

На правах рукописи

БАДЫКОВА Елена Альбертовна

**АНАЛИЗ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
СОБЫТИЙ И ГЕНОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
ПРИ СИНДРОМЕ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Науфаль Шамилевич

Официальные оппоненты:

Тарасов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий отделением.

Чапурных Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий отделением.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Защита состоится «12» мая 2020 года в 12.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень разработанности темы. Синусовый узел (СУ) является естественным кардиостимулятором сердца (Choudhury M. et al., 2015). Расположенный в правом предсердии, он автоматически производит циклическую электрическую активность, чтобы инициировать каждое сердцебиение при нормальном синусовом ритме. Дисфункция СУ, также известная как «синдром слабости синусового узла» (СССУ), может проявляться патологической брадикардией и асистолическими паузами (Голицын С.П. и др., 2014). Имплантация электрокардиостимуляторов (ЭКС) является единственным эффективным методом лечения (Бокерия Л.А. и др., 2017). Несмотря на то, что на долю СССУ приходится больше половины имплантаций всех ЭКС, изучению влияния синдрома на риск сердечно-сосудистых исходов и смертности уделяется мало внимания. Существующие данные по этому вопросу ограничены рядом клинических и рандомизированных исследований (Andersen H.R. et al., 1997). В целом, эти работы показывают, что смертность у пациентов с СССУ может быть существенной и объясняться наличием других сопутствующих заболеваний. В большинстве из этих исследований напрямую не сравнивались результаты у пациентов с СССУ с пациентами без него и, таким образом, ассоциация возникновения патологии с общей выживаемостью и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения в целом, независимо от других факторов риска, остается неясной.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным видом аритмий. Согласно знаменитого 38-летнего Фремингемского исследования ФП чаще встречается у лиц старше 60 лет и составляет 6–8%, а у людей старше 70–79 лет наблюдается более чем у 11% людей (Thiyagarajah A. et al., 2018). По данным D.B. Shaw (1980) у пациентов с СССУ без имплантированного кардиостимулятора частота встречаемости ФП достигает 50%. В настоящее время наблюдается рост количества имплантаций ЭКС и заболеваемости ФП, однако, выбор режима стимуляции, предотвращающего развитие тахиаритмии, остается предметом дискуссий.

За последние 20 лет получены значимые результаты для понимания молекулярных основ многих патологий, что связано с развитием международной программы «Геном человека» (Бочков Н.П., 2001). Новые данные позволяют улучшить перспективы выявления генов предрасположенности к различным заболеваниям (Баранов В.С. и др., 2000). Наиболее изученными генами, полиморфизмы которых связывают с развитием CCCУ, являются ген тяжелых цепей миозина (MYH6), ген альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5 (SCN5A), ген нуклеотид-зависимых калиевых каналов (HCN4), ген коннексина-40 (Cx40), а также ген альфа-2В-адренорецептора (ADRA2B) и ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. и др., 2013; Чернова А.А., 2013, 2016).

Таким образом, существует необходимость изучения клинических особенностей CCCУ, долгосрочного анализа неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек, риска развития ФП в зависимости от режима кардиостимуляции, а также генетических предикторов синдрома.

Цель исследования. Улучшить диагностику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и изучить генетические особенности синдрома слабости синусового узла.

Задачи исследования:

1. Провести анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором.
2. Разработать предикторную математическую модель оценки развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с синдромом слабости синусового узла в зависимости от варианта синдрома.
3. Изучить влияние режима стимуляции на развитие фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла.
4. Оценить частоту полиморфных вариантов генов-кандидатов CHRM2 rs2350782, SYT10 rs7980799, MYH6 rs365990, FNDC3B rs9647379, MIR146A rs2910164, MIR196A2 rs11614913 при синдроме слабости синусового узла.

Научная новизна исследования:

1. На большом количестве пациентов с синдромом слабости синусового узла в течение длительного периода времени изучены неблагоприятные сердечно-сосудистые события в зависимости от варианта СССУ.

2. Выполнено математическое моделирование выживаемости пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным ЭКС. Создана модель выживаемости на основании факторов риска, вариантов синдрома и типов ЭКС.

3. Изучено влияние режимов стимуляции на риск возникновения фибрилляции предсердий, а также ее влияние на неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

4. Оценены генетические особенности пациентов с синдромом слабости синусового узла в сравнении с пациентами контрольной группой.

Практическая значимость работы. Были исследованы генетические маркеры СССУ в сравнении с контрольной группой, что позволит выделить гены, актуальные для СССУ, и разработать рекомендации по раннему выявлению синдрома. Также были изучены неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СССУ после имплантации ЭКС.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В структуре регистра пациентов с СССУ (n=610) встречались синусовая брадикардия (64%), СА блокада III степени и отказ СУ (20%), СА блокада II степени (13%) и синдром «тахи-бради» (3%).

2. При долгосрочном наблюдении после имплантации ЭКС ($39,7 \pm 0,8$ мес.) наиболее неблагоприятной в отношении смертности была группа с отказом СУ+СА блокада III степени (16,9%, $p=0,048$), а частота госпитализаций, инфарктов миокарда и инсультов не различалась ($p>0,05$).

3. У пациентов с СССУ после имплантации ЭКС, у которых преобладал синусовый ритм частота смертельных исходов ($p=0,228$), инфарктов миокарда ($p=0,328$), инсультов ($p=0,117$) и госпитализаций ($p=0,703$) не отличалась по сравнению с ритмом ЭКС.

4. У больных с CCCY с имплантированным ЭКС СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск смертности в 2,7 раза (ДИ 1,56-4,67, $p=0,05$).

