

Роль полиморфизма гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью

А.Д. Хидирова¹, З.М. Осмиева²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить роль полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью.

Методы. В проспективное когортное исследование включены 86 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП и ГБ II стадии, АГ I–II степени, с Эхо-КГ признаками ГЛЖ, без значимой сопутствующей патологии, без ИБС. Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев для оценки развития осложнений, таких как рецидив ФП, кардиоэмболия, госпитализация и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Средний возраст исследуемых пациентов составил $53,3 \pm 7,1$ года.

Результаты. За период наблюдения из 86 пациентов у 16 человек развился рецидив ФП. Случаи кардиоэмболии были зафиксированы у 17 человек. Из 86 наблюдаемых пациентов 43 человека были повторно госпитализированы. При оценке ассоциации полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с риском повторной госпитализации в течение года установлено, что статистически значимо увеличивает риск госпитализации генотип СТ полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* (OR = 2,28; $p = 0,004$) и генотип СС (OR = 0,44; $p = 0,005$). ХСН была зарегистрирована у 26 (30,2%) пациентов из 86 наблюдаемых. Таким образом, изучение роли полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью, по данным настоящего исследования, не дает возможности определить значимый предиктор прогрессирования ФП, однако выявлен предиктор риска госпитализации АСТР1/СТ [2,28 [1,30; 4,05], $p < 0,004$; 2,45 [1,33; 4,61], $p < 0,004$; 2,61 [1,44; 4,81], $p < 0,002$] во всех моделях логической регрессии статистически значимо.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, полиморфизм, rs5186, A1166C, ген, *AGTR1*, хроническая сердечная недостаточность, кардиоэмболия, госпитализация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования. Не указан.

Role of *AGTR1* gene polymorphism in progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension disease

L. D. Khidirova¹, Z. M. Osmieva²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

SUMMARY

Aim. To study the role of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene in the progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension.

Methods. A prospective cohort study included 86 patients with paroxysmal and persistent AF and stage II hypertension, grade I–II hypertension, with Echocardiography signs of LVH, without significant comorbidity, without coronary artery disease. All patients were followed up for 12 months to assess the development of complications such as AF recurrence, cardioembolism, hospitalization and chronic heart failure (CHF). The mean age of the studied patients was 53.3 ± 7.1 years.

Results. During the observation period, out of 86 patients, 16 people developed a recurrence of AF. Cases of cardioembolism were recorded in 17 people. Of the 86 observed patients, 43 were rehospitalized. When evaluating the association of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene with the risk of readmission within a year, it was found that the CT genotype of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene (RR = 2.28; $p = 0.004$) and the CC genotype (RR = 0.44; $p = 0.005$) significantly increase the risk of hospitalization. CHF was registered in 26 (30.2%) patients out of 86 observed. Thus, the study of the role of the rs5186 polymorphism of the *AGTR1* gene in the progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension, according to the present study, does not make it possible to determine a significant predictor of AF progression, however, a predictor of the risk of hospitalization АСТР1/СТ was identified (2.28 [1.30; 4.05], $p < 0.004$; 2.45 [1.33; 4.61], $p < 0.004$; 2.61 [1.44; 4.81], $p < 0.002$) in all models of the logical regression is statistically significant.

KEYWORDS: atrial fibrillation, hypertension, polymorphism, rs5186, A1166C, gene, *AGTR1*, chronic heart failure, cardioembolism, hospitalization.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The source of funding is not declared.

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом

[1] Согласно результатам Фремингемского исследования, ФП встречается у 0,5% населения в возрасте 50–59 лет и у 8,8% – в возрасте 80–89 лет. В последние годы распространенность ФП неуклонно увеличивается [2, 3], при

этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда.

