 для женщин).

Тип ПД диагностировали как гинекоморфный при величине индекса ПД <83,7 у мужчин и 73,1 у женщин. Мезоморфный тип у мужчин соответствовал значениям от 87,7 до 93,1, у женщин от 73,1

до 82,1. При значениях индекса ПД, превышающих 93,1 и 82,1 у мужчин и женщин, соответственно, тип телосложения определяется как андроморфный.

В дополнение к классическому индексу массы тела (ИМТ) в исследовании определены окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс формы тела (ИФТ), отношение ОТ к ОБ (ОТБ), отношение ОТ к росту (ОТР), индекс ожирения тела (ИОЖТ), индекс округлости тела (ИОКТ).

ИОКТ рассчитывали по следующей формуле [7]: $ИОТ = 364,2 - 365,5 * \sqrt{1 - ((ОТ/2\pi)^2 / (0,5 * \text{рост})^2)}$.

ИМТ рассчитывали как массу (кг), разделенную на квадрат роста (м^2). Обхват средней точки между нижней точкой ребра и верхним краем гребня подвздошной кости рассчитывали как ОТ. Длину горизонтального положения выступа бедра рассчитывали как ОБ [7]. Измерения ОТ и ОБ проводились с точностью до 0,1 см. ОТБ/ОТР, соответственно, рассчитывали как ОТ, разделенный на ОБ, и ОТ, разделенный на рост. ИОЖТ рассчитывали как ОБ (см)/ $\text{рост}^{1,5}$ (м) минус 18 [7].

ИФТ рассчитывался по формуле $ИФТ = ОТ/ИМТ^{2/3} * \text{рост}^{1/2}$ [7].

Статистический анализ. Анализ данных проводился с помощью программного пакета SPSS 20.0. Оценка межгрупповых различий и соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга выполнялась с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциации генотипических характеристик с риском заболевания использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ, равное 1, указывало на отсутствие ассоциации; значение ОШ >1 указывало на положительную ассоциацию, а ОШ <1 — на отрицательную ассоциацию. Для выявления генетического вклада в развитие кардиомиопатии и ее отдельных форм был применен метод логистического регрессионного анализа. Оценка статистической значимости регрессионной модели была осуществлена при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости модели не принималась. Проверку согласованности модели с исходными данными представляли с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ наиболее правильной являлась гипотеза о согласованности модели. Прогностическая модель логистической регрессии была построена методом включения Вальда. Для анализа предсказания категориальной зависимой переменной на основе одной или нескольких независимых переменных использовался метод — деревья классификации. Деревья классификации позволяют выявить взаимосвязи между переменными и классифицировать объекты на основе их атрибутов. Для построения деревьев классификации был выбран алгоритм CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector), который осуществляет разделение выборки

¹ rs1805124 (SCN5A — ген калиевого канала KCNE1): этот SNP ассоциирован с функцией кардиальных калиевых каналов, что важно для поддержания электрической стабильности миокарда [6].

rs35068180 (MMP3 — ген матриксина — ген мезиозин-ингибирующего белка 3 — MYBPC3): этот редкий SNP может быть связан с развитием ДКМП, т.к. MYBPC3 играет ключевую роль в сократительной функции кардиомиоцитов. Наличие мутаций в этом гене коррелирует с изменением структуры и функции миокарда [2, 4].

Таблица 1

Пациенты с ДКМП и контрольная группа с аллельными вариантами rs1805124
и значениями изучаемых соматометрических показателей

Данные антропометрии	GG			AG			AA		
	ДКМП	Контроль	Значение p	ДКМП	Контроль	Значение p	ДКМП	Контроль	Значение p
ОТБ	0,92 [0,91; 0,98]	0,86 [0,69; 1,02]	1,000	0,89 [0,87; 0,94]	0,83 [0,74; 0,93]	0,010	0,88 [0,86; 0,93]	0,84 [0,76; 0,97]	0,017
ОТР	0,58 [0,57; 0,62]	0,45 [0,37; 0,54]	0,014	0,57 [0,53; 0,60]	0,48 [0,42; 0,53]	0,000	0,58 [0,52; 0,62]	0,49 [0,42; 0,54]	0,000
ИОЖТ	29,16 [26,61; 29,93]	22,78 [22,36; 23,40]	0,016	28,55 [25,84; 32,54]	25,89 [24,51; 28,03]	0,002	30,42 [25,95; 34,31]	25,5 [23,4; 27,5]	0,000
ИМТ	27,46 [26,42; 30,30]	26,92 [21,22; 31,85]	1,000	28,62 [24,86; 31,21]	24,51 [20,64; 27,74]	0,001	30,86 [27,36; 34,60]	24,4 [22,6; 25,9]	0,008
ИОКТ	5,00 [4,84; 5,83]	2,67 [1,22; 4,20]	0,014	4,68 [3,88; 5,38]	3,06 [2,01; 3,98]	0,000	4,89 [3,78; 5,88]	4,1 [3,6; 4,63]	0,002
ИФТ	0,06 [0,06; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,643	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,562	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,154

