

На правах рукописи

Шишкова Ксения Юрьевна

**АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS10824026,
RS3740293 10 ХРОМОСОМЫ С РАЗВИТИЕМ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Красноярск
2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Никулина Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом клинической кардиологии

Минушкина Лариса Олеговна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» управления делами Президента Российской Федерации

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «23» июня 2022 г. в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, <http://www.krasgmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.013.01

кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Фибрилляция предсердий (ФП) - нарушение ритма сердца, характеризующееся нескоординированной электрической активностью предсердий с частотой 350-700 в минуту, с отсутствием Р волны на ЭКГ и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков [ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2020], что приводит к нарушению механической функции сердца [Zimetbaum P., 2017]. В 2010 г. число людей с диагнозом ФП в мире составляло более 33 млн. человек. В настоящее время популяционная распространенность фибрилляции предсердий около 1-2% и эти цифры, скорее всего, изменятся в сторону увеличения в ближайшие 50 лет [Bhat A., 2020, Roth G. A., 2020, Faxén J., 2019].

В Российской Федерации распространенность ФП около 6%, что превышает аналогичные зарубежные показатели в 1,5 раза [Haim M., 2015, Chao T. F., 2017]. Популяционная частота ФП нарастает с возрастом – от <0,5% в возрастной декаде 40-50 лет до 5-15% в возрастной группе 80 лет. По прогнозам специалистов, к 2030 г. ФП разовьется у каждого четвертого взрослого человека среднего возраста в Европе и США, к 2030 г. только в Европе ожидается 14–17 млн. пациентов с ФП [Колбин А.С., 2018, Bhat A., 2020, Feghaly J., 2018, Fox C. S., 2004].

ФП существенно ухудшает качество жизни пациента и повышает риск развития хронических заболеваний почек, инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, старческой деменции, внезапной сердечной смерти и значительно повышает общую смертность [Althoff T. F., 2021, Anselmino M., 2017, Viganì S. S., 2021].

В определенном % случаев (около 30%) ФП регистрируется без определенной связи с какими – либо сердечно-сосудистыми или иными заболеваниями пациента. В литературных источниках данная ФП называется идиопатическая (изолированная) ФП. Генеалогические исследования семей с ФП и генетические исследования генома пациентов с идиопатической ФП предполагают генетическую детерминированность данной патологии [Лебедев Д.С., 2021, Hucker W. J.,

2016, Nesheiwat Z., 2021]. Причем число подтвержденных ассоциаций с ФП регулярно увеличивается, что позволило в отношении данной патологии применить термин генетический полиморфизм ФП.

Выявление генетических предикторов предрасположенности к ФП имеет важное значение для курации пациентов с данной патологией, поскольку позволяет осуществлять прогноз развития ФП у асимптомных лиц, прежде всего в семьях пациентов с ФП, а также дополняет и расширяет пул генетических маркеров ФП, что позволяет идентифицировать персонифицированные молекулярные мишени для лекарственной терапии.

Степень разработанности темы исследования. Большинство работ, посвященных изучению генетических предикторов развития фибрилляции предсердий, принадлежат зарубежным авторам. Генетический базис ФП начали исследовать с семейных случаев этого заболевания, которые документируются еще с 1936 г. [Campuzano O., 2016]. В 1997 году В. Brugada et al. впервые предположили, что генами-кандидатами развития ФП могут быть *ADRB1*, *ADRA2*, *GPRRS*, локализованные на 10 хромосоме [Колбин А.С., 2018]. В 2003 г. была зафиксирована генетически обусловленная ФП в азиатской популяции. Chen Y. H. et al. впервые описали генетическую мутацию, локализованную на 11 хромосоме, в гене *KCNQ* [Chen Y. H., 2003]. Благодаря GWAS были верифицированы значимые для развития ФП гены *KCNN3*, *HCN4*, *CAVI*, *HCN4* и *KCNN3* [Andersen J. H., 2021, Lubitz S. A., 2016, Gutierrez A., 2016]. Однако, несмотря на распространенность ФП, в китайской и латиноамериканской популяции, достоверных ассоциаций с развитием ФП rs10824026 гена *SYNPO2L* не обнаружено (B.Chalazan, Y.Liu).

В России изучением вопроса генеалогии и генетики в области нарушения ритма сердца занимались С.Ю. Никулина (1993г., 2000г.), Н.В. Аксютин (2014г.), Е.Е. Алданова (2018г.). Два последних автора определили гены - *PITX2*, *FGB*, *GPIa*, *GPIfa*, которые являются генами - предикторами развития ФП. Изучения ассоциаций полиморфизмов генов *SYNPO2L*, *MYOZ1* с развитием фибрилляции предсердий в России ранее не проводилось.

Цель работы: Разработать и обосновать персонифицированную оценку рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов с учетом полиморфизмов rs10824026 и rs3740293 10 хромосомы.