5. ЭКС в режиме VVI показали тенденцию к увеличению риска развития фибрилляции предсердий (21%) по сравнению с двухкамерной DDD (15,5%) и предсердной AAI (12,7%) стимуляциями ($p>0,05$). Наличие фибрилляции предсердий в анамнезе и ее развитие после имплантации ЭКС увеличивало смертность больных с CCCY ($p<0,001$).

6. У женщин с CCCY выявлены генетические ассоциации генотипа G/G гена фибронектина FNDC3B rs9647379 ($OR=0,49$ 95%CI 0,26-0,95) и у мужчин – генотипа T/C гена мускаринового рецептора типа 2 CHRM2 ($OR=0,49$ 95%CI 0,26-0,95).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины.

Апробация работы проведена 24 мая 2019 года на заседании Проблемной комиссии «Кардиология», кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры госпитальной терапии №1 ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России. Материалы диссертации доложены на Московском Конгрессе Кардиологов (Москва, 2017); 24-й Ежегодной конференции кардиологов (Барселона, Испания, 2018); I Российско-Китайском Конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); 10-й Ежегодной научной сессии Корейского общества сердечного ритма (Сеул, Южная Корея, 2018); EHRA (Лиссабон, Португалия, 2019); Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» (Астрахань, 2019); VIII Съезде аритмологов (Томск, 2019).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовала во всех этапах диссертационного исследования: в планировании научно-квалификационной работы, изучении научной литературы по изучаемой патологии, сборе материала,

необходимого для анализа данных, получении результатов, написании самой диссертации, а также статей и тезисов по теме диссертации. Автором лично проведен анализ 610 историй болезней. Обработка полученной информации и математическое моделирование были сделаны совместно с сотрудниками кафедры математических методов в экономике Института экономики, финансов и бизнеса Башкирского государственного университета.

Внедрение результатов в практику. Данные, полученные из диссертационного исследования используются в учебно-методической работе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Разработанную математическую модель планируется использовать в кардиологических отделениях медицинских организаций г. Уфы.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности – 14.01.05 – кардиология. Выполнена работа в соответствии со следующими пунктами паспорта специальности ВАК: 7, 11, 14.

Публикации по теме диссертации. Основные результаты исследования и положения диссертации изложены в 14 публикациях, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 8 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, заключения, списка условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 173 источников, в том числе 59 отечественных и 114 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. За время проведения диссертационного исследования было изучено 610 историй болезни больных с СССУ и имплантированным ЭКС на основе их данных создан регистр. Имплантация ЭКС производилась в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Республиканского Кардиологического

Центра г. Уфа. Конечными точками были выбраны следующие события: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, смерть и госпитализация (связанная и не связанная с поражением сердечно-сосудистой системы), которые отслеживались с помощью системы медицинской статистики «Промед», телефонных контактов, а также во время контрольных осмотров в консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ РКЦ.

Анализ полиморфных вариантов предварительно отобранных генов проведён у 284 пациентов с СССУ и у 243 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистический анализ был проведён с помощью программы “Statistica 10.0”. Данные представлены в виде средних значений (M) и ошибки средней квадратичной (m). В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался непараметрический тест Манна-Уитни, статистическое различие t признавалось при уровне значимости $p < 0,05$. Математическое моделирование выживаемости анализируемых пациентов было проведено с помощью регрессионного уравнения анализа выживаемости, который позволяет выделить влияние имеющихся факторов на функцию выживаемости, был построен график функций выживаемости, оцененный при помощи метода Каплана-Майера. Для определения предикторов, сказывающихся на различиях в функциях выживаемости больных, были проведены тесты Гехана-Вилкоксона, Пето и Пето-Вилкоксона, лограновый тест и тест Кокса-Мантеля.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Исследование было одно-центровым, проспективным нерандомизированным с длительностью наблюдения от одного года до шести лет.

Научное исследование состояло из 5 этапов:

1. Скрининг больных и распределение пациентов регистра в зависимости от варианта СССУ.
2. Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от варианта СССУ и преобладающего ритма после имплантации ЭКС.
3. Математическое моделирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС.

4. Исследование влияния режима стимуляции на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с СССУ, влияния ФП на неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

5. Поиск генетических маркеров риска развития СССУ.

