Оригинальные исследования

Влияние полиморфизма Ser38Gly гена β-субъединицы калиевого канала миокарда на течение тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса

Савицкая Д.А., Бабенко А.Ю., Костарева А.А., Гринева Е.Н.

ФГБУ "Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова", Санкт-Петербург

Актуальность. В настоящее время не вполне определены факторы риска формирования и дальнейшего прогрессирования кардиомиопатии у пациентов с тиреотоксикозом. Однако это необходимо для выбора оптимальной тактики лечения. В связи с этим проводится поиск новых предикторов развития и тяжелого течения тиреотоксической кардиомиопатии (ТКМП). К возможным факторам риска относятся и однонуклеотидные полиморфизмы. В качестве вероятных генетических детерминант мы рассматривали гены, экспрессия которых изменяется под воздействием тиреоидных гормонов, а также гены, которые тем или иным способом вовлечены в патогенез нетиреотоксической патологии сердца. В настоящем исследовании мы изучали полиморфизм гена калиевого канала, который, по данным литературы, ассоциирован с увеличением риска фибрилляции предсердий у лиц без патологии щитовидной железы.

Целью исследования было оценить вклад полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1* в развитие и течение тиреотоксической кардиомиопатии, в том числе влияние его на ремоделирование миокарда и частоту тиреотоксической фибрилляции предсердий.

Материал и методы. В исследование были включены 155 пациентов с манифестным тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса, и 187 здоровых доноров крови в качестве группы контроля. Типирование однонуклеотидного полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Было установлено, что связь полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1* с тиреотоксической фибрилляцией предсердий имеет место только в старшей возрастной группе. У лиц 45 лет и старше фибрилляция предсердий достоверно чаще развивается у носителей аллеля G в гомозиготном состоянии: 35,3% (GG) *vs* 13,9% (AG+AA) ($p = 0,037$). Кроме того, была выявлена связь с уровнем артериального давления (АД): систолическое АД было ниже у носителей аллеля G в гомозиготном состоянии по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю A в совокупности: 124,89 ± 15,14 *vs* 131,35 ± 15,32 мм рт. ст. ($p = 0,012$).

Заключение. Выявленная ассоциация изучаемого полиморфизма с фибрилляцией предсердий имела место только у пациентов старше 45 лет, что доказывает, что его влияние незначительно по сравнению с "классическими", подтвержденными ранее во многих исследованиях факторами риска. Достоверных отличий по степени тяжести ТКМП и типу ремоделирования миокарда в зависимости от генотипа не было обнаружено.

Ключевые слова: *ген KCNE1, minK пептид, фибрилляция предсердий, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, тиреотоксическая кардиомиопатия.*

SNP Ser38Gly in the β-subunit of potassium channel gene KCNE1 and thyrotoxic cardiomyopathy in patients with Graves' disease

Savitskaya D.A., Babenko A.Y., Kostareva A.A., Grineva E.N.

Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

The relevance of the research. The risk factors of developing severe thyrotoxic cardiomyopathy (TCMP) are not certainly determined now. But it is essential to choose the optimal approach to care. Recent studies show that even patients of the same sex, with similar age, duration of thyrotoxicosis and hormones' level differ in a severity of cardiomyopathy. So, scientists began to search for genetic risk predictors of the heart damage, caused by thyrotoxicosis. Among possible genetic predictors of thyrotoxicosis are single nucleotide polymorphisms in genes, that expression is regulated by thyroid hormones or genes, that are involved in developing of non-thyrotoxic cardiac pathology.

Aim: to investigate the possible association of the polymorphism Ser38Gly in *KCNE1* gene with different manifestations of thyrotoxic cardiomyopathy, especially with atrial fibrillation and cardiac remodeling.

Materials and methods. 155 patients with thyrotoxicosis caused by Graves' disease were enrolled. Genotyping was also made in 187 healthy blood donors – the control group. Genotyping was performed by real time polymerase chain reaction.

Results. Our results show an interaction of the single nucleotide polymorphism Ser38Gly in *KCNE1* gene with TCMP only in patients aged 45 and older. In this age group atrial fibrillation was significantly more prevalent in GG

© "Клиническая и экспериментальная тиреоидология", 2015

genotype carriers: 35.3% (GG) *vs* 13.9% (AG+AA) ($p = 0.037$). Also, there was a significant difference in systolic blood pressure (SBP) by *KCNE1* codon 38 genotypes. SBP were significantly higher in allele G gomozygotes as compared to allele A carriers: 124.89 ± 15.14 mm Hg *vs* 131.35 ± 15.32 mm Hg ($p = 0.012$).

Conclusion. The fact, that association of the polymorphism Ser38Gly with atrial fibrillation was shown only in group with patients older than 45 years, proves that its influence is of a lower value in comparison with "traditional" risk factors. There was no significant difference among genotypes in severity of TCMP and types of myocardial remodeling.

Key words: *gene KCNE1, minK peptide, atrial fibrillation, thyrotoxicosis, Graves' disease, thyrotoxic cardiomyopathy.*

Тиреотоксическая кардиомиопатия (ТКМП) – одно из самых тяжелых, далеко не всегда обратимых осложнений тиреотоксикоза, часто определяющее прогноз пациента. Факторы риска формирования и дальнейшего прогрессирования этого осложнения в настоящее время остаются не до конца ясными. При этом при болезни Грейвса, одной из самых частых причин тиреотоксикоза, очень важно в дебюте заболевания, до развития осложнений, отобрать лиц, требующих раннего радикального лечения. У этих пациентов рецидив тиреотоксикоза значимо повышает риск развития тяжелых проявлений ТКМП. Возраст, пол, длительность тиреотоксикоза и наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы безусловно являются факторами риска поражения миокарда [1–3], однако они не всегда коррелируют с тяжестью ТКМП [4]. Учитывая большое внимание, которое уделяется в настоящее время роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, в том числе и мультифакториальных болезней, среди возможных предикторов ТКМП рассматриваются однонуклеотидные полиморфизмы.

