

Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(1): 10–13
 Upper Volga Medical Journal. 2024; 23 (1): 10–13
 УДК 616.12-008.318:615.222.06

ИНТЕГРИН БЕТА-3 КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНО ОБУСЛОВЛЕННОГО УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Людмила Владимировна Колоцей

1-я кафедра внутренних болезней

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

Аннотация. При обследовании в условиях кардиологического стационара 128 пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий установлено, что у пациентов с медикаментозно обусловленным удлинением интервала QT на фоне приема амиодарона наблюдались значимо более низкие уровни интегрин бета-3 по сравнению с пациентами, не имевшими удлинения интервала QT на фоне приема амиодарона, а также пациентами, не получавшими антиаритмическую терапию ($p = 0,01$). Относительный риск развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне приема амиодарона при уровне интегрин бета-3 ≤ 107 пг/мл составил 1,97; 95 % ДИ 1,49–2,61, $p < 0,0001$.

Ключевые слова: медикаментозно обусловленный синдром удлиненного интервала QT, интегрин бета-3, амиодарон

Для цитирования: Колоцей Л.В. Интегрин бета-3 как возможный предиктор развития медикаментозно обусловленного удлинения интервала QT у пациентов кардиологического стационара. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(1): 10–13.

INTEGRIN BETA-3 AS A POSSIBLE PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION IN CARDIOLOGY HOSPITAL PATIENTS

L. V. Kalatsei

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract. When examining 128 patients with coronary heart disease and atrial fibrillation in a cardiology hospital, it was found that patients with drug-induced prolongation of the QT interval while taking amiodarone had significantly lower levels of beta-3 integrin compared with patients who did not have prolongation of the interval QT while taking amiodarone, as well as in patients who did not receive antiarrhythmic therapy ($p = 0.01$). The relative risk of developing drug-induced long QT syndrome while taking amiodarone with beta-3 integrin levels ≤ 107 pg/ml was 1,97; 95 % CI 1.49–2.61, $p < 0,0001$.

Keywords: drug-induced long QT syndrome, beta-3 integrin, amiodarone

For citation: Kalatsei L.V. Integrin beta-3 as a possible predictor of the development of drug-induced QT interval prolongation in cardiology hospital patients. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(1): 10–13.

Введение

Удлинение интервала QT является фактором риска и независимым предиктором развития желудочковых тахикардий и внезапной смерти у пациентов как с наличием структурной патологии сердца, так и в ее отсутствие [1–3]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может вызывать развитие пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), которая в 20 % случаев может переходить в фибрилляцию желудочков [3, 4]. Это обуславливает возрастающий интерес к различным аспектам синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и

стратификации риска у отдельных категорий пациентов.

К настоящему времени описано более двухсот лекарственных препаратов, обладающих способностью вызывать удлинение интервала QT и ассоциированные с ним желудочковые аритмии, первое место среди которых по частоте назначения занимают антиаритмические препараты (ААП) III класса — амиодарон и соталол [3].

Электрофизиологические механизмы развития медикаментозно обусловленного СУИ QT до сих пор не имеют однозначного объяснения и требуют поиска новых лабораторных и молекулярно-генетических маркеров. Интегрины представляют собой гете-

родимерные белки клеточной адгезии, состоящие из α - и β -субъединиц [5]. К настоящему времени описано 8 β - и 18 α -субъединиц, которые могут формировать 24 различных вида интегринов [6]. В сердце интегрины выполняют разнообразные функции, включающие регуляцию клеточного фенотипа в развивающемся и постнатальном миокарде, участие в пролиферации и дифференциации клеток, а также в изменении внутриклеточного pH и концентрации цитозольного кальция [5, 7].

Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играют важную роль в развитии желудочковых аритмий, ведущих к внезапной сердечной смерти. Основным каналом высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах является рианодиновый рецептор-2 (RyR2) [8]. Деполяризация клеточной мембраны кардиомиоцитов вызывает приток ионов кальция через активированные потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, которые, в свою очередь, инициируют высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через RyR2. RyR2-опосредованное высвобождение кальция активирует сократительные белки, что приводит к сокращению сердца во время систолы. Во время диастолы цитозольный Ca^{2+} повторно возвращается в саркоплазматический ретикулум через регулируемую фосфоламбаном изоформу Ca^{2+} -АТФазы (SERCA2a), а канал RyR2 поддерживается в закрытом состоянии для предотвращения утечки ионов Ca^{2+} в цитоплазму [9].

Взаимосвязь уровня интегринов и развития желудочковых нарушений ритма при медикаментозно обусловленном СУИ QT к настоящему времени не изучалась ни на животных моделях, ни в клинических условиях, чем и обусловлена актуальность проведенного исследования.

Целью настоящего исследования было установление клинико-прогностического значения уровня интегрин бета-3 для развития медикаментозно обусловленного СУИ QT у пациентов кардиологического стационара, принимающих в качестве антиаритмической терапии амиодарон.

Материал и методы исследования

В исследование включено 128 пациентов: из них 81 — с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пароксизмальной либо персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП), принимавших с антиаритмической целью амиодарон, и 47 — с ИБС без нарушений сердечного ритма и приема антиаритмических препаратов в анамнезе. В зависимости от наличия удлинения интервала QTc (свыше 450 мс у мужчин и 470 мс у женщин) в ответ на прием антиаритмической терапии пациенты, принимавшие амиодарон, были разделены на 2 группы: «QT» (n = 35) и «non QT» (n = 46).

Клиническое обследование пациентов включало осмотр, сбор анамнеза жизни и заболевания, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела.

При проведении ЭКГ использовали 12-канальный цифровой компьютерный электрокардиограф «Интекард-3» (Кардиан, Беларусь). Расчет интерва-

ла QTc осуществляли по формуле Базетта. Интервал QTc считали удлиненным при значении более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин.

Для получения сыворотки кровь из локтевой вены собирали натощак в пробирку с активатором свертывания и разделительным гелем («Vaculab», Китай). Определение концентрации интегрин бета-3 в сыворотке крови пациентов проводилось с помощью ИФА-наборов «FineTest» (Китай) на автоматическом ИФА-анализаторе «SUNRISE TECAN» (Австрия). Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05. Для изучения связи переменных применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых с оценкой чувствительности и специфичности и площади под ROC-кривой.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты исследования и обсуждение

На момент включения в исследование пациенты были сопоставимы ($p > 0,05$) по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу ХСН по классификации NYHA). Среднесуточные дозировки амиодарона у пациентов также были сопоставимы: для амиодарона — 339 ± 201 мг в группе «QT» против 311 ± 143 мг в группе «non QT» ($p = 0,711$).

Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмической терапии приведены в таблице 1.

У пациентов с медикаментозно обусловленным СУИ QT были выявлены значимо более высокие все исследуемые показатели, характеризующие желудочковую реполяризацию (корригированные интервалы QT и JT, их дисперсия, интервал $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$, его дисперсия и соотношение к интервалу QT) по сравнению с пациентами без наличия СУИ QT и пациентов контрольной группы.

Установлено, что у пациентов с медикаментозно обусловленным СУИ QT отмечается значимо более низкий уровень интегрин бета-3 ($111 [80; 155]$ пг/мл) по сравнению с пациентами без удлинения интервала QT ($244 [79; 358]$ пг/мл, $p = 0,02$), а также