Задачи исследования:

1. Оценить клинико –ЭКГ проявления ФП у пациентов с первичной и вторичной формами ФП.
2. Проанализировать встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов rs10824026 гена *SYNPO2L* и rs3740293 гена *MYOZ1* среди пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы.
3. Оценить ассоциации полученных генетических данных однонуклеотидного полиморфизма генов *SYNPO2L* rs10824026, *MYOZ1* rs3740293 с особенностями клинического течения фибрилляции предсердий, половозрастными характеристиками пациентов с ФП, размерами левого предсердия.
4. Оценить эффективность хирургического лечения при ФП и проанализировать генетические особенности пациентов с рецидивом ФП.
5. Провести логистический регрессионный анализ для выявления прогностической значимости изучаемых генетических предикторов на факт развития фибрилляции предсердий, учитывая половозрастные и клинико- электрокардиографические формы ФП.
6. Разработать и апробировать компьютерную программу «Персонифицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».

Научная новизна исследования. В данной работе впервые был проведен поиск генетических ассоциаций полиморфизма гена *SYNPO2L* rs10824026, *MYOZ1* rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий в РФ. Была выявлена ассоциация аллеля *G* и гомозиготного генотипа *G/G* ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L* с развитием ФП. При разделении по полу в группе с первичной формой ФП генотип *G/G* при сравнении с контрольной группой статически значимо преобладал среди лиц женского пола. Также впервые оценен вклад данных ОНП в ремоделирование левого предсердия у больных с ФП.

Зарегистрировано, что эффективность хирургического лечения ФП составляет 45% в группе первично госпитализируемых и 15,8% в группе повторно госпитализируемых пациентов. Доказано, что редкий гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с развитием рецидива ФП.

С помощью логистического регрессионного анализа доказана предиктивная значимость генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной формы. Наиболее значимо данная зависимость реализуется для пациентов женского пола и проведенным хирургическим лечением ФП.

Разработана и апробирована компьютерная программа «Персонафицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».

Практическая значимость работы. Полученные результаты работы могут быть использованы для повышения точности прогнозирования развития фибрилляции предсердий в семьях больных с данной патологией, проведения ранней целенаправленной профилактики прогрессирования заболевания и персонафицированного подхода к ведению данной категории пациентов. Использование «патологических» генотипов и аллелей генов *SYNPO2L* и *MYOZ1* в качестве дополнительных факторов риска развития ФП позволит выделить группы пациентов, подлежащих диспансерному учету и требующих разработки индивидуальной программы наблюдения и дополнительного контроля терапии сопутствующих заболеваний.

Внедрение результатов исследования в практику. По теме диссертационного исследования разработана компьютерная программа «Персонафицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» с учетом анамнеза и клинико-генетических характеристик пациента.

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в практику специализированного кардиологического отделения, амбулаторно-поликлинического отделения КГБУЗ КМКБ №20 им. И. С. Берзона г. Красноярск, кардиологического отделения «Профессорской клиники» КрасГМУ. Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс кафедры факультетской терапии Красноярского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования. Исследование проводилось с применением следующих методов: аналитический, клинический, анамнестический, функциональный, статистический.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с первичной (идиопатической/ изолированной) формой ФП характеризуются более легким клиническим течением ФП по шкале EHRA по сравнению с пациентами вторичной формой ФП.
2. Генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* повышает риск развития ФП. Редкий гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с ФП в группе лиц женского пола с проведенным хирургическим лечением.
3. Носительство гомозиготного генотипа G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциировано с увеличенным размером ЛП у пациентов с ФП.
4. Эффективность хирургического лечения ФП составляет 45% в группе первично госпитализируемых и 15,8% в группе повторно госпитализируемых пациентов. Редкий гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с развитием рецидива ФП.
5. Логистический регрессионный анализ подтверждает предиктивную значимость наличия генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной формы. Наиболее значимо данная зависимость реализуется у пациенток с проведенным хирургическим лечением ФП.
6. Компьютерная программа «Персонафицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» - новая технология прогнозирования вероятности развития ФП.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Материалы диссертации доложены на Российско-Итальянской конференции в ФЦССХ («Association of polymorphisms of 10 chromosomes with the atrial fibrillation» г. Красноярск, 2017г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов («Оценка эффективности РЧА у пациентов с ФП в зависимости от индивидуальных особенностей генотипа. Первый опыт» г. Екатеринбург, 2018 г.), на Российско-японском

медицинском симпозиуме (г. Красноярск, 2018 г.), на Всероссийской кардиологической конференции (г. Красноярск, 2019 г.), на I Международном конгрессе «Генетика и сердце» («Ассоциации полиморфизмов rs10824026 в развитии фибрилляции предсердий» г. Москва, 2020 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов («Кандидатные гены фибрилляции предсердий» г. Казань, 2020 г.), на IX съезде кардиологов Сибирского Федерального округа («Генетические предикторы фибрилляции предсердий» г. Новосибирск, 2021).

По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 4 - в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 1 опубликована в международной печати (Web of Science), 1 авторское право на компьютерную модель программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах, иллюстрирована 10 рисунками и 97 таблицами. Она состоит из введения, глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 155 источников: 10 отечественных и 145 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Основная группа нашего исследования составила 224 пациента с ФП. Из 224 пациентов у 139 (62,05%) пациентов была выполнена катетерная абляция. У 37 пациентов с проведенным оперативным вмешательством из 139 (26,61%) верифицирована первичная (изолированная форма) ФП, 102 пациента из этой подгруппы (45,54%) имели вторичную форму ФП. У 82 пациентов с ФП, которым не проводилось оперативное вмешательство, из 224 (36,6%) диагностирована вторичная форма ФП, у 3 пациентов с ФП (1,33%), которым не проводилось оперативное вмешательство, диагностирована первичная форма ФП.