Несмотря на то что фибрилляция предсердий наиболее часто встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертонией, не страдающих ишемической болезнью сердца [4, 5]. При АГ наблюдается широкий спектр наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца начиная от экстрасистолии и заканчивая ФП, желудочковой тахикардией или внезапной аритмогенной смертью [6]. Увеличивающееся внимание к этой стороне осложнений АГ определяется ее значением не только для формирования уровня смертности, но и влиянием на качество жизни [7]. Около 300 экспертов подписали консенсусный документ, где говорится о том, что фибрилляцию предсердий следует рассматривать как проявление гипертонической болезни [8]. Наибольшее число публикаций о генезе фибрилляции предсердий приходится на последнее десятилетие XX века. Возрастает значимость биомаркеров, способных отражать патофизиологические процессы, такие как воспаление с исходом в фиброз и ремоделирование миокарда [8]. К таким биомаркерам относится, в частности, галектин-3, роль которого при фибрилляции предсердий активно изучается в настоящее время. Было показано, что галектин-3 – отличная мишень для лечения фиброза. В эксперименте с искусственно вызванным фиброзом печени включение в пищевой рацион животных специфического ингибитора галектина-3 позволило не только приостановить развитие фиброза миокарда, но и вызвать его регресс [9]. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в основном в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу) и изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности, или генов-кандидатов [10]. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма – важнейшее направление современной генетики. Цель этих исследований – идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию [11]. В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов. Очень актуально изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Генетические факторы при развитии АГ могут играть одну из ведущих ролей по инициации заболевания, поэтому значимое внимание в современной доказательной медицине отводится молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков. Из генов-кандидатов, обуславливающих АГ, научный интерес отводится генам, вовлеченным в регуляцию АД: ген ангиотензиногена (*AGT*), полиморфизмы T207M и M268T, ген рецептора ангиотензиногена *AGTR1*, полиморфизм A1666C (L. Xiaoyang, D. Singh, 2014). Выявлена важная роль генов *AGT* и *AGTR1* в возникновении сосудистой дисфункции [12]. Еще одним перспективным направлением генетических исследований является изучение полиморфизма генов, кодирующих компоненты калиевых каналов, представляющих

собой наиболее сложный класс потенциал-активируемых каналов как с функциональной, так и структурной точки зрения. Функции этих каналов включают регуляцию выделения нейротрансмиттеров, регуляцию ЧСС, секрецию инсулина, возбудимость нейронов, транспорт эпителиальных электролитов, сокращение гладких мышц и регуляцию клеточного объема [13]. Ген *AGTR1* расположен на длинном плече 3-й хромосомы (q24), кодирует белок-рецептор к ангиотензину II 1-го типа. Генетический маркер A1666C в виде замены аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1666 находится в регуляторной области гена *AGTR1*. В результате этой замены изменяется регуляция экспрессии гена.

Ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП, назначение дополнительной терапии для вторичной профилактики аритмии и выбор правильной стратегии ее лечения могут замедлить прогрессирование аритмии, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз. Изложенные выше позиции определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы: изучить роль полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью.

Методы

В проспективное когортное исследование включены 86 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», Москва, 2020) и ГБ II стадии, АГ I–II степени (клинические рекомендации РМОАГ по диагностике и лечению АГ, Москва, 2021) с эхокардиографическими (Эхо-КГ) признаками ГЛЖ, без значимой сопутствующей патологии, без ИБС. Все пациенты наблюдались в течение 12 месяцев для оценки развития осложнений, таких как прогрессирование ФП (рецидив), кардиоэмболия (КЭ), госпитализация и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Средний возраст исследуемых пациентов составил $53,3 \pm 7,1$ года. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики ЭКГ; ХМ ЭКГ, СМЭКГ – системы суточного мониторирования Schiller (Schiller, Швейцария), Эхо-КГ – протокол трансторакальной Эхо-КГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) в М- и 2D-режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, США). Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience (Bender MedSystems, Австрия), минимальная концентрация определения – 0,12 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест». Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХ (общий холестерин), ХС ЛПВП (липопротеид высокой плотности) и ТГ (триглицериды). Для определения общего холестерина, триглицеридов использовались наборы «Новохол» и «Триглицериды-Ново» соответственно («Вектор-Бест», Россия). Для определения холестерина ЛПВП использовались наборы «ЛВП-Холестерин-Ново». ХС ЛПНП (липопротеид низкой плотности) рассчитывался по формуле Фривальда. Определение мочевой кислоты проводилось с использованием