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЖТ — индекс ожирения тела, ИОКТ — индекс округлости тела, ИФТ — индекс формы тела, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту.

Таблица 2

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования предполагаемых
соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей гомозиготы
по редкой аллели полиморфизма rs1805124

	В	Стандартная ошибка	Вальд	Ст.св.	Значение	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
ИОКТ	1,183	0,245	23,410	1	0,000	3,264	2,021	5,272
Индекс Рис-Айзенка	-0,043	0,009	20,802	1	0,000	0,958	0,940	0,976

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИОКТ — индекс округлости тела.

на основе статистически значимых различий в распределении зависимой переменной, используя критерий хи-квадрат для оценки качества разделения. Для оценки важности переменных был проведен анализ значимости предикторов, который позволил определить, какие из независимых переменных оказывают наибольшее влияние на классификацию объектов. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$ для всех проведенных тестов.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В группах с ДКМП и контроля у носителей полиморфизма rs1805124 получены значения соматометрических показателей по генотипам (табл. 1).

У пациентов носителей генотипа GG значимо выше были показатели ОТР, ИОЖТ, ИОКТ по сравне-

нию с группой контроля. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов AG и AA. Также носители генотипов AG и AA полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной группы и по ОТБ и ОТР. Что может свидетельствовать о первостепенном влиянии соматометрических показателей, а не изучаемых полиморфизмов на развитие ДКМП.

При проведении логистического регрессионного анализа значимости предполагаемых соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей гомозиготы по редкой аллели полиморфизма rs1805124 методом включения Вальда получены результаты (табл. 2).

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически значимое влияние на развитие ДКМП у носителей генотипа GG полиморфизма rs1805124 ИОКТ ($p < 0,001$) и индекса Рис-Айзенка ($p < 0,001$). Многофакторная регрессионная модель является статистически значимой. Согласно ей, значение перечисленных индексов влияет на шансы проявления ДКМП (ОШ 3,264; 95% ДИ: 2,021-5,272 и 0,958, 95% ДИ: 0,940-0,976 для ИОКТ и индекса Рис-Айзенка,