Основная группа нашего исследования – пациенты с ФП, проходящие стационарное лечение в двух крупных лечебных учреждениях г. Красноярска: ФГБУ «Федеральный Центр сердечно – сосудистой хирургии» (139 пациентов)

и в кардиологических отделениях КГБУЗ КМКБ №20 им И.С. Берзона (85 пациентов). Клинический осмотр и лабораторно – инструментальные исследования осуществлялись в стационаре как до, так и после оперативного вмешательства. Динамическое наблюдение за пациентами проводилось через 1, 6 и 12 месяцев.

Критерии включения пациентов в исследование: лица мужского и женского пола; пациенты с подтвержденным диагнозом ФП согласно рекомендации РКО, ЕКО (по данным ЭКГ – нерегулярные интервалы RR, наличие F- волны, отсутствие зубцов Р); наличие у обследуемого впервые выявленной/пароксизмальной/персистирующей /длительно персистирующей или постоянной формы ФП; проживание обследуемого в г. Красноярске или Восточносибирском федеральном округе; принадлежность к европейской популяции; добровольное информированное согласие на исследование, в том числе проведение молекулярно-генетического исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие у обследуемого ФП, ассоциированной с клапанной патологией; больные с неуточненным диагнозом НРС; проживание вне Восточносибирского федерального округа; принадлежность пациента к иным расам; неспособность обследуемого выполнить необходимые условия; отказ от участия в исследовании.

Для сравнения полиморфизмов изучаемых генов в группе пациентов с ФП (основная группа исследования) и в группе пациентов без данной патологии (контрольная группа исследования), на основе договора с НИИ Терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН, была сформирована контрольная группа нашего исследования путем анализа и отбора части данных пациентов международного проекта HAPPIE (Health, Alcohol and Psychological factors In Eastern Europe), который проводился на базе популяционной выборки жителей Кировского и Октябрьского районов г. Новосибирска.

Основная группа составила 224 пациента (средний возраст $61,47 \pm 10,62$ лет) и включала 111 мужчин (средний возраст $58,18 \pm 10,16$ лет), и 113 женщин (средний возраст $64,70 \pm 10,09$ лет), 49,6% и 50,4% соответственно. Лица контрольной группы составили 171 человек (средний возраст $56,00 \pm 8,27$ лет), среди

которых 88 мужчин (средний возраст $54,00 \pm 9,40$ лет), -51,5% и 83 женщины (средний возраст $59,00 \pm 5,98$ лет) 48,5%.

Пациенты с проведенным оперативным лечением были распределены на следующие подгруппы в зависимости от вида оперативного вмешательства: катетерная радиочастотная абляция была проведена у 110 пациентов - 79,2%; катетерная криоабляция у 29 пациентов, что соответствовало 20,8%.

Распределение на подгруппы согласно этиологии заболевания выглядело следующим образом: в первую подгруппу вошли пациенты с изолированной (первичной) ФП (40 человек – 17,8%); во второй подгруппе пациенты с вторичной ФП (184 человека -82,2%);

Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование на базе КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск и на базе ФГБУ ФЦССХ г. Красноярск. Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе генетической лаборатории НИИ Терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», а также в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии на базе КрасГМУ (табл. 1).

Таблица 1. - Методы диагностики в основной группе пациентов

Вид исследования	Пациенты с оперативным лечением (n=139)		Пациенты без оперативного лечения (n=85)	
	абс.	доля, %	абс.	доля, %
ЭКГ	139	100,0	85	100,0
ЭхоКС	139	100,0	85	100,0
КАГ	139	100,0	44	51,7
ВЭМ	83	59,7	17	20,0
ХМ-ЭКГ	83	59,7	17	20,0
ЧПЭхо	139	100,0	2	2,3
Рентгеноскопия желудка	3	2,1	8	9,4
Рентгенография органов грудной клетки	139	100,0	85	100,0

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения российской Федерации (протокол №86/2018 от 08.11.2018 г).

При проведении статистического анализа полученного материала, для определения прогностической роли генетических факторов в развитии ФП и ее форм, использовался метод логистического регрессионного анализа, типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения [Афифи А., 1982; Васильева Л. А., 1989; Животовский Л. А., 1991; Боровиков В. П., 2001; Bland J. M., Altman D.G., 2000].

Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез в данной работе обозначался равным 0,05. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ «Statistica for Windows 7.0», «Excel» и «SPSS 22.0».

В качестве отклика рассматривались бинарные переменные, где 0 – отсутствие ФП (принадлежность к контрольной группе здоровых), 1 – наличие ФП (или ее отдельных форм и вариантов).

Модель логистической регрессии описывает зависимость логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации факторных переменных:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i x_i)}}$$

где,

p – вероятность прогнозируемого события,

e – основание натурального логарифма 2,72,

b₀ – константа модели,

b_n – коэффициент при предикторе x_n, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимой переменной,

n – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости модели отвергалась [Реброва О.Ю., 2002].