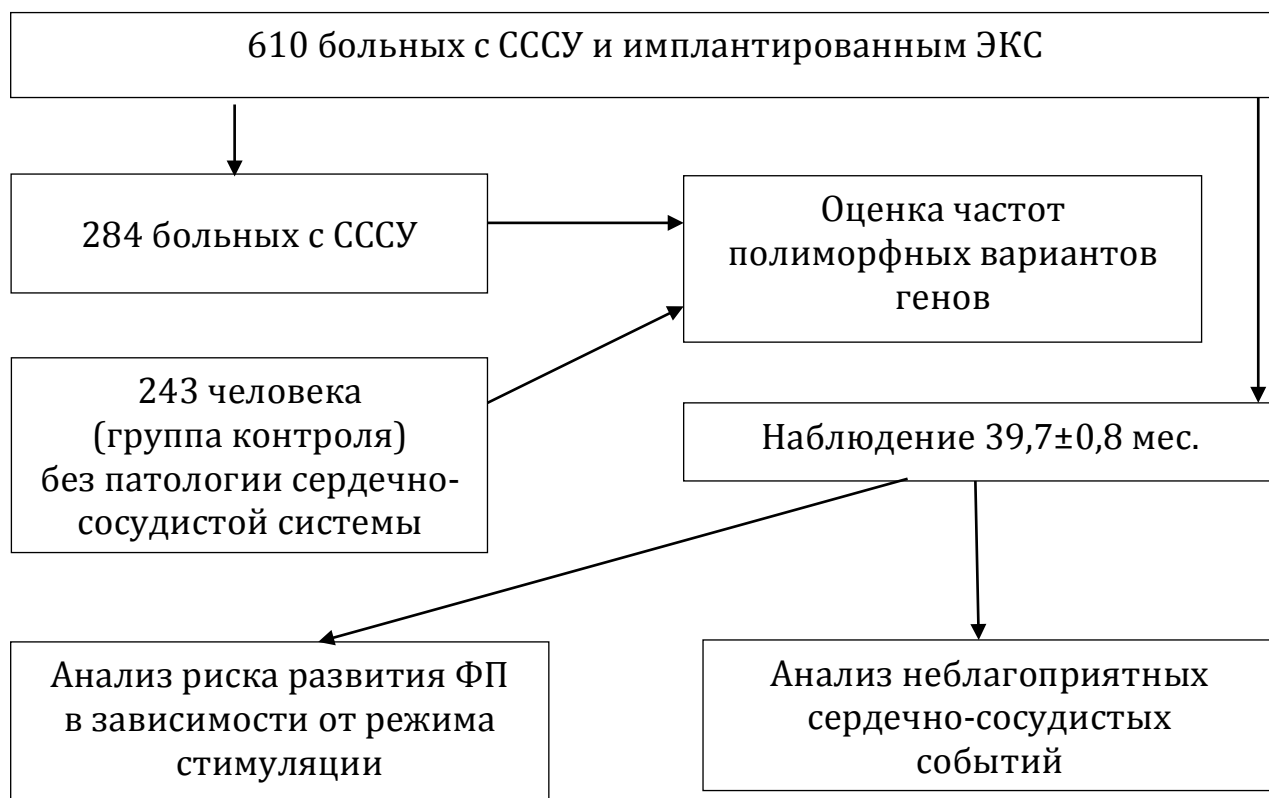


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Собственные результаты. За период с 2011 по 2017 года были исследованы и вошли в регистр 610 пациентов с СССУ (272 женщины и 348 мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст $69,20 \pm 0,48$ лет), которым был имплантирован ЭКС в соответствии с действующими рекомендациями ВНОА. Время наблюдения составило более 3-х лет ($39,7 \pm 0,8$ мес.).

Распределение вариантов СССУ среди исследованных 610 пациентов представлено на рисунке 2.

В подавляющем числе случаев ($n=507$, 83,1%) установленный ЭКС навязывал ритм сокращений, в 16,1% ($n=98$) преобладал собственный синусовый ритм и у 5 пациентов (0,82%) во время госпитализации отмечался срыв ритма сердца в виде ФП (таблица 1).

Таким образом, в структуре пациентов с СССУ (n=610) преобладала синусовая брадикардия (64%), доля пациентов с СА блокадой III степени и отказом СУ была 20%, с СА блокадой II степени – 13% и пациенты с синдром «тахи-бради» составляли 3%.

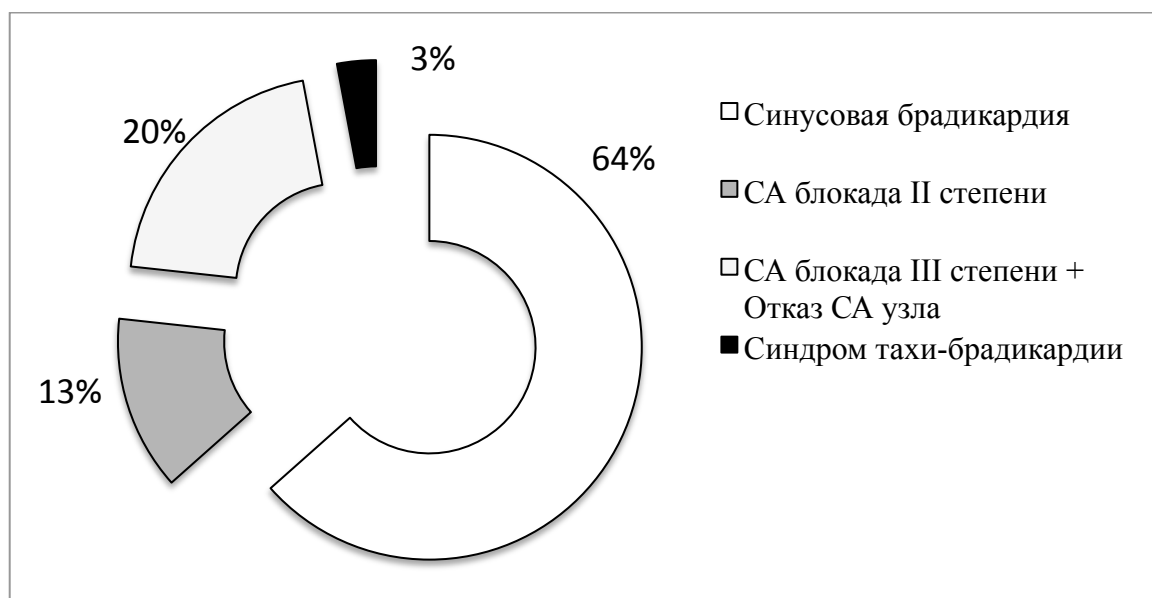


Рисунок 2 – Распределение вариантов СССУ среди исследуемых пациентов

Таблица 1 – Преобладающий ритм у пациентов с синдром слабости синусового узла с имплантированным ЭКС

Ритм после установки ЭКС	Значение
Синусовый ритм, n (%)	98 (16,1)
Ритм электрокардиостимулятора, n (%)	507 (83,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (0,8)

Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с синдромом слабости синусового узла и создание модели выживаемости. Были проанализированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события после имплантации ЭКС в зависимости от варианта СССУ (таблица 2).