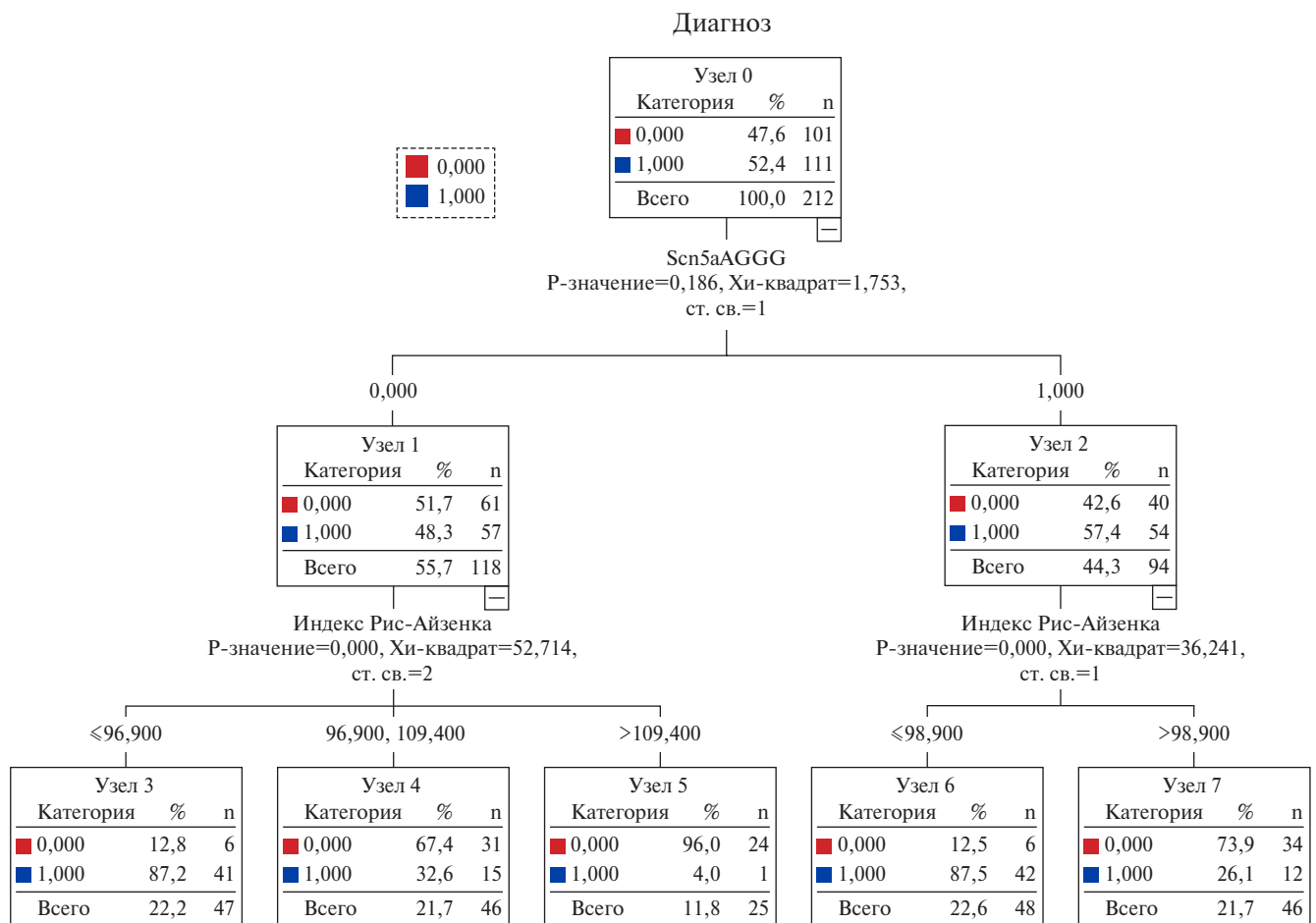


Рис. 1. Визуализация дерева решений, отражающая ключевые факторы, влияющие на развитие ДКМП на основе наличия аллеля G полиморфизма rs1805124 и соматометрических показателей.

соответственно). Данную модель описывает следующее уравнение регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{(1,183x_1 - 0,043x_2)}),$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДКМП, x₁ — ИОКТ, x₂ — индекс Рис-Айзенка, e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации данной модели (R²=0,544) дает статистически значимое объяснение влияния соматометрического признака на вероятности развития ДКМП на 54,4%. Всего корректными являлись 80,9% прогнозов. Критерий Хосмера-Лемешова 0,779 говорит о высокой прогностической значимости регрессионной модели.

Использование метода дерева решений позволило нам выявить ключевые факторы, прогнозирующие развитие ДКМП. Дерево решений было построено с использованием метода CHAID, который разделил нашу выборку на 4 ветви на основе наличия аллеля G полиморфизма rs1805124 и антропометрического индекса Рис-Айзенка (рис. 1).

Каждая ветвь дерева представляет собой последовательность решений, начиная с корневого узла

и заканчивая листовыми узлами, которые указывают на прогнозируемое значение для ДКМП. В корневом узле применялся критерий — наличия или отсутствия аллеля G полиморфизма rs1805124, что обеспечило первичное разделение нашего набора данных. У пациентов с наличием аллеля G вероятность наличия ДКМП — 57,4%, без аллеля G — 48,3%. Далее в зависимости от значения индекса Рис-Айзенка для пациентов с аллелем G: при значении <98,9 см вероятность встретить ДКМП — 87,5%, при значении >98,9% вероятность наличия ДКМП 26,1%.

Стандартная ошибка для модели — 0,027, общий процент корректных предсказаний 81,1%.