Таблица 1

Модели логистической регрессии повторной ФП в группе «ФП + АГ» (16 случаев, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ЛП	3,04 [1,64; 5,98]	0,001*	5,59 [2,36; 14,52]	< 0,001*	6,17 [2,67; 15,76]	< 0,001*
ХСН ФК	1,52 [1,11; 2,11]	0,010*	1,53 [1,03; 2,35]	0,042*	1,51 [1,04; 2,25]	0,037*
Возраст	0,96 [0,93; 0,99]	0,022*				
ИММЛЖ	0,98 [0,97; 1,00]	0,024*	0,99 [0,97; 1,00]	0,130	0,99 [0,97; 1,00]	0,114
Стадия ХСН	1,53 [1,04; 2,30]	0,037*				
СРБ	0,83 [0,68; 1,00]	0,056	0,79 [0,62; 1,00]	0,055	0,79 [0,62; 0,99]	0,044*
Глюкоза	1,29 [1,01; 1,72]	0,064	1,42 [1,03; 2,05]	0,049*	1,41 [1,04; 2,02]	0,041*
Галектин	1,00 [1,00; 1,01]	0,080	1,002 [1,00; 1,01]	0,097	1,003 [1,00; 1,01]	0,103
ЛПНП	0,78 [0,58; 1,04]	0,088	0,89 [0,62; 1,26]	0,498		
Креатинин	1,01 [1,00; 1,03]	0,133	1,01 [0,99; 1,03]	0,407		
ОХ	0,84 [0,67; 1,06]	0,141				
ФВ	1,02 [0,99; 1,07]	0,228	1,06 [1,01; 1,12]	0,016*	1,06 [1,01; 1,12]	0,015*
Мочевина	1,11 [0,94; 1,32]	0,243				
САД	0,99 [0,98; 1,01]	0,271	0,99 [0,97; 1,00]	0,135	0,98 [0,97; 1,00]	0,085
ЧСС	0,98 [0,95; 1,02]	0,297	0,99 [0,95; 1,03]	0,568		
ЛПВП	0,76 [0,40; 1,34]	0,345				
Калий	1,36 [0,68; 2,72]	0,381				
Пол	1,25 [0,69; 2,31]	0,469				
КДР	1,15 [0,68; 1,94]	0,602				
NT-proBNP	1,00 [1,00; 1,00]	0,605				
ДАД	1,00 [0,97; 1,02]	0,745				
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,765				
ТГ	0,98 [0,78; 1,23]	0,830				
СКФ	1,00 [0,99; 1,01]	0,969				
Фибриноген	1,00 [0,85; 1,18]	0,991				
АСТ1/СС	1,44 [0,81; 2,58]	0,215	0,6 [0,01; 29,56]			
АСТ1/СТ	0,71 [0,40; 1,27]	0,247	0,48 [0,01; 23,39]			
АСТ1/ТТ	0,55 [0,02; 14,06]	0,675				
Девинанс пустой модели без предикторов			261,07 на 200 df			
Девинанс полной модели			195,42 на 184 df		197,38 на 190 df	
Информационный критерий AIC			229,42		219,38	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000 000.

Таблица 2

Модели логистической регрессии кардиоэмболии в группе «ФП + АГ» (17 случаев, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
САД	1,01 [1,00; 1,03]	0,105	1,01 [1,00; 1,03]	0,179	1,01 [1,00; 1,03]	0,101
ДАД	0,98 [0,95; 1,00]	0,108	0,97 [0,94; 1,01]	0,124		
Стадия ХСН	1,31 [0,92; 1,90]	0,141	1,45 [0,97; 2,18]	0,073	1,47 [1,01; 2,17]	0,049*
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,193	0,999 [0,997; 1,000]	0,415		
ХСН ФК	1,21 [0,90; 1,63]	0,213				
Фибриноген	0,91 [0,77; 1,07]	0,239	0,92 [0,77; 1,10]	0,358		
Галектин-3	0,998 [0,996; 1,000]	0,252	0,998 [0,996; 1,000]	0,249		
СКФ	0,99 [0,99; 1,00]	0,253	0,997 [0,990; 1,010]	0,629		
СРБ	1,11 [0,93; 1,33]	0,260	1,19 [0,98; 1,46]	0,078	1,17 [0,97; 1,43]	0,104
Мочевина	1,09 [0,94; 1,29]	0,262	1,07 [0,89; 1,30]	0,475		
Калий	1,44 [0,74; 2,95]	0,292	1,40 [0,62; 3,28]	0,426		
Креатинин	0,99 [0,98; 1,01]	0,302				
Возраст	1,02 [0,98; 1,05]	0,339				