Больные с синусовой брадикардией имеют лучший прогноз. Смертность при данном варианте синдрома не отличается от смертности в «здоровой» популяции (Снежицкий В.А. и др., 2013). В нашем исследовании также были получены данные о том, что синусовая брадикардия является относительно благоприятным вариантом СССУ. Синдром «тахи-бради» является достаточно неблагоприятным

вариантом СССУ, у пациентов этой группы был повышен риск инсультов и составил 5,5%. В свою очередь, частота ИМ в данной группе составила 11,1%. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составила 38,9%, что на 10–20% больше, чем в других группах.

Таблица 2 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС в зависимости от варианта синдрома слабости синусового узла, результаты теста Кохрена (p-уровень) и Краскелла-Уолиса

События	Синусовая брадикардия	СА блокада II степени	Отказ СУ + СА блокада III степени	Синдром тахи-бради	Достоверность различий (p)
n (в % от всех)	387 (63,4)	81 (13,3)	124 (20,3)	18 (3,0)	
Наблюдение, мес.	40,9±1,0	31,2±2,3	34±2,4	41,7±4,4	p=0,095
Госпитализация, n (%),	220 (56,8)	39 (48,1)	58 (46,7)	12 (66,7)	p=0,792
СС, n (%)	105 (27,1)	18 (22,2)	35 (28,2)	7 (38,9)	p=0,738
Не СС, n (%)	115 (29,7)	21 (25,9)	23 (18,5)	5 (27,8)	p=0,821
ИМ, n (%)	10 (2,6)	2 (2,4)	3 (2,4)	2 (11,1)	p=0,238
Инсульты, n (%)	13 (3,4)	2 (2,4)	4 (3,2)	1 (5,5)	p=0,458
Смерти, n (%)	44 (11,4)	13 (16,0)	21 (16,9)	1 (5,5)	p=0,048*

Это может быть связано с тем, что синдром тахи-бради является сильным предиктором риска развития ФП, которая, как известно, приводит к прогрессированию ХСН, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличению общей смертности (Nielsen, J.C. et al., 2016). По данным Л.А. Бокерии (2017) у больных с синдромом тахи-бради наблюдается рост случаев ФП с частотой 5–17% в год, а значит и риск тромбоэмболических осложнений; на долю данного варианта СССУ приходится от 30 до 50% всех случаев смерти пациентов с патологией СУ. СА блокада III степени и отказ СУ показали себя самыми неблагоприятными вариантами СССУ в отношении смертности (16,9%). Это может быть связано с тем, что возникновение пауз появляется при поражении значительной части проводящей системы.

Таким образом, варианты СССУ СА блокада III степени и отказ СУ достоверно влияли на риск смертельных исходов. На риск возникновения ИМ, инсультов, а также повторных госпитализаций разные варианты СССУ достоверно не влияли.

Затем анализ сердечно-сосудистых точек был проведен в зависимости от преобладания ритма сердца после имплантации ЭКС (таблица 3).

**Таблица 3 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС
в зависимости от преобладающего ритма сердца**

События	Ритм ЭКС	Синусовый	p (χ^2 -квадрат)
n (в% от всех)	481 (84,2)	90 (15,8)	
Время наблюдения, мес.	40,7 $\pm$ 0,8	34,6 $\pm$ 2,0	p=0,321
Госпитализация, n (%):	246 (51,1)	48 (53,3)	0,703
СС, n (%)	125 (26,0)	22 (24,4)	0,404
не СС, n (%)	121 (25,2)	26 (28,9)	0,895
ИМ, n (%)	14 (2,9)	1 (1,1)	0,328
Инсульты, n (%)	12 (2,5)	5 (5,6)	0,117
Смерти, n (%)	65 (13,5)	8 (8,9)	0,228

У 39 пациентов пароксизмальная форма ФП перешла в постоянную форму, они были удалены из последующего анализа. По данным χ^2 -анализа поправкой Йетса частота смертельных исходов (p=0,228), ИМ (p=0,328), инсультов (p=0,117), госпитализаций (p=0,703) между группами с синусовым ритмом и с ритмом ЭКС достоверно не отличалась.

Модель выживаемости для больных с синдромом слабости синусового узла (в 4-летнем периоде). Исходными данными являлись обследования 610 пациентов с установленным синдромом СССУ. Для анализа выживаемости рассматривались данные по пациентам, наблюдение за которыми составляло более 4-х лет (48 месяцев). После обработки имеющихся данных осталось 226 пациентов с СССУ. На рисунке 3 изображены функции выживаемости больных при различных вариантах СССУ в период до 4-х лет. С учетом полученных данных были построены модели пропорциональных рисков Кокса по оценке влияния различных вариантов СССУ на выживаемость в период до 4 лет после установки пейсмекера, при включении кон-

трольных переменных возраст и наличие ИМ в анамнезе. При математическом моделировании на основании факторов риска наличие ИМ в анамнезе, возраст, наличие СД, режим стимуляции ААI, тип СССУ 3 – СА блокада III степени и отказ СУ, получено следующее уравнение регрессии Кокса (1):

$$\lambda_i(t | x_i) = \lambda_0(t) e^{0,063 * \text{Возраст} + 1,19 * \text{СД} + 1,07 * \text{ИМ} + 0,99 * \text{Тип СССУ} - 0,81 * \text{Режим Стимуляции А.}} \quad (1)$$

Таким образом, на основании перестроенной модели выживаемости получили следующие результаты: СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск наступления смерти в 2,7 раза (ДИ 1,56-4,67, $p < 0,05$).