У пациентов носителей генотипа ба/ба значимо выше были показатели ОТР, ОТБ, ИМТ, ИОЖТ, ИОКТ по сравнению с группой контроля. Подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипа ба/5а. Значимо чаще у носителей генотипа 5а/5а были показатели ОТР, ИОЖТ, ИМТ, ИОКТ. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов АГ и АА. Также носители генотипов АГ и АА полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной

Таблица 3

Пациенты с ДКМП и группа контроля с аллельными вариантами полиморфизма rs35068180

Генотип Данные антропометрии	6а/6а			6а/5а			5а/5а		
	ДКМП	Контроль	Значение р	ДКМП	Контроль	Значение р	ДКМП	Контроль	Значение р
ОТБ	0,88 [0,86; 0,93]	0,83 [0,74; 0,93]	0,019	0,90 [0,87; 0,95]	0,82 [0,75; 0,93]	0,002	0,89 [0,87; 0,94]	0,87 [0,78; 0,93]	0,192
ОТР	0,55 [0,50; 0,59]	0,48 [0,41; 0,54]	<0,001	0,58 [0,55; 0,61]	0,48 [0,42; 0,53]	<0,001	0,59 [0,58; 0,65]	0,50 [0,45; 0,53]	0,001
ИОЖТ	27,96 [24,76; 31,56]	25,85 [23,71; 27,52]	0,022	29,97 [26,70; 34,20]	25,12 [23,16; 27,06]	<0,001	29,92 [27,30; 35,23]	26,85 [25,07; 28,25]	0,012
ИМТ	30,08 [26,14; 32,55]	24,39 [21,34; 26,30]	<0,001	30,02 [25,61; 33,24]	24,36 [21,54; 25,74]	<0,001	29,56 [25,86; 32,56]	24,68 [22,89; 29,01]	0,048
ИОкТ	4,45 [3,48; 5,23]	2,91 [1,89; 4,09]	<0,001	4,96 [4,41; 5,76]	2,98 [2,02; 3,90]	<0,001	5,17 [4,97; 6,55]	3,42 [2,53; 4,09]	0,001
ИФТ	0,05 [0,05; 0,06]	0,06 [0,05; 0,06]	0,467	0,06 [0,55; 0,06]	0,062 [0,05; 0,07]	0,924	0,06 [0,05; 0,06]	0,05 [0,046; 0,07]	0,323

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЖТ — индекс ожирения тела, ИОкТ — индекс округлости тела, ИФТ — индекс формы тела, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту.

Таблица 4

Сравнение пациентов с ДКМП и группы контроля по соматическим индексам в зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов

Индекс	Пикнический	Нормостенический	Астенический	Пикнический	Нормостенический	Астенический	Пикнический	Нормостенический	Астенический
Рис-Айзенка									
rs1805124	GG			AG			AA		
Пациенты с ДКМП, n=111	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	27 (60%)	13 (28,9%)	5 (11,1%)	37 (64,9%)	15 (26,3%)	5 (8,8%)
Контрольная группа, n=101	0	0	4 (100%)	4 (11,1%)	13 (36,1%)	19 (52,8%)	6 (9,7%)	25 (40,3%)	31 (50,0%)
Значение р	p=0,010, $\chi^2=9,244$			p<0,001, $\chi^2=24,534$			p<0,001, $\chi^2=43,493$		
rs35068180	6а/6а			6а/5а			5а/5а		
Пациенты с ДКМП, n=111	26 (56,5%)	13 (28,3%)	7 (15,2%)	34 (63,0%)	17 (31,5%)	3 (5,6%)	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)
Контрольная группа, n=101	3 (9,7%)	12 (38,7%)	53 (52,5%)	5 (9,6%)	21 (40,4%)	26 (50,0%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	11 (61,1%)
Значение р	p<0,001, $\chi^2=51,210$			p<0,001, $\chi^2=40,203$			p=0,003, $\chi^2=12,243$		
Индекс полового дисморфизма Таннера	Гинекоморфный	Мезоморфный	Андроморфный	Гинекоморфный	Мезоморфный	Андроморфный	Гинекоморфный	Мезоморфный	Андроморфный
rs1805124	GG			AG			AA		
Пациенты с ДКМП, n=111	1 (11,1%)	0	8 (88,9%)	0	2 (4,4%)	44 (97,8%)	0	5 (8,8%)	51 (89,5%)
Контрольная группа, n=101	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	16 (44,4%)	13 (36,1%)	7 (19,5%)	26 (41,9%)	24 (38,7%)	12 (19,4%)
Значение р	p=0,040, $\chi^2=6,480$			p<0,001, $\chi^2=50,440$			p<0,001, $\chi^2=62,448$		
rs35068180	6а/6а			6а/5а			5а/5а		
Пациенты с ДКМП, n=111	0	1 (2,2%)	44 (95,7%)	0	5 (9,3%)	50 (92,6%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	9 (81,8%)
Контрольная группа, n=101	13 (41,9%)	10 (32,3%)	8 (25,8%)	22 (41,5%)	24 (45,3%)	7 (13,2%)	8 (44,4%)	24 (38,7%)	12 (19,4%)
Значение р	p<0,001, $\chi^2=44,208$			p<0,001, $\chi^2=66,873$			p=0,019, $\chi^2=8,032$		