ИММЛЖ	1,01 [0,99; 1,02]	0,386				
Пол	0,79 [0,45; 1,40]	0,425				
ЧСС	1,01 [0,98; 1,04]	0,474				
ЛП	0,83 [0,49; 1,39]	0,486				
Глюкоза	1,07 [0,88; 1,33]	0,494				
NT-proBNP	1,00 [1,00; 1,00]	0,507				
ЛПВП	1,19 [0,69; 2,29]	0,541				
ТГ	0,94 [0,76; 1,17]	0,594				
КАР	1,12 [0,68; 1,85]	0,646				
ФВ	1,00 [0,97; 1,04]	0,830				
Общий х	0,98 [0,79; 1,22]	0,881				
ЛПНП	1,00 [0,76; 1,32]	0,999				
ACTR1/CT	1,39 [0,72; 2,69]	0,323	1,87 [0,91; 3,89]	0,089	1,75 [0,88; 3,54]	0,113
ACTR1/CC	0,76 [0,39; 1,46]	0,406				
ACTR1/TT	0 [0; +∞]	0,989				
ДевIANс пустой модели без предикторов			277,18 на 199 df			
ДевIANс полной модели			251,98 на 187 df		260,62 на 195 df	
Информационный критерий AIC			277,98		270,62	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1 000 000.

набора «Мочевая кислота – Ново» («Вектор-Бест», Россия). СРБ (С-реактивный белок) определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica, США). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции (К. Смит, 1990). Тестирование полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* выполнялось с помощью ПЦР в режиме реального времени («Синтол», Москва).

Статистический анализ

Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. В многофакторной модели оценивались показатели ремоделирования – ХСН (стадия и ФК по NYHA), данные Эхо-КГ – ЛП, КДО, ИММЛЖ, ФВ и биохимические маркеры ремоделирования галектин-3 и NT-proBNP; также оценивались показатели гемодинамики: ЧСС, САД и ДАД; липидный спектр; сахар крови; маркеры воспаления – СРБ, мочевая кислота и показатели морбидности – креатинин, мочевины, СКФ, фибриноген. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %.

Результаты

За период наблюдения из 86 пациентов у 16 человек развился рецидив ФП. Значимого вклада полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в развитие рецидива ФП в изучаемой группе больных с ФП и АГ не выявлено (табл. 1).

Также проводилась оценка риска развития кардиоэмболии (КЭ) в течение 12 месяцев наблюдения. Случаи кардиоэмболии были зафиксированы у 17 человек. Ассоциации полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с кардиоэмболией не обнаружено (табл. 2).

Из 86 наблюдаемых пациентов 43 человека были повторно госпитализированы. При оценке ассоциации

полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с риском повторной госпитализации в течение года установлено, что статистически значимо увеличивает риск госпитализации генотип СТ полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* (ОР = 2,28; $p = 0,004$) и генотип СС (ОР = 0,44; $p = 0,005$) (табл. 3).

Кроме того, в настоящем исследовании проводилась оценка вклада полиморфизма в развитие ХСН у больных с ФП и АГ. Это осложнение было зарегистрировано у 26 (30,2 %) пациентов из 86 наблюдаемых. Ассоциация не обнаружена (табл. 4).

Таким образом, изучение роли полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью, по данным настоящего исследования, не дает возможность определить значимый предиктор прогрессирования ФП, однако выявлен предиктор риска госпитализации – ACTR1/CT (2,28 [1,30; 4,05], $p < 0,004$; 2,45 [1,33; 4,61], $p < 0,004$; 2,61 [1,44; 4,81], $p < 0,002$) во всех моделях логической регрессии статистически значимо.