Мы предположили, что при тиреотоксикозе значительное влияние могут оказать мутации в генах, экспрессия которых изменяется под действием гормонов щитовидной железы. Среди этих генов наибольший интерес для нас представляли те из них, которые либо влияют на сократимость миокарда, либо изменяют ионные токи в кардиомиоцитах, тем самым способствуя аритмогенезу. Кроме того, однонуклеотидные полиморфизмы, которые мы выбирали для изучения, по данным литературы, участвовали в патогенезе нетиреотоксической кардиальной патологии, например, были ассоциированы с фибрилляцией предсердий. Мы предполагали, что они будут влиять и на развитие фибрилляции предсердий, обусловленной тиреотоксикозом. Интерес именно к фибрилляции предсердий обусловлен тем, что она является одним из самых частых и опасных проявлений ТКМП, зачастую определяет прогноз пациентов с тиреотоксикозом. Частота фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе варьирует от 7–8% среди пациентов среднего возраста до 10–20% среди пациентов пожилого возраста и 20–35% при наличии таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и пороки клапанов [5–7].

В наших более ранних работах было продемонстрировано влияние мутаций в генах дейодиназы 2-го типа и β1-адренорецепторов на течение ТКМП [6–9].

Целью настоящего исследования было изучение влияния полиморфизма rs1805127 в гене *KCNE1*. Этот полиморфизм характеризуется нуклеотидной заменой аденина на гуанин в 112-м кодоне, что приводит к замещению серина глицином в положении 38 [10]. Ген *KCNE1* кодирует вспомогательную мембранную β-субъединицу потенциал-зависимых калиевых каналов миокарда – minimal K^+ channel peptide (minK). Белок minK вместе с другими белками семейства KCNE регулирует свойства основных порообразующих субъединиц (α-субъединиц) потенциал-зависимых калиевых каналов [11]. Мутации в генах этих белков могут оказывать существенное влияние на риск развития предсердных аритмий, типичных для тиреотоксикоза [12]. MinK представляет собой один трансмембранный домен, состоящий из 130 аминокислот, он может соединяться с α-субъединицами каналов Kv7.1 и Kv2.1 и формировать медленно активирующийся калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Ks}) [13, 14]. При этом чувствительность калиевых каналов к изменениям объема клетки уменьшается. Все известные мутации в гене minK приводят к уменьшению калиевых токов, продлению потенциала действия в кардиомиоцитах и увеличению интервала QT на электрокардиограмме [15, 16]. Результаты исследования И.Р. Эрлиха и соавт. [17] демонстрируют изменения в кардиомиоцитах с наличием полиморфизма rs1805127: в этих клетках происходит снижение калиевого тока, продление потенциала действия, а также периода относительной рефрактерности, что в свою очередь способствует возникновению ранней постдеполяризации в кардиомиоцитах в некоторых специфических условиях. По мнению авторов, перечисленные изменения могут приводить к преобладанию тахиаритмий у носителей данного полиморфизма при сравнении с их частотой в общей популяции.

Интерес к изучению гена калиевых каналов у пациентов с тиреотоксикозом обусловлен еще и тем,

что тиреоидные гормоны могут изменять ионные потоки в кардиомиоцитах и влиять на экспрессию генов, кодирующих ионные каналы [18]. Это может привести к усилению эффектов мутаций в генах калиевых каналов при тиреотоксикозе. В исследовании на кардиомиоцитах желудочков морских свинок было показано, что трийодтиронин усиливает входящий калиевый ток выпрямления, что является одной из причин укорочения длительности потенциала действия при тиреотоксикозе [19]. Кроме того, в литературе имеются данные о том, что в кардиомиоцитах мышей с избытком тиреоидных гормонов уменьшается количество матричной РНК, кодирующей белок minK [20].

Результаты многих проведенных на настоящий момент исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм Ser38Gly увеличивает риск фибрилляции предсердий как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии [21–23]. В нескольких исследованиях [24–27] частота аллеля 38G была значительно выше у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с контрольной группой: 76,4 *vs* 63,0%, $p < 0,0024$ [24]; 62,3 *vs* 41,8%, $p = 0,009$ [28]; 65,8 *vs* 58,2%, $p = 0,005$ [26]. Причем была обнаружена корреляция между числом аллелей “предрасположенности” и частотой развития фибрилляции предсердий: отношение шансов увеличивалось на 1,8 для каждого аллеля 38G [24]. Авторы одного из исследований доказали, что полиморфизм rs1805127 является независимым фактором риска фибрилляции предсердий [26]. В 2013 г. был проведен метаанализ десяти исследований “случай–контроль”. Из них только два проводились на европейской популяции, остальные же работы были выполнены в странах Азии. Во всех исследованиях полиморфизм Ser38Gly гена minK-пептида был ассоциирован с увеличением риска развития фибрилляции предсердий. Тем не менее, по данным некоторых научных публикаций, полиморфизм Ser38Gly не оказывает значимого влияния на частоту фибрилляции предсердий [29].