Таблица 1. Электрокардиографические показатели пациентов

Table 1. Electrocardiographic parameters of patients

Параметр	Группа «QT» (n = 35)	Группа «non QT» (n = 46)	Контрольная группа (n = 47)
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	485,2 (465; 500)**	412,6 (397; 429)#	402,5 (392; 413)
Дисперсия интервала QT, мс	74 (59,5; 86)**	60,6 (50; 71)#	44,8 (36; 52)
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	385,7 (366; 399)**	323,2 (307; 338)#	314,3 (302; 326)
Дисперсия интервала JT, мс	69 (56; 80)**	56,7 (46; 66)#	40,8 (34; 49)
Продолжительность интервала T _{peak} -T _{end} , мс	124,3 (113; 137)**	97,8 (90; 107)#	89,6 (87; 93)
Дисперсия интервала T _{peak} -T _{end}	33,2 (30; 40)**	27,5 (20; 30)#	17,6 (10; 20)
Соотношение интервала T _{peak} -T _{end} /QT	0,26 (0,25; 0,29)**	0,23 (0,22; 0,25)#	0,22 (0,21; 0,23)
Патологическая альтернация зубца T, %	29,6 (12; 37)#	23,5 (12; 37)#	13,3 (0; 25)

Примечание: * — значение $p < 0,05$ по сравнению с группой «non QT», # — значение $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

пациентами контрольной группы (271 [76; 413] пг/мл, $p = 0,01$). При этом статистически значимых различий между группой «non QT» и контрольной группой не выявлено ($p = 0,51$).

При проведении корреляционного анализа Спирмена были выявлены обратные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,05$) между концентрацией интегрин бета-3 сыворотки крови и рядом электрокардиографических показателей, среди которых продолжительность скорректированного интервала QT ($R = -0,33$), его дисперсия ($R = -0,29$) и продолжительность интервала T_{peak}-T_{end} ($R = -0,31$).

В связи с наличием значимых различий уровней интегрин бета-3 сыворотки крови в анализируемых группах для данного показателя был проведен однофакторный ROC-анализ с определением пороговых значений. Так, при значении интегрин бета-3 сыворотки крови ≤ 107 пг/мл определяется высокая вероятность развития медикаментозно обусловленного удлинения интервала QT при применении ААП III класса с чувствительностью 83,63 %, специфичнос-

тью 59,14 % и площадью под ROC-кривой — 0,641 (95 % ДИ 0,548–0,736), $p = 0,019$ (рис. 1).

Относительный риск развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне приема амиодарона при уровне интегрин бета-3 ≤ 107 пг/мл составил 1,97; 95 % ДИ 1,49–2,61, $p < 0,0001$.

Полученные результаты согласуются с данными исследования Y. Wang, в котором дефицит интегрин β -3 и гиперфосфорилирование канала RyR2 были обнаружены с помощью вестерн-блоттинга in vivo у пациентов с желудочковыми тахикардиями и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией [10]. Более того, введение экзогенного интегрин β -3 снижало скорость процесса фосфорилирования канала RyR2 и уменьшало вероятность преждевременного открытия каналов RyR2 в образцах, выделенных из сердец с аритмогенной кардиомиопатией. При этом у пациентов с ишемической и гипертрофической кардиомиопатией уровни интегрин β -3, на-