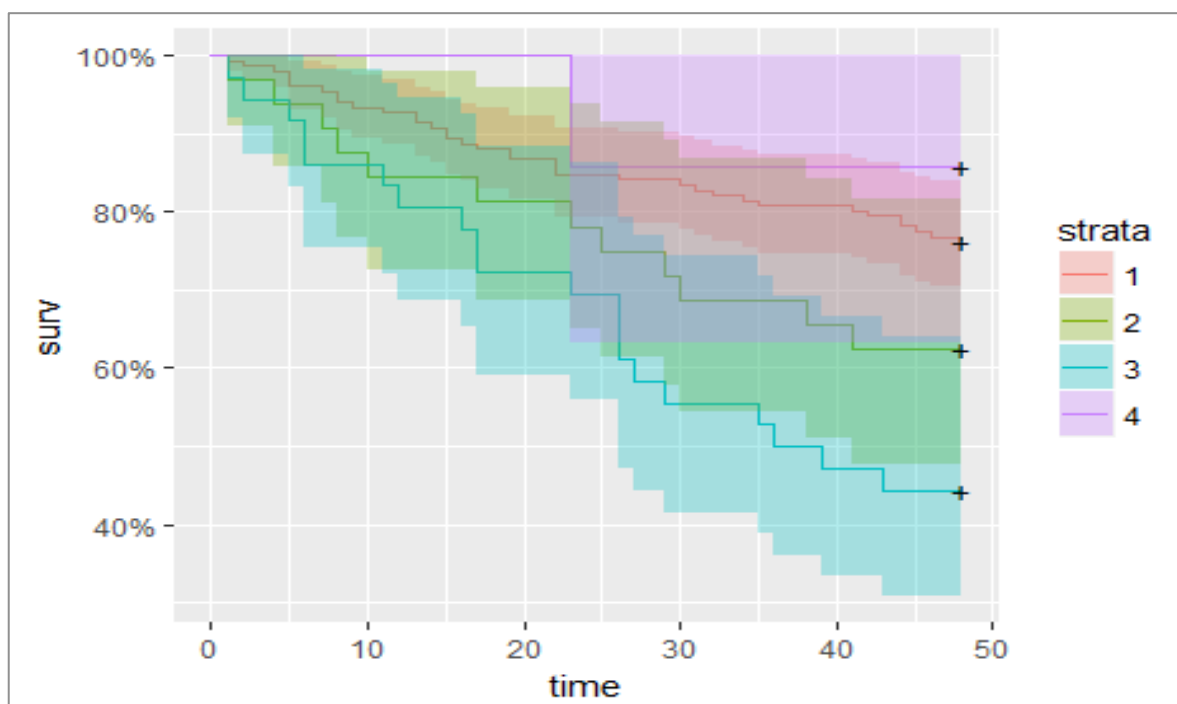


Рисунок 3 – График выживаемости Каплана-Майера в период до 4-х лет в зависимости от варианта СССУ

(1 – синусовая брадикардия, 2 – СА блокада II степени, 3 – СА блокада III степени и отказ СУ, 4 – синдром тахи-бради)

Анализ влияния режима стимуляции на развитие ФП у больных с СССУ.

В изученном регистре были выделены пациенты с СССУ, у которых на момент имплантации в анамнезе не отмечались пароксизмы ФП ($n=344$). После имплантации ЭКС за время наблюдения ($34,0 \pm 2,4$ мес.) ФП развилась у 55 пациентов. ФП возникла у 15,5% пациентов с двухкамерной стимуляцией, у 21% пациентов с однокammerной желудочковой стимуляцией, у 12,7% пациентов с ААI сти-

муляцией. Для проверки выводов были проведены тесты Кохрана и Краскелла-Уоллиса, которые не подтвердили значимых различий в половом распределении, наличии фибрилляции предсердий и в возрасте пациентов, разделенных по группам в соответствии с режимом стимуляции.

Анализ влияния ФП на появление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с СССУ и имплантированным ЭКС. Затем были проанализированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события после имплантации ЭКС в зависимости от наличия или отсутствия ФП (таблица 4). Частота сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых госпитализаций была сравнима в обеих группах ($p=0,220$), но в группе пациентов с ФП в анамнезе отмечена большая частота сердечно-сосудистых госпитализаций ($p<0,001$). Частота ИМ, инсультов достоверно не отличалась в сравниваемых группах, однако смертельные исходы значительно преобладали в группе пациентов с ФП ($p<0,001$). В исследовании **MOST** увеличение правожелудочковой стимуляции на 1% приводило к увеличению риска развития ФП на 1% и увеличению госпитализации по поводу ХСН на 5,4% (Kusumoto F.M. et al., 2018). Исследование **СТОПР** также подтвердило указанную тенденцию (Kato, Y, 2017). Anderson et al. (1997) показали, что наличие ФП увеличивает риск смерти у женщин в 2,15 раз, у мужчин – в 1,76 раз. Наши данные также показали достоверное увеличение риска смертности в группе пациентов с наличием тахиаритмии. ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и является причиной каждого 5-го инсульта. Кардиоэмболические инсульты чаще приводят к смертельному исходу и инвалидности (Сазонова Ю.С. и др., 2017). В нашем исследовании также имелась тенденция к увеличению частоты инсультов в группе ФП.

На следующем этапе были проанализированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события в изучаемых группах пациентов, у которых ФП развилась в процессе наблюдения в сравнении с теми, у которых ФП не развилась (таблица 4). Частота всех госпитализаций была выше в группе у пациентов с ФП ($p=0,007$) преимущественно за счёт сердечно-сосудистых госпитализаций ($p<0,001$).