Кроме того, была обнаружена связь этого полиморфизма с размером левого предсердия и конечным диастолическим размером левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий [26]. В некоторых исследованиях связь мутации с размером левого предсердия не подтверждена [29].

Таким образом, мы предположили, что вышеописанный однонуклеотидный полиморфизм может являться предиктором тяжелого течения тиреотоксической кардиомиопатии вследствие повышения риска развития фибрилляции предсердий, а также, вероятно, других предсердных нарушений ритма. Нельзя исключить и ухудшение процессов ремоделирования миокарда.

Цель

Оценить вклад однонуклеотидного полиморфизма Ser38Gly гена β-субъединицы потенциал-зависимых K^+-каналов миокарда (minK) в тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе, ассоциированном с болезнью Грейвса.

Задачи исследования

1. Изучить распределение генотипов и частоту встречаемости аллелей по полиморфизму Ser38Gly гена β-субъединицы потенциал-зависимых K^+-каналов миокарда (minK) у пациентов с болезнью Грейвса и манифестным тиреотоксикозом.

2. Оценить влияние полиморфизма в 38-м кодоне гена minK на частоту развития наджелудочковых нарушений ритма, характер ремоделирования миокарда, частоту развития легочной гипертензии и вторичной артериальной гипертензии (АГ) при тиреотоксикозе.

Материал и методы

Обследовано 155 больных с тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Мужчины и женщины с дебютом болезни Грейвса и проявлениями тиреотоксикоза в возрасте от 18 до 55 лет.

2. Лабораторно подтвержденный, впервые выявленный тиреотоксикоз.

3. Наличие клинических симптомов тиреотоксикоза.

4. Диагноз болезни Грейвса, подтвержденный по данным ультразвукового исследования щитовидной железы с оценкой скорости кровотока/сцинтиграфии щитовидной железы с захватом йода и анализа титра антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ).

5. Отсутствие сопутствующих заболеваний, которые могли бы оказать влияние на структурно-функциональное состояние сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные поражения, кардиомиопатии нетиреотоксического генеза, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, сердечная недостаточность и гемодинамически значимые нарушения ритма нетиреотоксического генеза), исключение интоксикаций (алкоголизм, токсикомания).

Критерии исключения пациентов из исследования

1. Эутиреоз, гипотиреоз или субклинический тиреотоксикоз.

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

2. Наличие в анамнезе АГ/легочной гипертензии до дебюта тиреотоксикоза.

3. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе.

4. Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные поражения, кардиомиопатии нетиреотоксического генеза, обструктивные заболевания легких, сердечная недостаточность и гемодинамически значимые нарушения ритма нетиреотоксического генеза.

5. Хронические интоксикации (алкоголизм, токсикомания).

В качестве контроля по генетическим исследованиям использовалась сопоставимая по полу и возрасту группа здоровых лиц (доноров крови), жителей Санкт-Петербурга. Объем контрольной группы – 187 пациентов без заболеваний щитовидной железы, с эутиреозом, без ишемической болезни сердца и других тяжелых патологий.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова". У всех пациентов предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

Обследование включало оценку следующих характеристик:

1. Определение уровня ТТГ, свободного тетрайодтиронина (св.T_4), свободного трийодтиронина (св.T_3).

2. Определение уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) путем суточного мониторирования АД.

3. Определение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

4. Измерение некоторых морфологических и функциональных характеристик сердца (эхокардиография (ЭхоКГ)).

5. Выявление и уточнение характера имеющихся нарушений ритма путем опроса на наличие клинических проявлений аритмии и проведения холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Гормональные исследования

Уровень свободных тиреоидных гормонов и антител в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с помощью анализатора ACCESS2 (Beckman Coulter, США) и иммунохимических анализаторов (UNICEL DXI 800 ACCESS, Beckman Coulter): св.T_3 (норма: 4,0–8,0 пмоль/л), св.T_4 (норма: 10–25 пмоль/л), ТТГ (норма: 0,25–3,5 мМЕ/л).

Эхокардиографическое исследование

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Sonoline GGOS (Siemens) и включала измерение следующих параметров: диаметра левого предсердия, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), давления в легочной артерии (рЛА). Относительная толщина стенок и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывались по формулам, рекомендованным ASE-2005 [31]. Для описания геометрии левого желудочка использовалась классификация G. Ganau [30]: нормальная геометрия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия.

Генетическое обследование

Выделение ДНК выполнялось из цельной крови с помощью фенол-хлороформной экстракции по стандартной методике.

Типирование однонуклеотидного полиморфизма Ser38Gly (rs1805127) гена *KCNE1* проводилось методом полимеразной цепной реакции с автоматической детекцией результатов амплификации в режиме реального времени (real time PCR). Прибор для проведения real time PCR – Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System. Использовались стандартные параметры термического цикла для анализа по распознаванию аллелей в соответствии с инструкциями производителя. Для амплификации полиморфизма гена *KCNE1* использовался набор праймер + зонд фирмы Applied Biosystem, содержащий прямой и обратный праймеры, фланкирующие полиморфный участок локуса 21q22.12 на 21-й хромосоме, а также флуоресцентный зонд TaqMan, содержащий красители VIC для аллеля G и FAM для аллеля A. Реакционная смесь для проведения real time PCR также стандартного состава, фирмы "Синтол".

