

Стафеева Елена Александровна

**НОВЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ  
СИНДРОМЕ**

3.1.20 Кардиология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, доцент

Ложкина Наталья Геннадьевна

**Официальные оппоненты:**

**Гарганеева Алла Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда научно-исследовательского института Кардиологии (Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук).

**Муталова Эльвира Газизовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04, созданного на базе ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте:

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

**Гордеев Иван Геннадьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный вид нарушения ритма сердца в клинической практике, который ассоциирован с повышенной смертностью (общей, сердечно-сосудистой и внезапной), высоким риском инсульта и системной эмболии, сердечной недостаточности, острых коронарных синдромов (ОКС), ухудшением качества жизни. Наличие ФП у больного ОКС повышает вероятность не только ишемических, но и геморрагических событий (Kirchhof P. et al., 2016). Фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром, безусловно, имеют тесные патогенетические связи. С одной стороны, ФП повышает риск ОКС за счет эмболического механизма поражения коронарных артерий, а с другой – ишемия и острое ремоделирование предсердий также способствует развитию ФП. Сопутствующая и фоновая патология, а именно наличие хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета 2 типа, хронической обструктивной болезни сердца, ожирения по висцеральному типу потенцируют риск ФП в сочетании с ОКС увеличивают общий сердечно-сосудистый риск у этих больных (Mahajan, R. et al., 2021, Shenasa, M et al., 2014). Фибрилляция предсердий, как и ОКС являются мультифакторными заболеваниями, поэтому наибольший интерес с точки зрения диагностики, лечения и прогноза представляет поиск генетических маркеров, ассоциированных с данными патологиями (Braga C. G. et al., 2015). Самым перспективным методом признается поиск корреляций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), выявленных при полногеномном анализе ассоциаций (GWAS) для несемейной фибрилляции предсердий, можно подразделить на гены ионных каналов, гены, ответственные за кардиогенез и гены-регуляторы метаболизма кальция (Van Ouwkerk A. F. et al.) показать связи с ФП. Поскольку данные международных полногеномных ассоциативных исследований противоречивы, настоящее исследование по поиску генетических в сочетании с клиническими, лабораторными и функциональными маркерами ФП у больных ОКС представляется крайне актуальным.

**Степень разработанности темы диссертации.** Самым первым крупным клиническим исследованием по изучению распространенности и факторов риска ФП, а также влияния ФП на риск инсульта и смерти было Фремингемское исследование. Впоследствии проводились другие исследования, доказавшие высокий кумулятивный риск неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с ФП. Данные многочисленных работ по поиску рискованных молекулярно-генетических маркеров, включающих как единичные, так и

полногеномные ассоциативные исследования, противоречивы (Метелев И. С., и др. 2016; обуславливают необходимость настоящего исследования.

**Гипотеза исследования.** Среди пациентов с острым коронарным синдромом больные с фибрилляцией предсердий будут иметь значимые различия в клинико-биохимическом (липидный спектр, индекс массы тела, скорость клубочковой фильтрации, фракция выброса левого желудочка и др.) и генетическом профилях (rs599839, rs6795970, rs2200733, rs11556924, rs10824026). Кроме того, наличие фибрилляции предсердий будет оказывать влияние на прогноз у пациентов после перенесенного ОКС.

**Цель исследования.** Выявить наиболее значимые маркеры развития, прогрессирования и прогноза фибрилляции предсердий у больных острым коронарным синдромом путем анализа клинических, лабораторных, функциональных и генетических факторов риска.

**Задачи исследования:**

1. Определить вклад некоторых факторов (индекс массы тела, функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, факт курения, липидный профиль, наличие многососудистого поражения коронарного русла, наличие сахарного диабета 2 типа, скорость клубочковой фильтрации) в риск развития фибрилляции предсердий у больных, перенесших острый коронарный синдром.

2. Выявить какие из факторов риска (пол, возраст, индекс массы тела, функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, факт курения, липидный профиль, наличие многососудистого поражения коронарного русла, наличие сахарного диабета 2 типа, скорость клубочковой фильтрации) являются достоверно значимыми маркерами прогрессирования фибрилляции предсердий в течение года после выписки у больных, перенесших острый коронарный синдром.

3. Изучить отдаленные (годовые) исходы (смерть, повторные госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, внеплановой реваскуляризации, острого нарушения мозгового кровообращения) у больных, перенесших острый коронарный синдром в сочетании с фибрилляцией предсердий.

4. Определить роль различных вариантов генотипов rs599839 (PSRC1), rs6795970 (Scn10a), rs2200733 (4-я хромосома), rs11556924 (ZC3HC1), rs 10824026 (10-я хромосома) в развитии фибрилляции предсердий у больных, перенесших острый коронарный синдром.