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе показателя отношения шансов (OR – odds ratio). При положительном коэффициенте b , значение OR превышает 1, что указывает на повышение шансов наступления прогнозируемого события. Если коэффициент b является отрицательным, OR принимает значение меньше 1, что указывает на снижение шансов наступления прогнозируемого события. Значение отношения шансов считали статистически значимыми, если в его 95% доверительный интервал не попадала единица [Рокицкий П. Ф., 1974; Животовский Л. А., 1984; Хайруллин Р. Х., 1988].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности пациентов с первичной и вторичной ФП. В ходе исследования была произведена оценка клинических симптомов ФП по классификации European Heart Rhythm Association (EHRA – Европейская ассоциация сердечного ритма). Среди пациентов с первичной ФП статистически значимо чаще преобладал I класс оценки тяжести симптомов ФП по шкале EHRA – «нет симптомов», что составило 47,5%. Среди пациентов с вторичной формой ФП статистически значимо чаще регистрировался III класс – «выраженная симптоматика» (32,6%) (табл.2)

Таблица 2. - Оценка клинических симптомов по шкале EHRA у пациентов с первичной и вторичной ФП, не зависимо от ее формы

Класс EHRA	Пациенты с ПФП (n=40)		Пациенты с ВФП (n=184)		p
	абс.	%	абс.	%	
I	19	47,5	49	26,6	0,017
II	18	45	57	30,9	0,09
III	3	7,5	60	32,6	0,04
IV	0	0,0	18	9,8	0,128

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие сопутствующей патологии утяжеляет клинические проявления ФП.

Пациентам с различными формами ФП проведена аналогичная оценка клинических симптомов нарушения ритма по модифицированной шкале EHRA.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждены для пациентов с ФП IIa класса по шкале EHRA при сравнении пациентов с пароксизмальной формой ПФП и ВФП, то есть среди пациентов с первичной формой ФП преобладают пациенты IIa класса клинических симптомов по шкале EHRA (табл.3).

Таблица 3. - Оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с пароксизмальной ФП

Класс EHRA	Пациенты с ПФП, пароксизмальная форма (n=26)		Пациенты с ВФП, пароксизмальная форма (n=75)		p
	абс.	%	абс.	%	
I	12	46,1	39	52	0,607
II a	7	27	3	4	0,003
II b	6	23	15	20	0,739
III	1	3,9	16	21,3	0,076
IV	0	0	2	2,7	0,706
Итого	26	100%	75	100%	

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждены для пациентов с ФП I класса по модифицированной шкале EHRA при сравнении пациентов с персистирующей формой ПФП и ВФП, то есть среди пациентов с первичной формой ФП преобладают пациенты I класса клинических симптомов по шкале EHRA (табл.4).

Таблица 4. - Оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с персистирующей ФП

Класс EHRA	Пациенты с ПФП, персистирующая форма (n=10)		Пациенты с ВФП, персистирующая форма (n=51)		p
	абс.	%	абс.	%	
I	5	50	6	11,8	0,008
II a	1	10	9	17,6	0,556
II b	2	20	18	35,3	0,354
III	2	20	14	27,5	0,626
IV	0	0	4	7,8	0,652
Итого	10	100%	51	100%	

При оценке клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA среди пациентов с длительно персистирующей и постоянной формой ФП статистически значимых различий выявлено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с первичной ФП, в частности, с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, клинически значительно легче переносят эпизоды нарушения сердечного ритма, в отличие от пациентов с вторичной формой ФП.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *SYNPO2L*, *MYOZ1* у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группах пациентов с ФП и лиц контрольной группы установлено, что редкий гомозиготный генотип G/G гена *SYNPO2L* статистически значимо преобладал среди пациентов с ФП (10,3%) по сравнению с пациентами контрольной группы – 2,5% ($p = 0,007$) - рис.1.