Статистическая обработка данных

Анализ различий в распределении генотипов и в частоте встречаемости аллелей между контрольной и основной группами проводили с использованием критерия χ^2. С помощью этого же метода был выполнен тест на соответствие изучаемых выборок равновесию Харди–Вайнберга: метод χ^2 ($\alpha = 0,05$, df = 1).

Оценка наличия зависимости от генотипа различных параметров сердечно-сосудистой системы, представленных интервальными переменными, производилась с использованием теста Краскела–Уоллиса (при сравнении всех трех генотипов между собой) или с помощью теста Манна–Уитни (при сравнении двух выборок). Для анализа некоторых данных ЭхоКГ (диаметр левого желудочка (ДЛЖ) и ИММЛЖ) использовался однофакторный дисперсионный анализ, так как эти переменные имели нормальное распределение. Нормальность распределе-

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса*

Параметры	Группа тиреотоксикоза (n = 155)
Возраст, лет	41,76 ± 9,26
Пол, м/ж	21 (13,5%)/134 (86,5%)
Длительность тиреотоксикоза, мес	10 (6; 21)
ЧСС, уд/мин	96,28 ± 19,52
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,29 ± 15,83
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,59 ± 9,65
ТТГ, мМЕ/л	0,014 (0,009; 0,052)
св.T_3, пмоль/л	13,33 (8,76; 22,90)
св.T_4, пмоль/л	48,96 (30,75; 55,79)

* Данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение или медиана (25-й и 75-й процентили).

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей полиморфного локуса Ser38Gly гена *KCNE1* у пациентов с тиреотоксикозом и в контрольной группе

Аллели	Пациенты с тиреотоксикозом (n = 155)	Контрольная группа (n = 187)
Аллель A	0,332	0,364
Аллель G	0,668	0,636

Аллель G *vs* аллель A: p = 0,39.

Таблица 3. Распределение генотипов гена *KCNE1* (полиморфизм Ser38Gly) в группе пациентов с тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса, и в группе здоровых людей (контроль)

Аллели	Пациенты с тиреотоксикозом (n = 155)	Контрольная группа (n = 187)
AA* (Ser38Ser) (n = 21)	0,135	0,107
AG (Ser38Gly) (n = 61)	0,394	0,513
GG** (Gly38Gly) (n = 73)	0,471	0,380

* AA *vs* AG+GG: p = 0,42; ** GG *vs* AG+AA: p = 0,09.

ния оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение частот встречаемости нарушений ритма и некоторых других патологий сердечно-сосудистой системы (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), легочная гипертензия) (номинальные переменные) проводилось по методу χ^2.

Во всех тестах различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

Характеристика основной группы

Основные параметры степени тяжести тиреотоксикоза по данным лабораторных исследований и клинико-анамнестические данные группы пациентов с тиреотоксикозом представлены в табл. 1.

По результатам генотипирования среди пациентов с тиреотоксикозом частота встречаемости аллелей A и G составила 0,33 и 0,67 соответственно (табл. 2). При анализе распределения генотипов оказалось, что преобладают лица, гомозиготные по аллелю G: 47,1% (n = 73) пациентов были носителями генотипа GG (Gly38Gly), 13,6% (n = 21) имели генотип AA (Ser38Ser) и 39,3% (n = 61) – AG (Ser38Gly).

При оценке результатов генотипирования группы контроля распределение генотипов было следующим: AA – 10,7% (n = 20), AG – 51,3% (n = 96), GG – 38% (n = 71) (табл. 3). Частота встречаемости аллеля A составила 0,36, аллеля G – 0,63 (табл. 2). Распределение генотипов в обеих исследуемых группах (болезнь Грейвса, контроль) соответствовало равновесию Харди–Вайнберга: в тесте Харди–Вайнберга p = 0,16 и p = 0,14 соответственно.

Между группами пациентов с различными вариантами гена *KCNE1* был проведен сравнительный анализ лабораторных и некоторых других параметров, которые могли бы повлиять на поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе (табл. 4). Различий по таким параметрам, как возраст, длительность тиреотоксикоза, уровень тиреоидных гормонов и ТТГ, выявлено не было. При анализе гендерного состава группы статистически значимых отличий также не было обнаружено, но было отмечено отсутствие лиц мужского пола среди пациентов с генотипом AA.

Также в нашем исследовании была проанализирована частота различных сердечно-сосудистых проявлений тиреотоксикоза (табл. 5). В результате проведенного поиска наличия корреляции различных параметров, оценивающих работу сердечно-сосудистой системы, с полиморфизмом rs1805127 гена *KCNE1* в группе пациентов с тиреотоксикозом была выявлена статистически достоверная разница в уровне АД между генотипами (табл. 6). Систолическое АД было ниже у носителей аллеля G в гомозиготном состоянии по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю A в совокупности: 124,89 ± 15,14 *vs* 131,35 ± 15,32 мм рт. ст. (p = 0,012) (рисунок). Статистически значимая разница была и при сравнении уровня АД между всеми тремя генотипами (тест Краскела–Уоллиса, p = 0,025). Сравнение уровня диастолического АД между тремя генотипами этим способом не показало статистически достоверной

© "Клиническая и экспериментальная тиреоидология", 2015

Таблица 4. Клинико-лабораторные параметры пациентов с тиреотоксикозом с различным генотипом гена *KCNE1* (полиморфизм Ser38Gly)*