Таблица 4 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

События	ФП в анамнезе (n=266)	Без ФП в анамнезе (n=344)	р (χ-квadrat)	ФП, возникшая за время наблюдения (n=55)	ФП не возникшая за время наблюдения (n=289)	Р (χ-квadrat)	ФП в анамнезе + возникшая при наблюдении (n=321)	ФП отсутствовала (n=289)	Р (χ-квadrat)
Наблюдение, мес.	39,1	38,7		38,8	38,7		39,7	38,7	
Госпитализация, n (%):	136 (51,1)	193 (56,1)	0,220	40 (72,7)	153 (52,9)	0,007	176 (54,8)	153 (52,9)	0,553
СС, n (%)	93 (35,0)	87 (25,3)	0,583	26 (47,3)	61 (21,1)	<0,001	119 (37,1)	61 (21,1)	<0,001
не СС, n (%)	43 (16,1)	106 (30,8)	<0,001	14 (25,4)	92 (31,8)	0,348	57 (17,8)	92 (31,8)	<0,001
ИМ, n (%)	8 (3,0)	9 (2,6)	0,759	4 (7,3)	5 (1,7)	0,019	12 (3,7)	5 (1,7)	0,133
Инсульты, n (%)	11 (4,1)	9 (2,6)	0,297	3 (5,5)	6 (2,1)	0,151	14 (4,4)	6 (2,1)	0,112
Смерти, n (%)	65 (24,4)	14 (4,1)	0,001	7 (12,7)	7 (2,4)	<0,001	72 (22,4)	7 (2,4)	<0,001

Частота ИМ, инсультов, а также смертельные исходы достоверно преобладали в первой группе. Затем все 610 пациентов были разделены на 2 группы: группа пациентов с ФП в анамнезе и с возникшей за время наблюдения и группу пациентов ($n=321$), у которых ФП отсутствовала ($n=289$). Результаты анализа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов данных групп представлены в таблице 4. Частота всех госпитализаций не различалась ($p=0,553$), однако в группе с ФП было больше сердечно-сосудистых госпитализаций ($p<0,001$), а в группе без ФП – не сердечно-сосудистых ($p<0,001$). Имелась тенденция к увеличению ИМ и инсультов в группе ФП ($p>0,05$), а частота смертельных исходов достоверно преобладала ($p<0,001$).

Таким образом, тесты Кохрана и Краскелла-Уоллиса не подтвердили значимых различий в половом распределении, наличии фибрилляции предсердий и в возрасте пациентов, разделенных по группам в соответствии с режимом стимуляции. ФП достоверно увеличивала развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с CCCУ в отдаленном периоде после имплантации ЭКС.

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием синдрома слабости синусового узла. Следующим этапом стал поиск генов-кандидатов, ассоциированных с синдромом, среди пациентов с CCCУ в сравнении с группой контроля. Можно предположить, что при полиморфизме различных генов, определенная их комбинация играет важную роль в возникновении идиопатического CCCУ в относительно позднем возрасте. В настоящее время в мире проведено достаточное количество полногеномных исследований (genome-wide association studies (GWAS)), в которых были идентифицированы одонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphisms (SNPs)), ассоциированные с чувствительностью к фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков, ЧСС и электрокардиографическими индексами сердечной проводимости и реполяризации (Чернова А.А. и др., 2016).

Для проведения анализа ассоциации генов-кандидатов с развитием CCCУ были отобраны 5 полиморфных локусов: CHRM2 rs2350782, SYT10 rs7980799, MYH6 rs365990, FNDC3B rs9647379, MIR146A rs2910164, MIR196A2

rs11614913. Были исследованы 284 больных с CCCУ и 243 индивида без сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ ассоциации риска развития CCCУ был проведен в зависимости от пола с учётом возраста. Данные представлены в таблице 5. Были выявлены протективные ассоциации для выборки женщин: генотип G/G гена FNDC3B rs9647379 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95); для выборки мужчин: генотип T/C гена CHRM2 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95). Был проведён анализ ассоциации с развитием CCCУ с расчетом коэффициента регрессии (beta), экспоненту которого интерпретировали как отношение шансов (OR) для логистической модели с расчетом 95% доверительного интервала, и уровня значимости с учетом пола и возраста в различных моделях. В результате анализа полиморфизма генов было показано, что CCCУ ассоциирован с локусами FNDC3B rs9647379, CHRM2 rs2350782.

Классические холинергические влияния на миокард обусловлены активацией M2-холинорецепторов, являющихся доминирующим типом мускариновых рецепторов в сердце. Известно, что активация M2-рецепторов сердца гиперполяризует клетки СУ и замедляет синусный ритм. В опытах *in vivo* на мышах с нокаутом по CHRM2 брадикардия, вызванная вагусной стимуляцией, была полностью отменена. Имеются данные о том, что полиморфизмы гена CHRM2 ассоциируют с различной частотой сердцебиения после максимальной нагрузки (Ho, S.Y, 2016). В результате полногеномного исследования den Hoed et al. выявили rs2350782 гена CHRM2, ассоциированный с риском развития мерцательной аритмии. Кроме того, этой же группой авторов на модельных объектах было показано, что полиморфизмы гена CHRM2 играют важную роль в патофизиологии дилатационной кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности и/или внезапной сердечной смерти (R. De Ponti et al., 2018).

FNDC3B – один из 8 недавно обнаруженных членов семейства фибронектинов (Boukens, B.J.D. et al., 2019), функции FNDC3B изучены мало, однако известно, что этот белок регулирует дифференцировку адипоцитов и остеобластов. Домены фибронектинов играют важную роль в процессах клеточной адге-

зии, роста клеток. Имеются данные о том, что FNDC3B ассоциирует с ростом, инвазивностью и метастазированием опухолей (Bian T. et al., 2019).