Сокращение: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

Таблица 5

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования предполагаемых соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей редкой аллели (5а/5а+5а/6а) полиморфизма rs35068180

	В	Стандартная ошибка	Вальд	Ст. св.	Значение	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
ИОкТ	1,306	0,268	23,680	1	0,000	3,691	2,181	6,246
ИМТ	0,228	0,060	14,385	1	0,000	1,257	1,117	1,414
Индекс Рис-Айзенка	-0,114	0,022	26,573	1	0,000	0,892	0,854	0,932

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИОкТ — индекс округлости тела.

группы и по ОТБ и ОTR. Полученные нами данные могут свидетельствовать о значимом влиянии соматометрических индексов, а не только изучаемых полиморфизмов в развитии ДКМП (табл. 3).

Также мы провели сравнительный анализ пациентов в зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов по индексу Рис-Айзенка и индексу полового дисморфизма Таннера (табл. 4).

Значимо чаще встречается пикнический тип и андроморфный тип у пациентов с ДКМП по сравнению с контролем у пациентов вне зависимости от генотипов полиморфизмов rs1805124 и rs35068180.

При проведении логистического регрессионного анализа значимости предполагаемых соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей редкой аллели (5а/5а+5а/6а) полиморфизма rs35068180 методом включения Вальда получены результаты (табл. 5).

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически значимое влияния на развитие ДКМП у носителей редкой аллели (5а/5а+5а/6а) полиморфизма rs35068180 ИОкТ ($p<0,001$), индекса Рис-Айзенка ($p<0,001$) и ИМТ ($p<0,001$). Многофакторная регрессионная модель является статистически значимой. Согласно ей, значение перечисленных индексов влияет на шансы проявления ДКМП (ОШ 3,691; 95% ДИ: 2,181-6,246 для ИОкТ, 1,257; 95% ДИ: 1,117-1,414 для ИМТ, 0,892; 95% ДИ: 0,854-0,932 для индекса Рис-Айзенка). Данную модель описывает следующее уравнение регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-(1,306x_1 + 0,228x_2 - 0,114x_3)})$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДКМП, x_1 — ИОкТ, x_2 — ИМТ, x_3 — индекс Рис-Айзенка, e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации данной модели ($R^2 = 0,710$) дает статистически значимое объяснение влияния соматометрического признака на вероятности развития ДКМП на 71,0%. Всего корректными являлись 85,7% прогнозов. Критерий Хосмера-Лемешова равен 0,292.

Использование метода дерева решений позволило нам выявить ключевые факторы, влияющие на

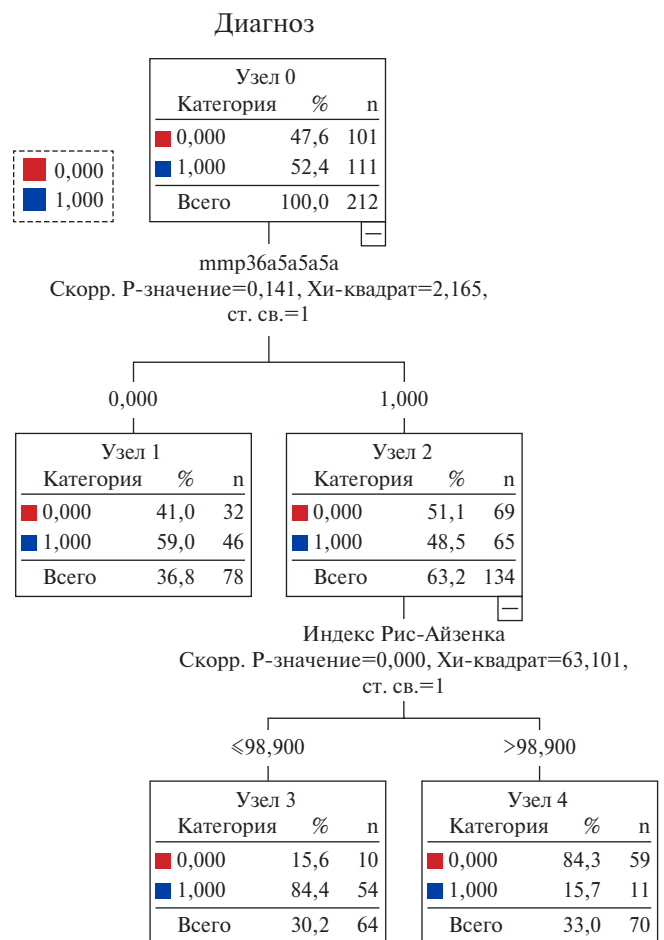


Рис. 2. Визуализация дерева решений, отражающая ключевые факторы, влияющие на развитие ДКМП на основе наличия или отсутствия аллеля 5а полиморфизма rs35068180 и соматометрических показателей.