Параметры	Генотип AA ($n = 21$)	Генотип AG ($n = 61$)	Генотип GG ($n = 73$)	p
Возраст, лет	42,86 ± 9,85	41,16 ± 9,13	41,95 ± 9,30	0,589
Пол, м/ж	0/21 (100%)	12 (19,7%)/49 (80,3%)	9 (12,3%)/64 (87,7%)	0,069
Длительность тиреотоксикоза, мес	12 (6; 46,25)	12 (6; 20)	10 (6; 20)	0,378
ТТГ, мМЕ/л	0,017 (0,003; 0,043)	0,015 (0,009; 0,051)	0,013 (0,009; 0,059)	0,739
св.T_3, пмоль/л	9,5 (7,1; 38,2)	12,98 (8,91; 22,40)	16,29 (9,65; 24,20)	0,922
св.T_4, пмоль/л	33,1 (24,8; 41,7)	38,9 (25,1; 56,8)	52,6 (46,7; 56,8)	0,230

* Данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение или медиана (25-й и 75-й процентили).

Таблица 5. Частота встречаемости различных сердечно-сосудистых проявлений тиреотоксикоза: % от общего числа пациентов основной группы, у которых оценивался данный параметр

Проявления ТКМП	Частота в группе пациентов с тиреотоксикозом	
	%	Число пациентов, у которых оценивался данный параметр
Синусовая тахикардия	58,9	146
Наджелудочковая экстрасистолия	45,5	154
Фибрилляция предсердий	18,1	155
Вторичная АГ (систолическое АД ⩾ 140 мм рт. ст.)	31,1	148
ГЛЖ (ИММЛЖ ⩾ 95 г/м^2 у женщин, ⩾105 г/м^2 у мужчин)	28,3	152
Легочная гипертензия (рЛА ⩾35 мм рт. ст.)	37,8	127

Таблица 6. Уровень АД и ЧСС в зависимости от генотипа по полиморфизму Ser38Gly гена *KCNE1**

Параметры сердечно-сосудистой системы	AA	AG	GG	p
ЧСС, уд/мин	94,38 ± 22,67	93,96 ± 15,75	98,51 ± 21,38	0,723
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,89 ± 15,93	132,46 ± 15,88	124,89 ± 15,14	0,025
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,63 ± 9,68	77,66 ± 9,87	73,83 ± 9,23	0,120

* Данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 7. Частота развития вторичной АГ* на фоне тиреотоксикоза в зависимости от генотипа полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1*

Генотипы	Вторичная АГ, % (n)	Нормальный уровень АД, % (n)
AA, % (n)	31,6 (6)	68,4 (13)
AG, % (n)	40,7 (24)	59,3 (35)
GG, % (n)	22,9 (16)	77,1 (54)

$p = 0,093$; * критерии постановки диагноза вторичной АГ: систолическое АД >140 мм рт. ст.

разницы ($p = 0,120$). Дополнительно мы провели анализ сравнения среднего диастолического АД в группе пациентов с генотипом GG относительно носителей аллеля A (GG *vs* AG+AA) – 73,83 ± 9,23 *vs* 77,17 ± 9,51 мм рт. ст. ($p = 0,05$). То есть можно говорить о тенденции к более низкому уровню диастолического АД у лиц с генотипом GG. Однако средний уровень АД во всех группах не превышал нормальных значений.

Для уточнения наличия роли данного генотипа в развитии вторичной АГ при тиреотоксикозе была выполнена оценка количества пациентов с вторичной АГ, развившейся на фоне тиреотоксикоза. Их доля составила 31,6% для носителей аллеля A в гомозиготном состоянии, 40,7% для гетерозигот и 22,9% для лиц с генотипом GG (табл. 7). Складывается представление, что существует тенденция к более частому развитию вторичной АГ при тиреотоксикозе у носителей "дикого" генотипа AA, хотя значения p ($p = 0,093$) позволяют нам говорить лишь о тенденции. При сравнении генотипа GG с другими генотипами в совокупности (GG *vs* AG+AA, 22,9 *vs* 38,5%) эта разница становится статистически достоверной: $p = 0,041$.

Одной из основных задач нашего исследования было установить наличие или отсутствие ассоциации полиморфизма rs1805127 гена *KCNE1* с фибрилляцией предсердий. Незначительно выше частота фибрилляции предсердий оказалась у носителей генотипа GG: 21,9 *vs* 13,1% (AG) и 19% (AA) (табл. 8). При

Таблица 8. Распределение генотипов *KCNE1* (полиморфизм Ser39Gly) в основной группе в зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий

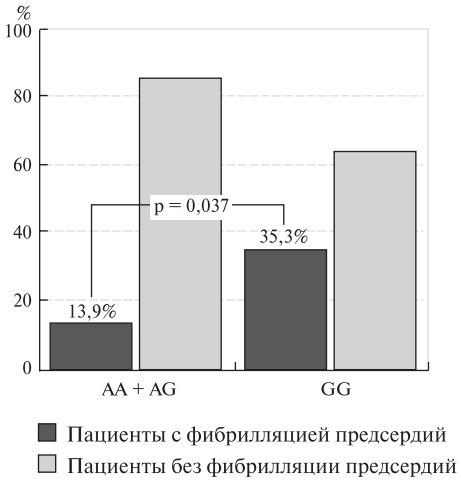
Генотип полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1*	Фибрилляция предсердий, % (*n*)	Нет фибрилляции предсердий, % (*n*)
AA	19 (4)	81 (17)
AG	13,1 (8)	86,9 (53)
GG	21,9 (16)	78,1 (57)