### **Научная новизна:**

1. Расширены знания о факторах, ассоциированных с риском развития ФП у больных ОКС.
2. Выявлен фактор прогрессирования фибрилляции предсердий в сочетании с ОКС в течение года после выписки – сниженная фракция выброса левого желудочка.
3. Установлено, что комбинированная конечная точка (смерть, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, госпитализации по поводу ишемической болезни сердца, инсульт) у больных с ФП и ОКС в течение года от индексного события достоверно коррелирует с повышением индекса атерогенности и возраста, а также снижением ФВ ЛЖ и уровня ЛПВП.
4. Впервые изучена роль различных вариантов генотипов rs599839 (PSRC1), rs6795970 (Scn10a), rs2200733 (4-я хромосома), rs11556924 (ZC3HC1), rs10824026 (10-я хромосома) в развитии фибрилляции предсердий у больных ОКС.
5. Впервые доказана достоверная ассоциация между наличием генотипов GG rs599839 и GG rs10824026 со сниженным риском ФП на фоне ОКС.

**Теоретическая и практическая значимость.** В настоящей работе расширены знания о факторах, ассоциированных с фибрилляцией предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом. Полученные результаты генотипирования расширяют представление о роли генетических факторов в развитии фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома. Предложено определение генетические маркеров rs599839 и rs10824026 у больных ОКС и ФП, что позволит персонифицировать их длительное ведение и наблюдение. По результатам нашего исследования пациенты со сниженной фракцией выброса имеют повышенный риск прогрессирования фибрилляции предсердий. Полученные данные могут способствовать оптимизации ведения таких пациентов.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методологической основой исследования послужили научные работы российских [1–28] и зарубежных [29–177] авторов по факторам риска ФП на фоне острых коронарных событий, а также генетическим маркерам риска ФП.

### **Положения, выносимые на защиту:**

Факторами, ассоциированными с фибрилляцией предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом, являются индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> и наличие хронической сердечной недостаточности с функциональным классом III-IV (NYHA); у мужчин дополнительными факторами риска являются курение и многососудистое поражение коронарного кровотока.

2. Генотипы GG rs599839 и GG rs10824026 являются условно протективными в отношении риска фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом.

3. Прогрессирование фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома в течение года ассоциируется со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

**Степень достоверности.** Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на всестороннем анализе литературы по теме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки (n = 266), строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

**Апробация работы.** Основные положения доложены и обсуждены на: 6-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2017); форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с Международным участием «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» (Кемерово, 2018); 8-й Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2018» (Новосибирск, 2018); Всероссийской конференции с Международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца», Форуме молодых кардиологов РКО (Астрахань, 2019). Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках темы «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5. Работа поддержана госзаданием Минздрава России по теме: «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома» № АААА-А18-118030790009-4 и грантом Пфайзер ID: 63312535 «New

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты используются в работе Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска, на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 177 источниками, из которых 149 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 38 таблиц, 7 рисунков и 1 диаграммы.

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования и его реализации. Автором работы лично проанализированы и систематизированы отечественные и иностранные публикации по теме диссертационного исследования. При участии автора сформулирована тема исследования, определены его цели и задачи, разработаны методы его проведения. Автором самостоятельно разработана карта обследования, электронная база данных и выполнен осмотр пациентов. При участии автора выполнена оценка полиморфизма генов. Автором самостоятельно разработана и заполнена электронная база данных исследования, проведена статистическая обработка полученных данных. Автором в соавторстве подготовлены и опубликованы статьи по теме диссертационного исследования.

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 133 пациента женского и мужского пола не моложе 18 лет с диагнозом острый коронарный синдром и фибрилляция предсердий, подписавшие информированное согласие на обработку персональных данных. Также всем пациентам была предоставлена форма «Информация для пациента» для ознакомления с исследованием и условиями его проведения. Группа сравнения включила 133 пациента с ОКС без ФП. Период наблюдения составил 12 месяцев. Собираемые данные были получены по результатам опроса, осмотра, обследований в период госпитализации и из медицинской документации пациентов. Всем пациентам в момент индексного события выполняли стандартный клинико-лабораторный профиль, кардиоспецифические маркеры, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ и селективная коронароангиография. Сбор данных происходил в момент включения в исследование и во время последующих визитов через 3, 6 и 12 месяцев после госпитализации (Рисунок 1).