развитие ДКМП. Дерево решений было построено с использованием метода CHAID, который разделил нашу выборку на 4 ветви на основе наличия генотипов 5а/5а+6а/5а и антропометрического показателя — индекса Рис-Айзенка.

Каждая ветвь дерева (рис. 2) представляет собой последовательность решений, начиная с корневого узла и заканчивая листовыми узлами, которые указывают

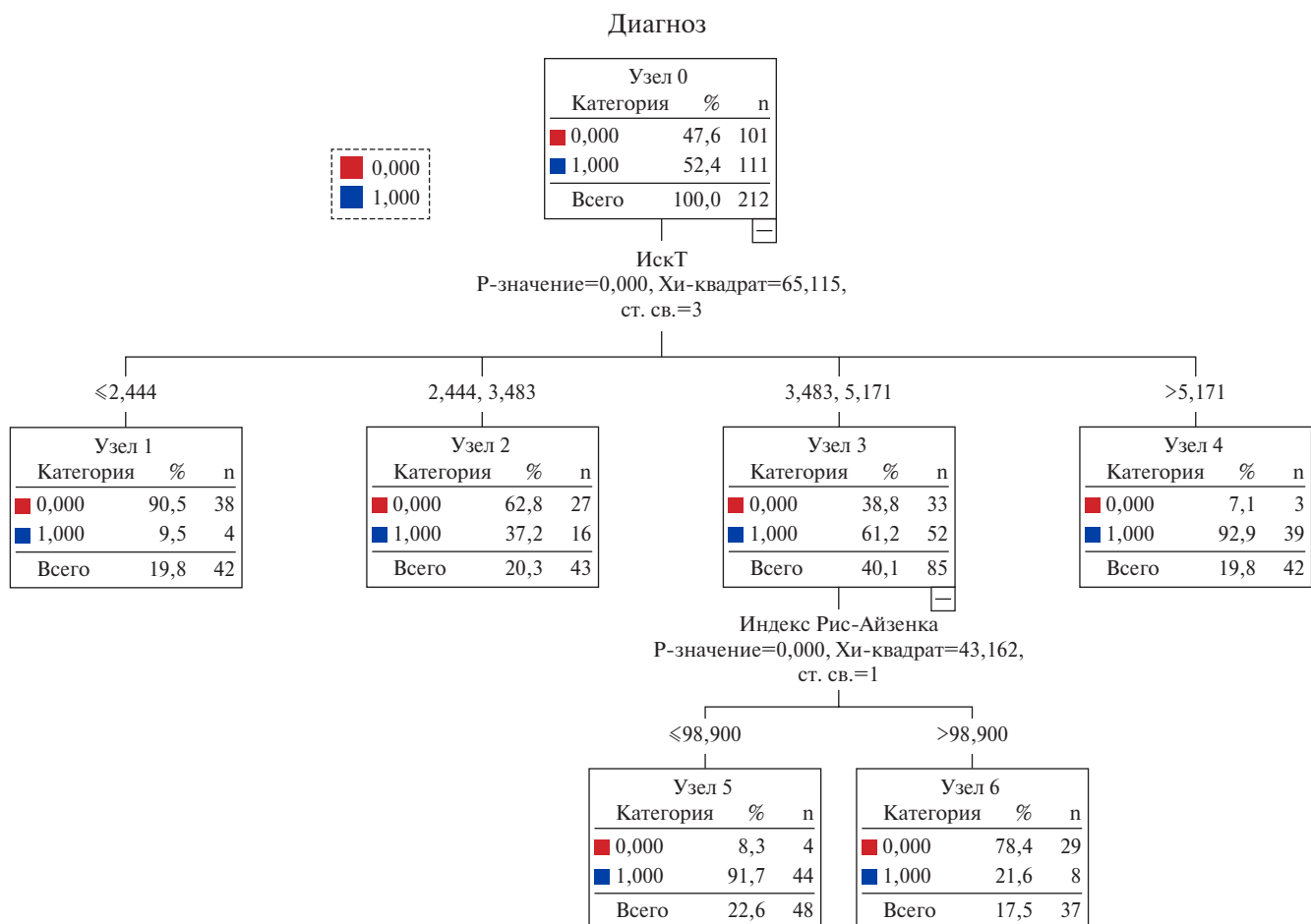


Рис. 3. Визуализация дерева решений, отражающая ключевые факторы, влияющие на развитие ДКМП на основе соматометрических показателей.