$p = 0,416$

Таблица 9. Частота развития фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза в зависимости от генотипа полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1* в разных возрастных группах

Генотип полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1*	Частота фибрилляции предсердий в возрасте <45 лет (*n* = 85), %	*p* AA *vs* AG *vs* GG и AA+AG *vs* GG (<45 лет)	Частота фибрилляции предсердий в возрасте ⩾45 лет (*n* = 70), %	*p* AA *vs* AG *vs* GG (⩾45 лет)
AA	20,0	$p = 0,698$	18,2	
AG	13,9	$p = 0,497$	12,0	$p = 0,105$
GG	10,3		35,3	

статистическом анализе данных эти различия оказались недостоверными: $p = 0,372$ при сравнении GG *vs* AA+AG и $p = 0,416$ при сравнении всех трех генотипов между собой. Известно, что возраст влияет на риск развития фибрилляции предсердий. Поэтому был выполнен анализ влияния генотипа на частоту развития фибрилляции предсердий в разных возрастных группах. В первую группу вошли пациенты моложе 45 лет, а во вторую – 45 лет и старше. В первой группе не было обнаружено статистически значимых корреляций (табл. 9). В старшей возрастной группе при сравнении всех трех генотипов между собой была выявлена тенденция к более частому развитию фибрилляции предсердий у носителей генотипа GG: 35,3 *vs* 12,0% (AG) и 18,2% (AA) ($p = 0,105$). Эти данные согласуются с результатами исследований, изучавших нетиреотоксическую фибрилляцию предсердий. В литературе имеются данные о том, что каждый аллель G увеличивает риск развития фибрилляции предсердий [24]. В наших данных обращает на себя внимание более высокая частота фибрилляции предсердий у пациентов с генотипом AA в сравнении с гетерозиготами. Этот факт может указывать на малую выборку лиц с " редким" генотипом AA. В связи с этим мы провели сравнение частоты фибрилляции предсердий между пациентами с генотипом GG и группой, объединяющей всех носителей аллеля A (AG и AA в совокупности). Оказалось, что фибрилляция предсердий достоверно чаще развивается у лиц с генотипом GG: 35,3% (GG) *vs* 13,9% (AG+AA) ($p = 0,037$) (рисунок).



Зависимость частоты развития фибрилляции предсердий от генотипа полиморфного локуса 38 (Ser/Gly) гена *KCNE1* в группе пациентов ⩾45 лет (*n* = 70): GG *vs* AA+AG.

Кроме фибрилляции предсердий мы оценили влияние полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1* на другие нарушения ритма, часто встречающиеся у больных с тиреотоксикозом: синусовую тахикардию, наджелудочковую экстрасистолию, а также зависимость ЧСС от генотипа. Статистически значимых различий между носителями различных генотипов по этим параметрам обнаружено не было (табл. 10).

Кроме того, была проведена оценка некоторых параметров ЭхоКГ: ТЗСЛЖ, толщина межпредсердной перегородки, диаметр левого предсердия (ДЛП), ИММЛЖ. При анализе результатов статистически значимых различий в зависимости от генотипа не было обнаружено. Результаты представлены в табл. 11.

После изучения параметров эхокардиографии в отдельности все пациенты были распределены по четырем группам в зависимости от характера ремоде-

© "Клиническая и экспериментальная тиреоидология", 2015

Таблица 10. Частота развития различных наджелудочковых нарушений ритма на фоне тиреотоксикоза в зависимости от генотипа полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1*

Генотип полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1*	Частота синусовой тахикардии, %	*p**	Частота наджелудочковой экстрасистолии, %	*p**	Частота всех наджелудочковых нарушений ритма, %	*p**
AA	62,5		42,9		77,8	
AG	56,1	$p = 0,851$	39,3	$p = 0,368$	73,3	$p = 0,930$
GG	60,3		51,4		74,0	

* AA *vs* AG *vs* GG.

Таблица 11. Частота встречаемости различных типов геометрии левого желудочка в зависимости от генотипа по полиморфизму Ser38Gly гена *KCNE1*

Генотип полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1*	Нормальная геометрия, %	Эксцентрическая гипертрофия, %	Концентрическое ремоделирование, %	Концентрическая гипертрофия, %
AA	67,2	19,7	8,2	4,9
AG	68,1	25,0	1,4	5,6
GG	68,6	22,2	3,9	5,2

GG *vs* AG+AA: $p = 0,435$.

Таблица 12. Эхокардиографические параметры у пациентов с различными генотипами по полиморфизму Ser38Gly гена *KCNE1*

Параметры ЭхоКГ	Генотип AA	Генотип AG	Генотип GG	*p*
ТЗСЛЖ, см	0,87 (0,81; 0,94) (19)	0,87 (0,80; 0,97) (58)	0,87 (0,80; 0,98) (64)	0,952
ТМЖП, см	0,88 (0,81; 0,95) (19)	0,87 (0,80; 0,97) (58)	0,86 (0,80; 0,96) (64)	0,745
ДЛЖ, см	4,98 ± 0,59 (19)	4,97 ± 0,44 (57)	4,93 ± 0,54 (70)	0,878
ИММЛЖ, г/м^2	97,21 ± 19,06 (20)	101,71 ± 26,23 (61)	100,68 ± 29,35 (70)	0,811
ДЛП, см	3,95 (3,62; 4,28) (19)	3,98 (3,61; 4,34) (61)	3,88 (3,61; 4,47) (70)	0,986
рЛА, мм рт. ст.	33,37 ± 8,91 (19)	31,62 ± 8,43 (52)	34,23 ± 9,62 (56)	0,35

Данные представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение или медиана (25-й и 75-й процентили). В скобках указано число проанализированных случаев, так как не у всех пациентов оценивались все параметры.