Таблица 5 – Анализ ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием синдрома слабости синусового узла с учётом возраста в выборках мужчин и женщин

Ген, полиморфный локус	Гено типы	Женщины			Мужчины		
		СССУ	кон-троль	OR _{adj} (CI95%)	СССУ	кон-троль	OR _{adj} (CI95%)
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>CHRM2</i> <i>rs2350782</i>	T/T	132	83	1,00	70	72	0,75 (0,48-1,18)
	T/C	43	42	0,68 (0,40-1,16)	20	28	0,49 (0,26-0,95)
	C/C	11	14	0,52 (0,22-1,25)	8	4	1,09 (0,31-3,86)
<i>SYT10</i> <i>rs7980799</i>	C/C	85	65	1,00	50	51	0,88 (0,52-1,49)
	A/C	82	57	1,10 (0,67-1,79)	39	38	0,85 (0,48-1,51)
	A/A	19	17	0,80 (0,38-1,70)	9	15	0,56 (0,23-1,39)
<i>MYH6</i> <i>rs365990</i>	A/A	98	78	1,00	53	59	0,82 (0,50-1,35)
	A/G	70	50	1,08 (0,66-1,76)	38	35	0,96 (0,55-1,70)
	G/G	18	11	1,22 (0,53-2,81)	7	9	0,71 (0,25-2,06)
<i>FNDC3B</i> <i>rs9647379</i>	C/C	62	35	1,00	33	33	0,60 (0,31-1,16)
	G/C	92	64	0,81 (0,47-1,39)	43	50	0,59 (0,32-1,08)
	G/G	32	40	0,49 (0,26-0,95)	22	21	0,73 (0,34-1,56)
<i>MIR146A</i> <i>rs2910164</i>	G/G	108	90	1,00	61	67	0,91 (0,57-1,45)
	C/G	67	44	1,27 (0,78-2,08)	30	28	0,93 (0,51-1,71)
	C/C	11	5	1,55 (0,50-4,82)	7	8	0,84 (0,29-2,50)

В частности, было показано, что гиперэкспрессия *FNDC3B* активирует такие пути как RB-pathway (Rb1), PI3-kinase/Akt pathway, Raf/Mek, TGF β (Cai C. et al., 2012). den Hoed et al. (2013) на выборке из 88823 человек – европеоидов, принявших участие в GWAS, показали ассоциацию *FNDC3B* rs9647379 с частотой сердцебиения ($p > 5 \cdot 10^{-8}$).

В результате проведённого анализа в зависимости от варианта CCCУ были получены маркеры риска развития синусовой брадикардии: гомозиготный генотип C/C локуса rs9647379 гена *FNDC3B* ($p=0,05$, OR=1,55). Протективный эффект связан с дозой аллеля G локуса rs9647379 гена *FNDC3B* в аддитивной модели ($p=0,014$, OR=0,71).

Таким образом, в регистре пациентов с CCCУ больше половины пациентов – это пациенты с синусовой брадикардией (64%), в три раза меньше пациентов с СА блокадой III степени и отказом СУ (20%), СА блокада II степени – у 13% пациентов, и с синдромом «тахи-бради» – 3% случаев.

При проведении долгосрочного наблюдения наиболее неблагоприятным в отношении развития инфарктов миокарда и инсультов, а также госпитализации по сердечно-сосудистым причинам показал себя вариант синдрома «тахи-бради» (11,1%, 5,5 и 38,9% соответственно), в отношении смертности – группа отказ СУ+ СА блокада III степени (16,9%). Различия влияния на неблагоприятные конечные точки между группами с синусовым ритмом и с ритмом ЭКС достоверно не обнаружено. Тесты Кохрана и Краскелла-Уоллиса не подтвердили значимых различий в половом распределении, наличии фибрилляции предсердия и в возрасте пациентов, разделенных по группам в соответствии с режимом стимуляции. ФП достоверно увеличивала развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с CCCУ в отдаленном периоде после имплантации ЭКС.

При проведении молекулярно-генетического исследования были получены данные о том, что полиморфные локусы rs9647379 гена *FNDC3B* и rs2350782 гена *CHRM2* ассоциированы с CCCУ.

Выводы

1. В структуре регистра пациентов с CCCУ (n=610) встречались синусовая брадикардия (64%), СА блокада III степени и отказ СУ (20%), СА блокада II степени (13%) и синдром «тахи-бради» (3%).

2. При долгосрочном наблюдении после имплантации ЭКС (39,7±0,8 мес.) наиболее неблагоприятной в отношении смертности была группа с отказом СУ+СА блокада III степени (16,9%, p=0,048), а частота госпитализаций, инфарктов миокарда и инсультов не различалась (p>0,05).

3. У пациентов с CCCУ после имплантации ЭКС, у которых преобладал синусовый ритм частота смертельных исходов (p=0,228), инфарктов миокарда (p=0,328), инсультов (p=0,117) и госпитализаций (p=0,703) достоверно не отличалась по сравнению с ритмом ЭКС.

4. У больных с CCCУ и имплантированным ЭКС СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск смертности в 2,7 раза (ДИ 1,56-4,67, p=0,05).

5. ЭКС в режиме VVI показали тенденцию к увеличению риска развития фибрилляции предсердий (21%) по сравнению с двухкамерной DDD (15,5%) и предсердной AAI (12,7%) стимуляциями (p>0,05). Наличие фибрилляций предсердий в анамнезе и ее развитие после имплантации ЭКС увеличивало смертность больных с CCCУ (p<0,001).