на прогнозируемое значение для ДКМП. В корневом узле применялся критерий — наличия или отсутствия аллеля 5a полиморфизма rs35068180, что обеспечило первичное разделение нашего набора данных. У пациентов с наличием генотипа 5a/5a или 6a/5a вероятность встретить ДКМП — 48,5%, с генотипом 6a/6a — 59,0%. Далее в зависимости от значения индекса Рис-Айзенка: у носителей аллеля 5a при значении индекса <98,9 вероятность встретить ДКМП — 84,4%.

Стандартная ошибка для модели — 0,03, Общий процент корректных предсказаний 75%.

Однако, если не разделять пациентов по генотипам изучаемых полиморфизмов, с помощью дерева классификаций можно подобрать более значимые предикторы развития ДКМП — ИОкТ, индекс Рис-Айзенка (рис. 3).

Стандартная ошибка для модели — 0,025, общий процент корректных предсказаний 83,5%.

Обсуждение

В настоящее время в поле зрения врачей попадает большое количество пациентов, страдающих ожирением.

Во многих исследованиях имеются данные о наибольшем значении накопления висцерального жира в определении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, и в первую очередь в развитии сердечной недостаточности (СН). Поскольку накопление жировой ткани сопряжено с развитием метаболических изменений и развитием СН [8].

СН приводит к развитию систолической дисфункции вследствие комплексного воздействия: инфильтрация миокарда жирными кислотами, накопление триглицеридов внутри кардиомиоцита, их гибель [9].

Принимая во внимание данные других исследований, можно заключить, что воздействие ожирения на сердце происходит с утолщением стенок сердца и увеличением массы, способствуя развитию диастолической дисфункции [10].

При проведении исследования с применением эндомиокардиальной биопсии выявлена умеренная гипертрофия кардиомиоцитов и большее число липидных капель внутри кардиомиоцита у людей с ожирением в сравнении с людьми с нормальным весом. Миокардиальный жир в результате приводит к ги-

бели кардиомиоцита (липотоксичность) и в конечном итоге к развитию сократительной дисфункции. Липотоксичность — это процесс, вследствие которого происходит накопление токсичных продуктов метаболизма: диацилглицерин и церамид. Это приводит к окислительному стрессу, увеличению производства активных форм кислорода, вызывая окислительное повреждение клеточной мембраны и дисфункцию органелл. Происходит гибель кардиомиоцитов и развивается сократительная дисфункция [11].

В одном из исследований показано, что повышенный ИМТ у молодых женщин тесно связан с повышенным риском последующей кардиомиопатии, начинающейся уже при умеренно повышенной массе тела [12].

В нашем исследовании, помимо показателя ИМТ мы использовали такие параметры, как ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИОКТ, ИФТ, которые являются более чувствительными параметрами в прогнозировании сердечно-сосудистых рисков [1]. Полученные нами данные свидетельствуют, вероятно, о первоочередном значении в развитии ДКМП таких антропометрических параметров, как ИОКТ, ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИМТ. У носителей редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть ИОКТ и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5a полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, ИМТ, индекс Рис-Айзенка.

У пациентов носителей редкой аллели полиморфизма rs1805124 и наличием повышенных соматометрических показателей ОТР, ОТБ, ИМТ, ИОЖТ, ИОКТ на фоне электрофизиологической нестабильности миокарда (нарушение в кодировании калиевых каналов), вероятно, происходит пропитывание миокарда жирными кислотами, что может приводить к гибели кардиомиоцита. В связи с чем развивается неблагоприятный фенотип — развитие ДКМП на фоне имеющегося генотипа изучаемого полиморфизма.

У носителей редкой аллели (5a/5a+5a/6a) полиморфизма rs35068180 ИОКТ, индекс Рис-Айзенка и ИМТ являются независимыми предикторами развития ДКМП.