лирования миокарда согласно классификации A. Ganau [30]. Распределение частот встречаемости различных типов ремоделирования миокарда оказалось сходным во всех трех группах (табл. 11).

Одним из достаточно часто встречающихся изменений сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе является легочная гипертензия. В нашем исследовании значимой разницы по уровню рЛА среди носителей разных генотипов выявлено не было (табл. 12). Была проанализирована также частота встречаемости случаев легочной гипертензии, она составила 37,8% по данным обследования 127 пациентов (у 28 человек уровень рЛА не был измерен). Критерий постановки диагноза легочной гипертензии – рЛА ⩾35 мм рт. ст. При сравнении частоты развития легочной гипертензии у групп пациентов с разными генотипами статистически достоверной разницы также не было обнаружено: $p = 0,396$. Частота случаев развития легочной гипертензии в группах с генотипами AA, AG и GG – 42,1, 30,8 и 42,9% соответственно.

Заключение

По результатам проведенного исследования выявлена ассоциация полиморфизма rs1805127 гена *KCNE1* с фибрилляцией предсердий в старшей возрастной группе пациентов (45 лет и старше). Однако эта связь менее значима, чем в эутиреоидной популяции, так как, по данным литературы, ассоциация фибрилляции предсердий с полиморфизмом Ser38Gly гена *KCNE1* у людей без патологии щитовидной железы не зависит от возраста и коррелирует с числом аллеля "предрасположенности" G [24, 26, 27]. Отсутствие зависимости частоты фибрилляции предсердий от изучаемого полиморфизма среди пациентов моложе 45 лет доказывает, что его влияние незначительно по сравнению с "классическими", подтвержденными ранее во многих исследованиях факторами риска.

При анализе ассоциации изучаемого полиморфизма Ser38Gly гена *KCNE1* со степенью тяжести и типом ремоделирования миокарда не было обнаружено ни достоверных отличий в зависимости от ге-

нотипа, ни тенденций к ним. При этом у лиц с эутиреоидным статусом, по данным литературы, была обнаружена связь полиморфизма Ser38Gly с размером левого предсердия и конечным диастолическим размером левого желудочка [26].

Ранее нами были изучены влияния на развитие и течение ТКМП других полиморфизмов, ассоциированных с нетиреотоксической фибрилляцией предсердий, – Gly389Arg и Ser49Gly в гене β_1-адренорецепторов, а также полиморфизма в гене дейодиназы 2-го типа Thr92Ala [6–9]. Результаты этих исследований не позволяют сделать вывод о наличии ключевой роли генетических факторов в формировании ТКМП. Тем не менее, учитывая результаты настоящего исследования, о полном отсутствии связи с генетическими детерминантами при тиреотоксикозе говорить нельзя.

Для окончательного решения вопроса о целесообразности генетического обследования лиц с тиреотоксикозом и болезнью Грейвса на практике необходимо продолжать поиск и изучение новых возможных генетических предикторов тяжелого течения ТКМП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках реализации Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации “Фундаментальные научные исследования” (прикладные научные исследования или экспериментальные разработки) по теме “Генетические факторы, оказывающие влияние на развитие и течение тиреотоксической кардиомиопатии у пациентов с болезнью Грейвса”.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о вкладе каждого автора

Савицкая Д.А. – анализ научной литературы по теме исследования, сбор, систематизация и обработка материала, в том числе генотипирование, оценка и анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Бабенко А.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор материала (подбор когорты пациентов), окончательная оценка полученных данных, написание и редактирование текста рукописи.

Костарева А.А. – концепция и дизайн исследования, помощь в проведении генотипирования.

Гринева Е.Н. – концепция и дизайн исследования.

Список литературы

1. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675-1678. doi: 10.1001/archinte.164.15.1675.
2. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000;21(4):327-333. doi: 10.1053/euhj.1999.1956.
4. Rienstra M, Van Tintelen JP, Vermond RA, et al. Genetics of atrial fibrillation and standstill. 2013:605-627. doi: 10.1007/978-1-4471-4881-4_35.
3. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart*. 2000;84(4):455-460.
5. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(8):431-443. doi: 10.1038/nrendo.2010.105.
6. Бабенко А.Ю., Костарева А.А., Гринева Е.Н., и др. Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена β1-адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – №2 – С.22-31. [Babenko AY, Kostareva AA, Grineva EN, et al. The contribution of the common single-nucleotide polymorphisms of β1-adrenoreceptor gene to cardiovascular alteration in patients with thyrotoxicosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(2):22-31. (In Russ).] doi: 10.14341/cet201410222-31.
7. Babenko AY, Grineva EN, Savitskaja DA, et al. Polymorphisms of β1-adrenoreceptor gene and cardiovascular complications in patients with thyrotoxicosis. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-7. doi: 10.1155/2014/402897.
8. Grineva E, Babenko A, Vahrameeva N, et al. Type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism impact on clinical course and myocardial remodeling in patients with Graves' disease. *Cell Cycle*. 2009;8(16): 2565-2569.
9. Babenko AY, Popkova DA, Freylihman OA, et al. Thr92Ala polymorphism of human type 2 deiodinase gene (HD2) affects the development of Graves' disease, treatment efficiency, and rate of remission. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1-5. doi: 10.1155/2012/340542.
10. Lai LP, Deng CL, Moss AJ, et al. Polymorphism of the gene encoding a human minimal potassium ion channel (MINK). *Gene*. 1994;151(1-2):339-340.
11. Li Y, Um SY, McDonald TV. Voltage-gated potassium channels: Regulation by accessory subunits. *Neuroscientist*. 2006;12(3): 199-210. doi: 10.1177/1073858406287717.
12. Hedley PL, Haundrup O, Andersen PS, et al. The KCNE genes in hypertrophic cardiomyopathy: A candidate gene study. *J Negat Results Biomed*. 2011;10(1):12. doi: 10.1186/1477-5751-10-12.
13. Lundquist A, Manderfield L, Vanoye C, et al. Expression of multiple KCNE genes in human heart may enable variable modulation of. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38(2):277-287. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.11.012.
14. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al. Coassembly of K(V) LQT1 and MINK (ISK) proteins to form cardiac I(KS) potassium channel. *Nature*. 1996;384(6604):80-83. doi: 10.1038/384080a0.
15. Кодиров С.А., Журавлев В.Л., Сафонова Т.А., и др. Суперсемейство потенциал-зависимых К-каналов: структура,