Обсуждение

Если говорить о механизмах аритмогенеза, то они имеют некоторые закономерности развития и взаимосвязаны с основной патологией сердца [14]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП до конца не изучен [15]. Изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем приводит к вовлечению в процесс адаптации системы иммунитета, которая, по современным представлениям, является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу. Необходимо отметить, что при явном отсутствии указанных патологических состояний даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке [16]. В настоящее время общепризнанно, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию

Таблица 3

Модели логистической регрессии повторной госпитализации в группе «ФП + АГ» (43 случая, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
САД	1,01 [1,00; 1,03]	0,105	1,01 [1,00; 1,03]	0,179	1,01 [1,00; 1,03]	0,101
ДАД	0,98 [0,95; 1,00]	0,108	0,97 [0,94; 1,01]	0,124		
Стадия ХСН	1,31 [0,92; 1,90]	0,141	1,45 [0,97; 2,18]	0,073	1,47 [1,01; 2,17]	0,049*
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,193	0,999 [0,997; 1,000]	0,415		
ХСН ФК	1,21 [0,90; 1,63]	0,213				
Фибриноген	0,91 [0,77; 1,07]	0,239	0,92 [0,77; 1,10]	0,358		
Галектин-3	0,998 [0,996; 1,000]	0,252	0,998 [0,996; 1,000]	0,249		
СКФ	0,99 [0,99; 1,00]	0,253	0,997 [0,990; 1,010]	0,629		
СРБ	1,11 [0,93; 1,33]	0,260	1,19 [0,98; 1,46]	0,078	1,17 [0,97; 1,43]	0,104
Мочевина	1,09 [0,94; 1,29]	0,262	1,07 [0,89; 1,30]	0,475		
Калий	1,44 [0,74; 2,95]	0,292	1,40 [0,62; 3,28]	0,426		
Креатинин	0,99 [0,98; 1,01]	0,302				
Возраст	1,02 [0,98; 1,05]	0,339				
ИММЛЖ	1,01 [0,99; 1,02]	0,386				
Пол	0,79 [0,45; 1,4]	0,425				
ЧСС	1,01 [0,98; 1,04]	0,474				
ЛП	0,83 [0,49; 1,39]	0,486				
Глюкоза	1,07 [0,88; 1,33]	0,494				
NT-proBNP	1,00 [1,00; 1,00]	0,507				
ЛПВП	1,19 [0,69; 2,29]	0,541				
ТГ	0,94 [0,76; 1,17]	0,594				
КДР	1,12 [0,68; 1,85]	0,646				
ФВ	1,00 [0,97; 1,04]	0,830				
ОХ	0,98 [0,79; 1,22]	0,881				
ЛПНП	1,00 [0,76; 1,32]	0,999				
АСТ/АЛТ	2,28 [1,30; 4,05]	0,004*	2,45 [1,33; 4,61]	0,004*	2,61 [1,44; 4,81]	0,002*
АСТ/АЛТ	0,44 [0,25; 0,77]	0,005*				
АСТ/АЛТ	0,96 [0,04; 24,52]	0,978				
ДевIANс пустой модели без предикторов			277,18 на 199 df			
ДевIANс полной модели			251,98 на 187 df		260,62 на 195 df	
Информационный критерий AIC			277,98		270,62	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000 000.

от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы ФП [17]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований, частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [18–20]. Число эпизодов аритмии может варьировать в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет и взаимосвязана с тяжестью основного заболевания, однако предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях не определены.