Полиморфизм rs35068180 кодирует синтез миоинсывязывающего белка C-MYPPC3, который играет ключевую роль в сократительной функции кардиомиоцита. Активность ММР-3 может быть особенно важна в регуляции ремоделирования сердца и прогрессировании СН, поскольку ММР-3 имеет широкий спектр субстратов внеклеточного матрикса, ко-

торые могут активировать про-ММР и высвобождать клеточные или матрикс-ассоциированные факторы роста. Более того, ММР-3 может участвовать в каскаде активации других видов ММР, имеющих отношение к процессу ремоделирования левого желудочка. Повышенная экспрессия ММР-3, возникающая при ДКМП, может быть важным механизмом, способствующим ремоделированию левого желудочка. У носителей генотипа 5A/6A наблюдается повышение уровня транскрипции и локальной экспрессии ММР-3. Наряду с вышесказанным липотоксичность, вероятно, может усугублять поражение кардиомиоцитов и приводить к развитию ДКМП [13]. Эти данные еще раз подтверждают необходимость как можно раньше бороться с ожирением и сопутствующими заболеваниями.

Несмотря на ассоциацию генотипов полиморфизмов rs1805124 и rs35068180 с развитием ДКМП, описанную нами ранее в наших исследованиях [2, 4, 6], при анализе влияния генотипов и соматометрических показателей методом дерева решений на развитие ДКМП, соматометрические показатели, такие как ИОКТ, индекс Рис-Айзенка — явились независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов. Что может означать полиморфность патогенеза развития ДКМП — влияния не только одного полиморфизма гена, а одновременно нескольких, а также важность влияния модифицируемых факторов риска на реализацию неблагоприятного фенотипического сценария, несмотря на наличие или отсутствие генетической предрасположенности.

Заключение

Вероятно, в развитии ДКМП имеют большое значение такие соматометрические показатели, как ИОКТ, ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИМТ. У носителей гомозиготы по редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть ИОКТ и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5a полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, ИМТ, индекс Рис-Айзенка. Однако ИОКТ и индекс Рис-Айзенка могут быть независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от наличия генотипов изучаемых полиморфизмов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lee H, Chung HS, Kim YJ, et al. Association between body shape index and risk of mortality in the United States. *Sci Rep.* 2022;12(1):11254. doi:10.1038/s41598-022-15015-x.
- Kuznetsova OO, Nikulina SY, Chernova AA, et al. Association of polymorphism-1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy. *CardioSomatics.* 2020;11(3):6-9. (In Russ.) Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма-1171 5A/6A гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией. *КардиоСоматика.* 2020;11(3):6-9. doi:10.26442/22217185.2020.3.200372.
- Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. β -1-adrenoreceptor gene polymorphism role in the development of dilated cardiomyopathy. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(7):394-8. (In Russ.) Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Роль полиморфизма гена β -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиоми-

- патии. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):394-8. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398.
4. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, et al. Relationship of matrix metalloproteinase-3-11715A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3960. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А. и др. Результаты исследования ассоциативной связи гена матриксной металлопротеиназы-3 и дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3960. doi:10.15829/1560-4071-2020-3960.
5. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, et al. Association of *ADRB2* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. *Cardiosomatics*. 2021;12(1):28-33. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена *ADRB2* с дилатационной кардиомиопатией. *КардиоСоматика*. 2021;12(1):28-33. doi:10.26442/22217185.2021.1.200772.
6. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, et al. Association of *SCN5A* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):564-9. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A* с дилатационной кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):564-9. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-11.
7. Caminha TC, Ferreira HS, Costa NS, et al. Waist-to-height ratio is the best anthropometric predictor of hypertension: A population-based study with women from a state of northeast of Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5874. doi:10.1097/MD.0000000000005874.
8. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
9. Chau K, Gierd N, Magnusson M, et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(10):887-96. doi:10.1007/s00392-018-1259-6.
10. Lewis AJM, Rayner JJ, Abdesselam I, et al. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(7):2277-81. doi:10.1007/s10554-021-02207-1.
11. Gupta R, Ranchal P, Mahajan S, et al. Lipid inclusions in cardiac myocytes — a rare case of cardioliopotoxicity. *Future Cardiol*. 2021;17(2):293-9. doi:10.2217/fca-2020-0076.
12. Robertson J, Lindgren M, Schaufelberger M, et al. Body Mass Index in Young Women and Risk of Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study in Sweden. *Circulation*. 2020;141(7):520-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044056.
13. Tang LJ, Chen XF, Zhu M, et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Clin Biochem*. 2007;40(18):1427-30. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.