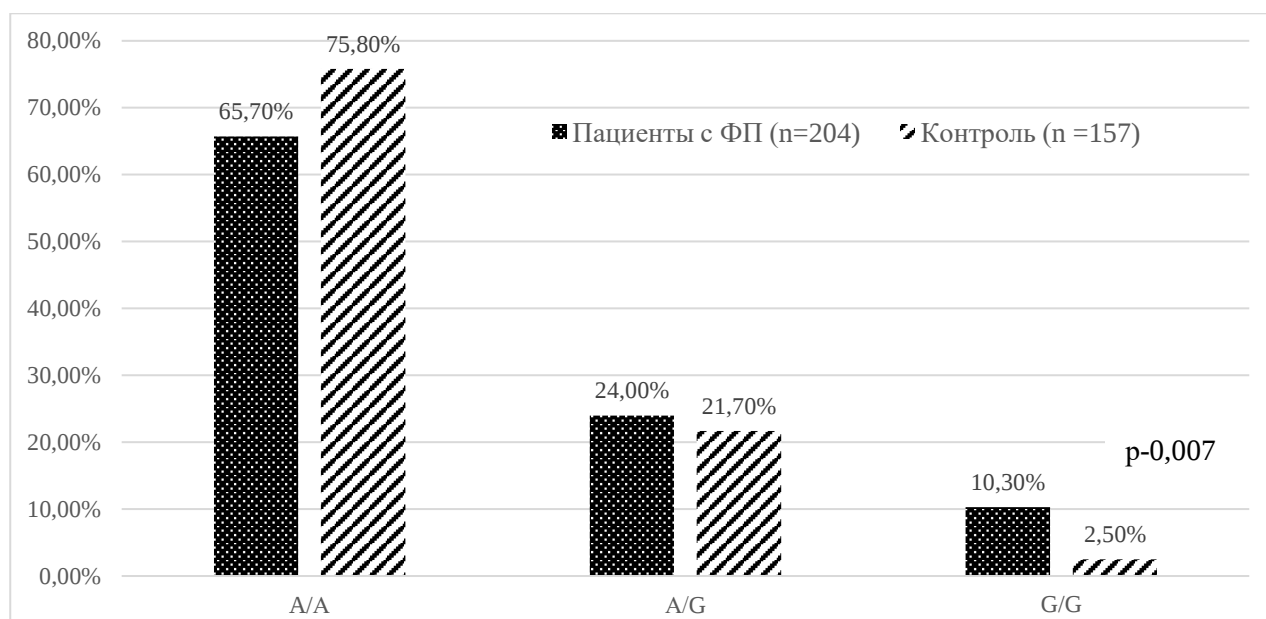


Рисунок 1. Распределение частот генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* среди пациентов с ФП и лиц контрольной группы.

При разделении пациентов по полу статистически значимые различия ($p = 0,001$) выявлены при сравнении частот генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* в подгруппах пациенток с ФП и женщин контрольной группы. Частота редкого гомозиготного генотипа G/G гена *SYNPO2L* преобладала в группе больных женщин по сравнению с лицами контрольной группы, что составило 22,4% в основной

группе против 2,4% в группе контроля ($p = 0,001$, ОШ; 95%ДИ ОШ 0,432 [0,217-0,860], рис.2

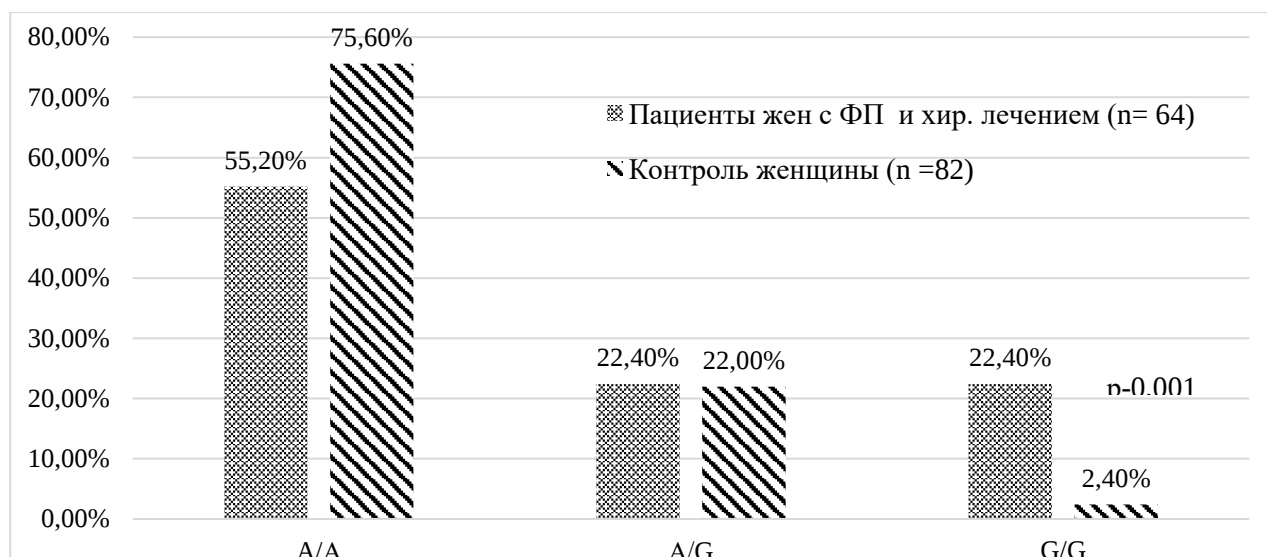


Рисунок 2. Распределение частот генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* среди женщин с ФП и проведенным хир. лечением и лиц контрольной группы

В подгруппе мужчин при сравнении частот генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* среди мужчин с ФП и лиц контрольной группы статистически значимых различий получено не было.

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей не было выявлено ни в одной из обследуемых групп пациентов.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *SYNPO2L*, *MYOZ1* у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы при оценке размера ЛП.

При сравнении частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в подгруппах пациентов с расширенным и нормальными размерами левого предсердия установлено, что гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю ОНП A/G гена *SYNPO2L* статистически значимо чаще преобладает в группе пациентов с расширенным ЛП по сравнению с пациентами с нормальными размерами ЛП (17,5% против 4,8%, $p=0,04$) - рис.3.

Таким образом, носительство гомозиготного генотипа G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциировано с увеличенным размером ЛП у пациентов с ФП.