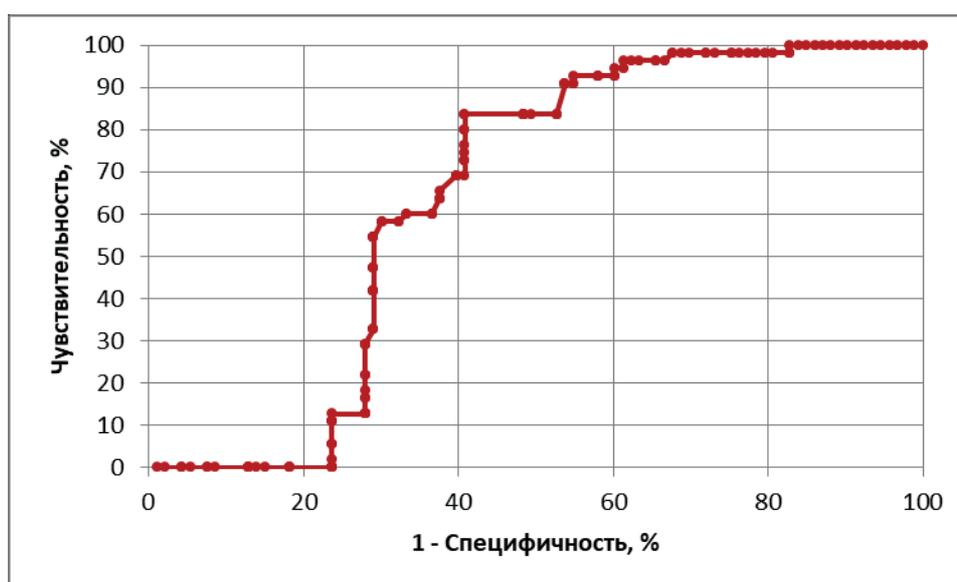


Рис. 1. ROC-кривая развития медикаментозного обусловленного синдрома интервала QT в зависимости от уровня интегрин бета-3

Fig. 1. ROC-curve of the development of drug-induced QT interval syndrome depending on the level of beta-3 integrin

против, были выше по сравнению с контрольной группой [10].

Проведенное исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, исследование носило одноцентровой характер. Во-вторых, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на уровень достоверности полученных различий. В связи с чем полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

Выводы

1. Пациенты с медикаментозно обусловленным СУИ QT характеризуются более низкими показателями интегрин бета-3 сыворотки крови по сравнению с остальными группами пациентов.
2. Уровень интегрин бета-3 продемонстрировал обратные корреляционные связи с показателями, характеризующими процесс реполяризации желудочков сердца (продолжительность и дисперсия интервала QT, продолжительность интервала $T_{peak}-T_{end}$).
3. Значение интегрин бета-3 ≤ 107 пг/мл может быть использовано как пороговое при прогнозировании развития медикаментозно обусловленного СУИ QT у пациентов, принимающих амиодарон.

Список источников

1. Балыкова Л.А., Сипров А.В., Паршина Т.С. Клинико-фармакологические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (11): 35–44.
2. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 62–67.
3. Головина А.А., Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. Вестник аритмологии. 2020; 27 (3): 42–52.
4. Shenthar J., Rachaiah J.M., Pillai V., Chakali S.S., Balasubramanian V., Chollenhalli Nanjappa M. Incidence of drug-induced torsades de pointes with

intravenous amiodarone. Indian Heart J. 2017; 69(6): 707–713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024

5. Chen C., Li R., Ross R.S., Manso A.M. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. J Mol Cell Cardiol. 2016; 93: 162–74. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010
6. Черняк А.А., Снежицкий В.А. Перспективы использования биомаркеров (адипонектина, р-селектина, интегрин $\alpha V\beta 3$) в качестве биохимических предикторов рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018; 16 (1): 5–11.
7. Bilyug N. Integrins in cardiac hypertrophy: lessons learned from culture systems. ESC Heart Fail. 2021; 8(5): 3634–3642. doi: 10.1002/ehf2.13497
8. Rubart M., Zipes D.P. Mechanisms of sudden cardiac death. J Clin Invest. 2005; 115(9): 2305–2315. doi: 10.1172/JCI26381
9. Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците — новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии. Кардиология в Беларуси. 2021; 13 (6): 998–1009.
10. Wang Y., Li C., Shi L., Chen X., Cui C., Huang J., Chen B., Hall D.D., Pan Z., Lu M., Hong J., Song L.S., Zhao S. Integrin $\beta 1D$ Deficiency-Mediated RyR2 Dysfunction Contributes to Catecholamine-Sensitive Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation. 2020; 141(18): 1477–1493. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043504

Колоцей Людмила Владимировна — к.м.н., ассистент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, 230029, Гродно, ул. Горького, д. 80; lkolotsey@mail.ru

Поступила в редакцию / The article received 08.12.2023.