© “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

функции и патология. // Цитология. – 2010. – Т. 52. – №9 – С. 697-714. [Kodirov SA, Zhuravlev VL, Safonova TA, et al. Superfamily of voltage dependent K+ channels: structure, functions and pathology. *Tsitologiya*. 2010;52(9):697-714. (In Russ.)]

16. Olesen MS, Bentzen BH, Nielsen JB, et al. Mutations in the potassium channel subunit *KCNE1* are associated with early-onset familial atrial fibrillation. *BMC Med Genet.* 2012;13(1):24. doi: 10.1186/1471-2350-13-24.
17. Ehrlich JR, Zicha S, Coutu P, et al. Atrial fibrillation-associated MINK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):520-528. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.03.007.
18. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):447-452. doi: 10.1089/105072502760143809.
19. Sakaguchi Y, Cui G, Sen L. Acute effects of thyroid hormone on inward rectifier potassium channel currents in guinea pig ventricular myocytes. *Endocrinology.* 1996;137(11):4744-4751. doi: 10.1210/endo.137.11.8895342.
20. Mansen A, Tiselius C, Sand P, et al. Thyroid hormone receptor alpha can control action potential duration in mouse ventricular myocytes through the *KCNE1* ion channel subunit. *Acta Physiol (Oxf).* 2010;198(2):133-142. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02052.x.
21. Temple J, Frias P, Rottman J, et al. Atrial fibrillation in *KCNE1*-null mice. *Circ Res.* 2005;97(1):62-69. doi: 10.1161/01.res.0000173047.42236.88.
22. Lai LP, Su MJ, Lin JL, et al. Changes in the mRNA levels of delayed rectifier potassium channels in human atrial fibrillation. *Cardiology.* 1999;92(4):248-255. doi: 6982.
23. Gaborit N, Steenman M, Lamirault G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(4):471-481. doi: 10.1161/circulationaha.104.506857.
24. Lai LP, Su MJ, Yeh HM, et al. Association of the human MINK gene 38g allele with atrial fibrillation: Evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2002;144(3):485-490.
25. Prystupa A, Dzida G, Myslinski W, et al. MINK gene polymorphism in the pathogenesis of lone atrial fibrillation. *Kardiol Pol.* 2006;64(11):1205-1211; discussion 1212-1203.
26. Yao J, Ma YT, Xie X, et al. Association of *KCNE1* genetic polymorphisms with atrial fibrillation in a Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(11):1343-1346. doi: 10.1089/gtmb.2012.0149.
27. Fatini C, Sticchi E, Genuardi M, et al. Analysis of MINK and ENOS genes as candidate loci for predisposition to non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1712-1718. doi: 10.1093/eurheartj/ehl087.
28. Gloss B, Trost S, Bluhm W, et al. Cardiac ion channel expression and contractile function in mice with deletion of thyroid hormone receptor alpha or beta. *Endocrinology.* 2001;142(2):544-550. doi: 10.1210/endo.142.2.7935.
29. Mann SA, Otway R, Guo G, et al. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):1017-1025. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.039.
30. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-1558.
31. 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): 1440-1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
32. Liang C, Li X, Xu Y, et al. *KCNE1* rs1805127 polymorphism increases the risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 10 studies. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e68690. doi: 10.1371/journal.pone.0068690.

Савицкая Дарья Александровна – ординатор 1-го года по специальности "эндокринология" ФГБУ "СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова", Санкт-Петербург, Россия. **Бабенко Алина Юрьевна** – д.м.н., заведующая НИЛ диабетологии института эндокринологии ФГБУ "СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова", доцент кафедры внутренних болезней ФГБУ "СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова", доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова" Минздрава РоссииСанкт-Петербург, Россия, . **Костарева Анна Александровна** – к.м.н., директор института молекулярной биологии и генетики ФГБУ "СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова", Санкт-Петербург, Россия. **Гринева Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, директор института эндокринологии ФГБУ "СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова", главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу, Санкт-Петербург, Россия.

Для корреспонденции: Бабенко Алина Юрьевна – 194156 Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, институт эндокринологии ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Тел.: +7-812-702-55-95. E-mail: alina_babenko@mail.ru