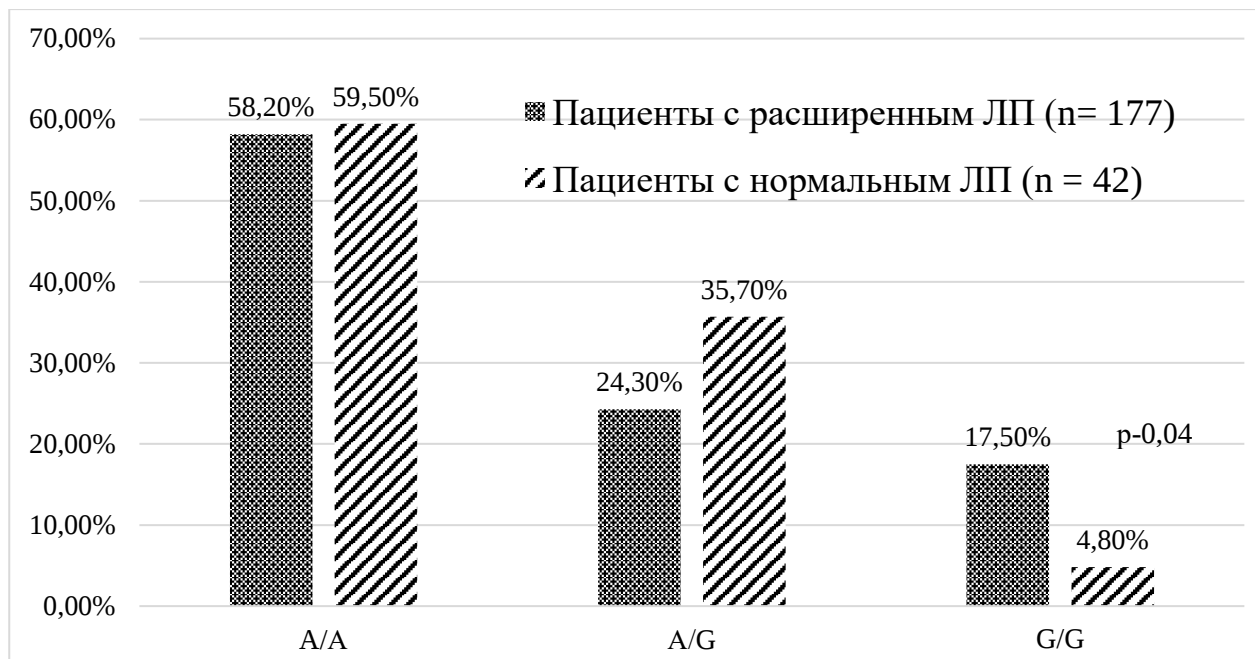


Рисунок 3. Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с расширенным ЛП и с нормальным ЛП.

Эффективность хирургического лечения фибрилляции предсердий у лиц основной группы

Для проведения хирургического лечения ФП госпитализировано 139 пациентов. Из них 120 пациентов (83,6%) госпитализированы впервые, а 19 человек (13,7%) поступили для хирургического вмешательства повторно. При проведении молекулярно-генетического исследования rs10824026 гена *SYNPO2L* в данной группе пациентов определены следующие генотипы: генотип A/A – 79 человек – 56,8%; генотип A/G – 34 человека -24,5%; генотип G/G – 26 человек -18,7%. Из них, у пациентов, которые были госпитализированы впервые, частоты генотипов распределились следующим образом: генотип A/A – 73 человека - 60,8%; генотип A/G – 27 человек -22,5%; генотип G/G – 20 пациентов -16,7%. Среди повторно госпитализируемых для оперативного вмешательства пациентов верифицированы следующие частоты генотипов- генотип A/A был верифицирован у 6 человек -31,6%; генотип A/G – у 7 человек -36,8%; генотип G/G – у 6 человек -31,6%. Вышеуказанные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. - Распределение частот генотипов полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с ФП и частотой госпитализаций

Полиморфный аллель- ный вариант	Всего	Первичная гос- питализация		Повторная гос- питализация	
		абс.	%	абс.	%
A/A	79	73	60,8	6	31,6
A/G	34	27	22,5	7	36,8
G/G	26	20	16,7	6	31,6
Итого	139	120		19	

Среди 139 пациентов с проведенным оперативным лечением у 82 человек (60%) в течение первого года после хирургического вмешательства (РЧА/ ККА) был диагностирован рецидив ФП. Количество пациентов с сохраненным синусовым ритмом в течение года наблюдения - 57 человек (40%). Эффективность хирургического лечения пациентов из основной группы составила 40%. Рецидив ФП у пациентов, которые были госпитализированы впервые, задокументирован у 66 из 120 человек, что составляет 55%. Эффективность оперативного лечения 45%. Рецидив ФП у пациентов, которые были госпитализированы повторно, зафиксирован у 16 из 19 человек (84,2%). Эффективность оперативного лечения - 15,8%.