6. У женщин с CCCУ выявлены генетические ассоциации генотипа G/G гена фибронектина FNDC3B rs9647379 (OR=0,49 95% CI 0,26-0,95) и у мужчин – генотипа T/C гена мускаринового рецептора типа 2 CHRM2 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95).

Практические рекомендации

1. Пациенты с имплантированным ЭКС по причине отказа СУ и СА блокада III степени имеют высокий риск смертности и требуют наблюдения с целью предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. Учитывая увеличение смертности у больных с CCCУ и имплантированным ЭКС в связи с наличием фибрилляции предсердий в анамнезе или появление

ее в послеоперационном периоде, необходимо проводить профилактику ее возникновения, в том числе путем своевременной имплантацией ЭКС.

3. Для определения пациентов с высоким риском развития CCCY рекомендуется генотипировать локусы генов FNDC3B rs9647379 для женщин и CHRM2 rs2350782 для мужчин.

Список научных работ опубликованных по теме диссертации

1. Бадыков, М.Р. Синдром слабости синусового узла: современное состояние проблемы и его генетические основы / М.Р. Бадыков, **Е.А. Бадыкова**, И.Ш. Сагитов, Н.Ш. Загидуллин // **Дневник казанской медицинской школы**. – 2015. – № 3(9). – С. 43-47.

2. **Badykova, E.A.** Analysis of patients register with sick sinus syndrome and implanted pacemaker in Republic of Bashkortostan / **E.A. Badykova**, M.R. Badykov, V.V. Plechev // **Дневник казанской медицинской школы**. – 2017. – № 4(18). – С. 26-29.

3. Бадыков, М.Р. Анализ осложнений и особенности коронарного кровоснабжения у больных с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором / М.Р. Бадыков, В.В. Плечев, **Е.А. Бадыкова** [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2018. – Т. 13. – №3(75). – С. 11.

4. **Бадыкова, Е.А.** Отдаленные сердечно-сосудистые события у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором / **Е.А. Бадыкова**, М.Р. Бадыков, В.В. Плечев [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2019. – № 24(2). – С. 53-57.

5. **Badykova, E.A.** Mortality follow-up analysis in patients with sinus node dysfunction / **E.A. Badykova**, V.V. Plechev, M.R. Badykov // Proceedings of 24th Annual Cardiologists Conference 2018: International Journal of Cardiovascular Research, Barcelona, June 11-13, 2018. – Vol. 7. – P. 120.

6. Бадыков М.Р. Анализ отдаленных хирургических осложнений имплантированных электрокардиостимуляторов у больных с синдром слабости синусового

узла / М.Р. Бадыков, И.Е. Николаева, **Е.А. Бадыкова** [и др.] // Материалы I Российско-китайского конгресса по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Уфа 14-15 июня 2018 г. – С. 79.

7. **Бадыкова, Е.А.** Изучение генетических маркеров соединительной ткани и ионных каналов при различных типах СССУ / **Е.А. Бадыкова**, М.Р. Бадыков, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Материалы I Российско-китайского конгресса по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Уфа 14-15 июня 2018 г. – С. 20.

8. **Бадыкова, Е.А.** Маркеры риска развития синдрома слабости синусового узла / **Е.А. Бадыкова**, М.Р. Бадыков, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Материалы I Российско-китайского конгресса по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Уфа 14-15 июня 2018 г. – С. 135.

9. **Бадыкова, Е.А.** Анализ отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором / **Е.А. Бадыкова**, М.Р. Бадыков, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва 25-28 сентября 2018 г. – С. 73.

10. **Бадыкова, Е.А.** Генетические маркеры соединительной ткани и ионных каналов при синдроме слабости синусового узла / **Е.А. Бадыкова**, Л.З. Ахмадишина, М.Р. Бадыков [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва 25-28 сентября 2018 г. – С. 120.

11. **Бадыкова, Е.А.** Поиск маркеров риска развития синдрома слабости синусового узла / **Е.А. Бадыкова**, Л.З. Ахмадишина, М.Р. Бадыков [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва 25-28 сентября 2018 г. – С. 240.

12. Gareeva, D.F. Impact of different types of implanted pacemaker on endpoints in patients with sick sinus syndrome in follow-up study / D.F. Gareeva, **E.A. Badykova**, M.R. Badykov [et al.] // EHRA 2019, Lisbon, March 17-19 2019. – P. 351.

13. Gareeva, D.F. Non-familial sick sinus syndrome: search for genetic markers / D.F. Gareeva, N.S. Zagidullin, **E.A. Badykova** [et al.] // EHRA 2019, Lisbon, March 17-19 2019. – P. 1508.

14. Zagidullin, N.S. In search for genetic markers of non-familial sick sinus syndrome / N.S. Zagidullin, V.V. Plechev, **E.A. Badykova** [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. Vol. 73, № 9, Supplement 1, 2019, P. 401.

Список сокращений

ГБУЗ	–	государственное бюджетное учреждение здравоохранения
БГМУ	–	Башкирский государственный медицинский университет
ВАК	–	Высшая аттестационная комиссия
ГБОУ	–	государственное бюджетное образовательное учреждение
ВНОА	–	всероссийское научное общество аритмологов
ВПО	–	высшего профессионального образования
ДИ	–	доверительный интервал
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	инфаркт миокарда
ОХЛСНР	–	отделение хирургического лечения
РКЦ	–	республиканский кардиологический центр
СССУ	–	синдром слабости синусового узла
СА	–	синоатриальный
СУ	–	синусовый узел
ФП	–	фибрилляция предсердий
ЧПЭС	–	чреспищеводная электрокардиостимуляция
ЭКС	–	электрокардиостимулятор
ЭФИ	–	электрофизиологическое исследование
EHRA	–	Европейская ассоциация нарушений ритма сердца