Молекулярная диагностика позволяет выявить группы лиц на доклиническом уровне, имеющие генетический субстрат для развития ФП, функциональные полиморфизмы генов кандидатов в развитии ФП. На сегодняшний день актуальность исследования в значительной степени обусловлена необходимостью раннего выявления прогрессирования и развития осложнений ФП у больных артериальной гипертензией, разработки принципов диспансеризации и своевременного лечения. Возникновению

ФП в большинстве случаев способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов [21]. Особенно актуальным является изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Представленные исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II в профилактике ФП [22, 23]. Определение полиморфизма генов РААС позволит заблаговременно обнаруживать группы лиц повышенного риска возникновения ФП для осуществления первичной и вторичной профилактики. Данные современных исследований показывают, что активация РААС играет важную роль в развитии и сохранении ФП [24]. Лекарственные препараты из класса блокаторов РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов как с АГ, так и без нее, но также и предотвратить рецидив ФП [25, 26]. Существуют экспериментальные исследования, которые показали, что блокаторы РААС предотвращают

Таблица 4

Модели логистической регрессии ХСН в группе «ФП + АГ» (26 случай, n = 86)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ЛП (левое предсердие)	4,53 [1,14; 22,73]	0,048*	3,23 [0,77; 17,38]	0,137	3,84 [0,94; 19,40]	0,079
Мочевая кислота	1,00 [0,99; 1,00]	0,097	1,00 [0,99; 1,00]	0,125	0,996 [0,990; 1,000]	0,049*
КДР (конечно-диастолический размер)	2,76 [0,87; 10,17]	0,103	3,28 [0,80; 17,25]	0,120	3,16 [0,84; 14,30]	0,106
ЧСС	1,06 [0,99; 1,14]	0,104	1,04 [0,96; 1,14]	0,285	1,08 [1,00; 1,16]	0,043*
САД	1,03 [1,00; 1,08]	0,106	1,03 [0,99; 1,08]	0,210		
NT-proBNP	1,01 [1,00; 1,02]	0,150	1,01 [1,00; 1,02]	0,245		
ТГ	0,75 [0,51; 1,15]	0,153	0,83 [0,52; 1,30]	0,405		
ФВ	0,93 [0,84; 1,02]	0,171	0,96 [0,85; 1,06]	0,451		
ЛПНП	0,76 [0,45; 1,37]	0,332				
ЛПВП	2,59 [0,58; 22,94]	0,368				
СРБ	0,84 [0,54; 1,25]	0,397				
Калий	0,50 [0,08; 2,25]	0,430	0,66 [0,06; 5,67]	0,728		
Мочевина	0,91 [0,70; 1,29]	0,555				
ОХ	1,16 [0,71; 1,98]	0,573				
Галектин-3	1,00 [1,00; 1,01]	0,653	1,001 [1,000; 1,010]	0,727		
Креатинин	0,99 [0,96; 1,03]	0,694				
Возраст	0,99 [0,92; 1,06]	0,781				
ИММЛЖ	1,00 [0,98; 1,04]	0,800				
Глюкоза	1,06 [0,73; 1,92]	0,803				
СКФ	1,00 [0,98; 1,02]	0,804				
Фибриноген	1,04 [0,73; 1,48]	0,817				
ДАД	1,00 [0,94; 1,06]	0,961				
Пол	1,01 [0,29; 3,98]	0,985				
ACTR1/CT	0,28 [0,06; 1,01]	0,068	0,36 [0,06; 1,54]	0,191	0,31 [0,06; 1,24]	0,118
ACTR1/CC	3,40 [0,95; 15,87]	0,077				
ДевIANс пустой модели без предикторов			85,42 на 201 df			
ДевIANс полной модели			63,41 на 189 df		68,41 на 195 df	
Информационный критерий AIC			87,41		80,41	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000 000.

ремоделирование не только левого желудочка, но и левого предсердия, что указывает в том числе на патогенез первичной ФП [27].

В настоящем исследовании оценивались на многофакторной модели показатели ремоделирования. Таким образом, развитие ХСН в оптимальной модели достоверно влияет на прогрессирование фибрилляции предсердий, госпитализацию и развитие кардиоэмболии; увеличение левого предсердия и уменьшение ФВ увеличивает риск прогрессирования ФП, маркеры ремоделирования галектин-3 и NTproBNP хоть и были повышены, но не дали статистически достоверного влияния на прогрессирование и развитие осложнений ФП. Возможно, выборка больных недостаточная (табл. 1, 2, 3, 4).