Спустя 1 год после проведенного хирургического лечения ФП у пациентов с рецидивом ФП (n=82) распространенный гомозиготный генотип A/A верифицирован у 39 человек- 47,5%, гетерозиготный генотип A/G у 23 человек -28,1%, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G - у 20 человек -24,4%. Среди пациентов с сохранившимся синусовым ритмом спустя год после хирургического лечения ФП (n=57) были определены следующие генотипы rs10824026 гена *SYNPO2L* – генотип A/A у 40 человек -70,2%, генотип A/G – у 11 -19,3%, генотип G/G - у 6 человек -10,5%. Наглядно результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. - Распределение частот генотипов полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП в течение года после проведенного хирургического лечения и пациентов с синусовым ритмом

Полиморфный аллельный вариант	Всего	Пациенты с рецидивом ФП (n=82)		Пациенты с синусовым ритмом (n=57)		p
		абс.	%	абс.	%	
A/A	79	39	47,5	40	70,2	0,794
A/G	34	23	28,1	11	19,3	0,240
G/G	26	20	24,4	6	10,5	0,047
Итого	139	82		57		

Выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа G/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с рецидивом ФП по сравнению с группой пациентов с синусовым ритмом спустя год после оперативного лечения ФП, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с гомозиготным генотипом G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* к повторному рецидиву ФП после очередного оперативного лечения и к неустойчивому синусовому ритму.

Множественная логистическая регрессия в прогнозировании развития фибрилляции предсердий

При проведении логистического регрессионного анализа на первом этапе проводили оценку значимости предполагаемых генетических предикторов для всех случаев ФП (таблица 7).

Таблица 7. - Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ФП в общей группе пациентов

Предикторы	(b) Коэфф. Регрессии	Станд. ошибка	χ^2	p	OR
Пол	0,264	0,228	1,340	0,247	1,302
rs10824026 (гомозигота G/G)	1,120	0,609	3,378	0,066	3,065
rs10824026 (гомозигота A/A)	-0,424	0,295	2,068	0,150	0,654
rs3740293 (гомозигота A/A)	0,241	0,301	0,644	0,422	1,273
Константа	0,178	0,302	0,346	0,556	1,195
rs10824026 (гомозигота G/G)	1,269	0,567	5,004	0,025	3,559
Константа	0,178	0,115	2,384	0,123	1,194

Статистически значимая ($\chi^2=9,559$; $p=0,049$) однофакторная регрессионная модель с пошаговым включением единственного предиктора демонстрирует значимое увеличение шансов развития ФП при наличии у пациента генотипа G/G гена rs10824026 по сравнению с другими аллельными вариантами (A/A и A/G).

При разделении пациентов с ФП на подгруппы в зависимости от течения заболевания и его формы (первичная или вторичная ФП), при проведении логистического регрессионного анализа, установлено, что статистически значимое влияние на развитие пароксизмальной формы ФП показало только наличие генотипа G/G гена rs10824026 ($p=0,019$).

Результаты регрессионного анализа предикторов для пароксизмального течения ФП представлены в таблице 8.

Таблица 8. - Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования пароксизмального течения ФП

Предикторы	(b) Коэфф. Регрессии	Станд. ошибка	χ^2	p	OR
Пол	0,145	0,289	0,252	0,616	1,156
rs10824026 (гомозигота G/G)	1,549	0,662	5,476	0,019	4,708
rs10824026 (гомозигота A/A)	-0,376	0,350	1,151	0,283	0,687
rs3740293 (гомозигота A/A)	0,277	0,362	0,583	0,445	1,319
Константа	-0,691	0,391	3,120	0,077	0,501
rs10824026 (гомозигота G/G)	1,698	0,602	7,952	0,005	5,461
Константа	-0,686	0,147	21,907	<0,001	0,504

Однофакторная регрессионная модель является статистически значимой ($\chi^2=9,223$; $p=0,002$). Согласно ей, присутствие у пациента генотипа G/G гена rs10824026 увеличивает шансы развития пароксизмальной формы ФП (OR=5,461; ДИ 95% 0,687-0,769).

Коэффициент детерминации данной модели ($R^2=0,055$) дает статистически значимое объяснение присутствием в генотипе аллеля G вероятности развития пароксизмальной ФП на 5,5%. При этом модель имеет специфичность 93,2% для предсказания отсутствия пароксизмального течения ФП, и с чувствительностью 13,6% предсказывает его наличие.

Компьютерная модель программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий»

При активации программы пользователю открывается форма ввода данных, в которую вносятся паспортные и медицинские данные пациента, включающие в себя данные анамнеза, общего осмотра, клинических, инструментальных и молекулярно-генетических исследований, сведения о длительности ФП, данные о проводимой антиаритмической терапии, показатели ЭхоКС, выявленный при молекулярно-генетическом исследовании генотип полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22, а также сведения о проведенных ранее оперативном лечении ФП. Исходя из введенных данных, рассчитывается прогнозируемая эффективность аблации. Таким образом, врач может рассчитать предполагаемую эффективность аблации как отдельного пациента, так и проводить статистический анализ в определенных группах пациентов, что позволит прогнозировать целесообразность проведения КА или определить наилучший метод аблации персонализировано для каждого пациента.

Прогнозируемая эффективность аблации по сумме набранных баллов:

0-7 баллов - низкий риск рецидива;

8-14 баллов - средний риск рецидива;

15- 20 баллов - высокий риск развития рецидива после оперативного вмешательства.

Апробация компьютерной программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» была проведена на базе кардиологических отделений КМКБ №20, а также ретроспективно на основной группе пациентов с ФП, включенных в исследование.

Результаты апробации программы представлены в виде чувствительности, специфичности и точности метода.