Что касается гемодинамических показателей, ЧСС, САД и ДАД, во всех представленных вариантах модели отмечается зависимость прогрессирования и развития осложнений, однако в оптимальной модели только ЧСС достоверно увеличивает риск развития ХСН и САД увеличивает прогрессирование ФП. Что касается липидного спектра, здесь статистическая значимость не достигнута.

Увеличение глюкозы крови повышает риск повторной госпитализации. А повышение СРБ достоверно влияет и на прогрессирование ФП, и на частоту госпитализации (табл. 1, 3). Надо отметить, что в данном исследовании генотипирование не выявило статистически значимых предикторов прогрессирования ФП у больных АГ. Однако генотип СТ гена *AGTR1* (2,28 [1,30; 4,05]; $p = 0,004$) и генотип СС гена *AGTR1* (0,44 [0,25; 0,77]; $p = 0,005$) достоверно влияют на частоту госпитализации больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией.

Заключение

Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП. Пациенты, имеющие определенный генетический вариант или полиморфизм генов, могут быть более склонны к развитию ФП и, как следствие, осложнениям. Лучшее понимание молекулярных и электрофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития ФП, будет способствовать появлению новых подходов в диагностике, лечении

и профилактике заболевания. Проведение ранней диагностики факторов прогрессирования ФП, в том числе и генетических, выбор правильной стратегии ее профилактики и лечения могут замедлить прогрессию аритмии, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз.

Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Ежов А. В., Козилова Н. А., Зенин С. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Сумин М. Н., Чумакова Г. А., Лип Г., Huisman M. V., Rothman K. J. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации. данные глобального регистра gloria af. Российский кардиологический журнал. 2017; (9): 21–27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-138-142>
2. Shlyakhto E. V., Ezhov A. V., Koziova N. A., Korennova O. Yu., Zenin S. A., Novikova T. N., Protasov K. V., Sumin M. N., Chumakova G. A., Lip G., Huisman M. V., Rothman K. J. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. Global register data gloria af. Russian Journal of Cardiology. 2017; (9): 21–27.
3. Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутищенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Захарова А. В., Киселева Н. В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра профиль. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (2): 35–39
4. Martsevich S. Yu., Navasardyan A. R., Kufishenko N. P., Drozdova L. Yu., Zakharova A. V., Kiseleva N. V. Studying atrial fibrillation on the basis of the 'profile' registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (2): 35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39>
5. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 2011; 22: 983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
6. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110 (9): 1042–6.
7. Никулина С. Ю., Шульман В. А., Кузнецова О. О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008, 4 (2): 13 (8). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>
8. Niculina S. Yu., Sulman V. A., Kuznetsova O. O., et al. Clinical and genetic features of atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2008; 4 (2): 13–8 (Russian).
9. Kirchhof P., Benussi S., Diakopoulou K. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal. 2016; 50: e1–e88.
10. Шульман В. А., Никулина С. Ю., Аксютин Н. В., Поплавская Е. Е., Назаров Б. В., Максимов В. Н. Первое российское исследование ассоциации полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с развитием изолированной фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2016; (10): 28–31.
11. Shulman V. A., Nikulina S. Yu., Aksyutina N. V., Poplavskaya E. E., Nazarov B. V., Maksimov V. N. First Russia-based study of polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 association with development of the lone atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2016; (10): 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>
12. Gregory Y. H., Lip, Antonio Cocco, Thomas Kahan, Giuseppe Boriani, et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, 2017, Oxford University Press (OUP) <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pxv019>
13. Ионин В. А., Листопад О. В., Нифонтов С. Е., Василюева Е. Ю., Соболева А. В., Беляева О. Д., Баранова Е. И. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия 2014; 5: 101–108. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-462-469>
14. Ionin V. A., Listopad O. V., Nifontov S. E., Vasiljeva E. U., Soboleva A. V., Belyaeva O. D., Baranova E. I. Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. Arterial Hypertension J. 2014; 5: 101–108 (Russian).
15. Gudbjartsson D. F., Arnar D. O., Helgadóttir A., et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. nature 2007; 448 (7151): 353–7. DOI: 10.1038/nature06007.
16. Ferrán A., Alegret J. M., Subirana I., et al. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. Rev Esp Cardiol (Engl. Ed) 2014; 67 (10): 822–9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.12.019>
17. A. V. Kuskaeva, S. Yu. Nikulina, A. A. Chernova, N. V. Aksyutina. Ration Pharmacother Cardiol 2016; 12 (3) <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336>
18. Page S. P., Siddiqui M. S. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22 (3): 265–70. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01910.x>
19. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. Eur Heart J 2009; 30: p. 2969–2977c.
20. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями. Медицинский алфавит. 2019; 2 (30): 23–27
21. Khidirova L. D., Yakhontov D. A. Assessment of progression of atrial fibrillation in middle-aged individuals with hypertension in combination with comorbid extracardiac diseases. Medical Alphabet. 2019; 2 (30): 23–27. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-23-27..](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-23-27..)
22. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А., Мамедов М. Н. Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (3): 368–373.
23. Khidirova L. D., Yakhontov D. A., Zenin S. A., Mamedov M. N. Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardiac Disorders. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (3): 368–373. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373>
24. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Куропий Т. С., Зенин С. А. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и парадокс ожирения. Евразийский кардиологический журнал. 2019; 25; 1: 4–8.
25. Khidirova L. D., Yakhontov D. A., Kurapii T. S., Zenin S. A. Atrial fibrillation in combination with arterial hypertension and obesity paradox. Eurasian Heart Journal. 2019; 25; 1: 10–13 (In Russ.).
26. George M. G. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance – four states, 2005–2007. M. G. George, X. Tong, H. McGruder, P. Yoon, W. Rosamond, A. Winquist, J. Hinchey, H. K. Wall, D. K. Pandey. MMWR. Surveill. Summ. 2009; 58 (7): 1–23 p. PMID: 19893482.
27. Kirchhof P. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. P. Kirchhof, M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg, T. Lewalter, A. Goette, K. Wegscheider, A. Treszl, T. Meinert, M. Oeff, U. Ravens, G. Breithardt, G. Steinbeck, Thromb. Haemost. 2011; 105 (6): 1010–23 p. <https://doi.org/10.1160/TH11-02-0070>
28. Piccini J. P. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. J. P. Piccini, E. S. Fraulo, J. E. Ansell, G. C. Fonarow, B. J. Gersh, A. S. Go, E. M. Hylek, P. R. Kowey, K. W. Mahaffey, L. E. Thomas, M. H. Kong, R. D. Lopes, R. M. Mills, E. D. Peterson. Am. Heart J. 2011; 162 (4): 606–612. e1c. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.001>
29. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006; 27 (5): 512–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi668>
30. Itravani S., Dudley S. C. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm 2008; 5 (6): 12–7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.02.025>
31. Novo G., Guffilla D., Fazio G. et al. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-inhibitors and ARBS. Br J Clin Pharmacol 2008; 66 (3): 345–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03234.x>
32. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006; 27 (5): 512–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi668>
33. Belluzzi F., Semesli L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53 (1): 24–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.071>
34. Tayebjee M. H., Creta A., Moder S. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. Europace 2010; 12 (11): 1537–42. <https://doi.org/10.1093/europace/euq284>
35. Klemm H. U., Heitler T., Rupprecht U. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. Cardiology 2010; 117 (1): 14–20. <https://doi.org/10.1159/000318016>

Статья поступила / Received 13.08.22

Получена после рецензирования / Revised 23.08.22

Принята к публикации / Accepted 06.10.22

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины¹. E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Осмиева Зурита Магомедовна, студентка VI курса². E-mail: z.m.osmieva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4735-3861

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

About authors

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine¹. E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Osmieva Zurita M., 6th year student². E-mail: z.m.osmieva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4735-3861

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Для цитирования: Хидирова Л. Д., Осмиева З. М. Роль полиморфизма гена AGTR1 в прогрессировании и развитии осложненной фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью. Медицинский алфавит. 2022; (30): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-12-18>.

For citation: Khidirova L. D., Osmieva Z. M. Role of AGTR1 gene polymorphism in progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension disease. Medical alphabet. 2022; (30): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-12-18>.