1. Чувствительность - 0,932 95% ДИ 0,849-0,970

2. Специфичность - 0,950 95% ДИ 0,835-0,986

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с первичной ФП характеризуются более легким течением ФП, I и II класс оценки симптомов ФП по шкале EHRA. Пациенты с вторичной ФП характеризуются более выраженной клинической симптоматикой ФП, III класс оценки симптомов по шкале EHRA.

2. Выявлена ассоциация редкого гомозиготного генотипа rs10824026 гена *SYNPO2L* с развитием ФП в группе пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы (10,3% в основной группе против 2,5% в группе контроля, (p=0,007). При распределении пациентов по половому признаку выявлена ассоциация данного генотипа у лиц женского пола (22,4% в основной группе против 2,4% в группе контроля, p=0,001).

3. Гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с увеличенным размером ЛП у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с нормальными размерами ЛП (17,5% против 4,8%, p=0,04).

4. Среди первично госпитализируемых пациентов эффективность оперативного вмешательства – 45%, среди повторно госпитализируемых – 15,8%. Доказана ассоциация редкого гомозиготного генотипа G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* с развитием рецидива ФП после оперативного лечения в группе пациентов повторно госпитализируемых по сравнению с пациентами, госпитализированными впервые (24,4% в группе повторно госпитализируемых против 10,5% в группе первично госпитализируемых), (p=0,047).

5. Статистически значимая ($\chi^2=9,559$; p=0,049) однофакторная регрессионная модель с пошаговым включением единственного предиктора демонстрирует значимое увеличение шансов развития ФП при наличии у пациента генотипа G/G гена rs10824026 по сравнению с другими аллельными вариантами (A/A и A/G). При включении всех предикторов в многофакторный анализ статистически значимое влияние на развитие пароксизмальной формы ФП показало только наличие генотипа G/G гена rs10824026 (p=0,019).

6. Разработана и апробирована компьютерная модель программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий». Чувствительность 95%, специфичность 95%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам-кардиологам и терапевтам:

1. С целью выявления групп повышенного риска развития ФП рекомендуется в семьях этих пациентов определять A/G полиморфизм rs10824026 гена *SYNPO2L*.

2. Персонализированный алгоритм прогнозирования фибрилляции предсердий, согласно компьютерной программе «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий», необходимо использовать пациентам с пароксизмом ФП младше 40 лет, при повторной госпитализации на оперативное лечение, а также при семейной форме ФП, в первую очередь в амбулаторных учреждениях с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента и динамического прогноза развития клинико – ЭКГ форм ФП.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Putative role of Brugada syndrome genes in familial atrial fibrillation / Maltese P.E., Aldanova E.E, Kriuchkova N.M, et al. //European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2019. - Vol.23, №17. - P.7582-7598.
2. Роль однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена *SYNPO2L* в развитии фибрилляции предсердий в исследовании на восточносибирской популяции / Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А., и др. // CardioСоматика. - 2019. - Т.10, №4. - С.34-38.
3. Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий / Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А., и др. // CardioСоматика. - 2020. - Т.11, №2. - С.50-54.
4. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий (Обзор литературы) / Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А., и др. // Российский кардиологический журнал. -2021. Т.26, №7. – С.116-120.

5. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий методом множественной логистической регрессии / Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. // Терапия. - 2021. - № 9. - С. 66-74.

СПИСОК УПОТРЕБЛЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВФП – вторичная форма фибрилляции предсердий

ВЭМ – велоэргометрия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КА –катетерная абляция

КАГ – коронароангиография

ККА- катетерная криоабляция

ЛП – левое предсердие

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОШ – отношение шансов

ПФП- первичная форма фибрилляции предсердий

РЧА –радиочастотная абляция

ФП- фибрилляция предсердий

ХМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

ЧПЭхоКГ- чреспищеводная эхокардиография

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХОКГ – эхокардиография

ADRB1 –ген белковой субъединицы бетаадренорецептора

ADRA2B – ген белковой субъединицы адренорецептора

CAV1 – ген, кодирующий белок кавеолин-1

EHRA- European Heart Rhythm Association– Европейская ассоциация сердечного ритма

FGB- ген, кодирующий бета- субъединицу фибриногена

GPIa – ген, кодирующий белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин

GPIfia – ген, кодирующий тромбоцитарный гликопротеин

GPRRS –ген- супрессор опухолей

GWAS - Genome-Wide Association Studies (крупномасштабные геномассоциированные исследования)

HCN4 – ген, кодирующий белок активированный натрием гиперполяризационный циклический нуклеотид-стробируемый канал 4

KCNQ- ген, кодирующий калиевые потенциал-зависимые ионные каналы в головном мозге.

KCNN3- ген, кодирующий перенос ионов калия через мембрану кардиомиоцита

MYOZ1- ген, кодирующий сигнальные белки, локализующийся на Z-диске и определяющие сердечную саркомерную функцию

PITX2- ген, кодирующий белок, действующий как транскрипционный фактор и регулирующий экспрессию гена проколлаген-лизил-гидроксилазы.

SYNPO2L - ген, кодирующий сигнальные белки, локализующийся на Z-диске и определяющие сердечную саркомерную функцию