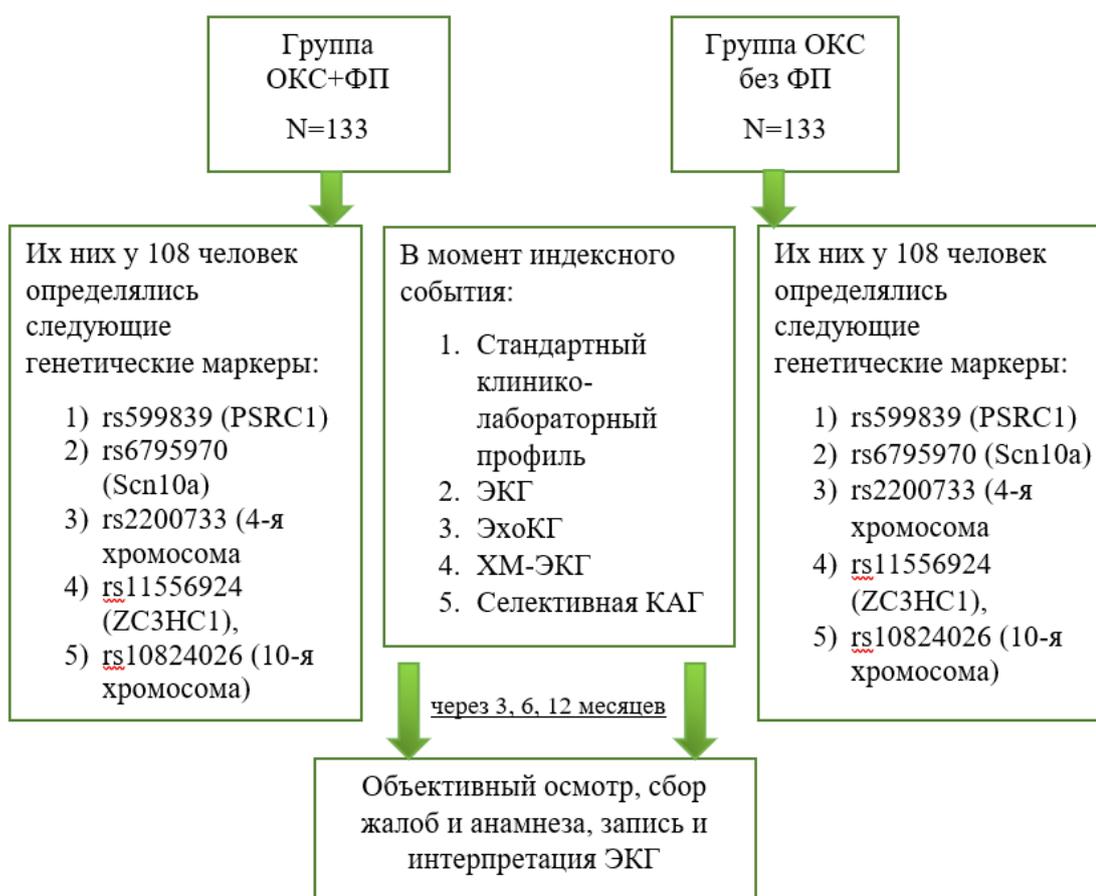


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для проведения генетических исследований случайным образом было выбрано по 108 человек из каждой группы.

В работе определено какой процент пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в течение года перешел в персистирующую или постоянную форму (прогрессирование фибрилляции предсердий), а также выявить какие факторы этому способствовали.

Критериями исключения были митральные пороки (по данным эхокардиографии: стеноз или недостаточность митрального клапана 2–3 степени), злокачественные новообразования, острые воспалительные процессы в печени, почках, хронические заболевания в фазе обострения и неполной ремиссии; тяжелая печеночная и почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), обструктивная, дилатационная и рестриктивная кардиомиопатия.

Диагноз ФП устанавливался в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий 2016 года, разработанными совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов.

Диагноз ОКС устанавливался в соответствии с критериями, разработанными Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2015, 2017).

У пациентов с диагнозом ФП медиана возраста составила 63 года (58; 66), а в группе сравнения 60 лет (54; 68)  $p = 0,19$ .

**Определение однонуклеотидных полиморфизмов.** Все молекулярно-генетические показатели были определены в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИТПМ терапии.

Подготовка препаратов ДНК. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови (~10 мл) добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>) и растирали сгустки в гомогенизаторе. После центрифугирования при 2500g 15 мин осадки трехкратно промывали буфером А и ресуспендировали в 1 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50мМ трис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы Е до 200 мкг/мл, смесь инкубировали в течение 12 часов при 56 °С. Депротенинизацию проводили последовательно смесью фенол — хлороформ (1 : 1), водонасыщенным фенолом, смесью фенол — хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта. После этого раствор охлаждали 1 час при –20 °С. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» при 12 000 g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75 % этанолом с последующим центрифугированием 5 мин 12 000 g и после высушивания при 56 °С, растворяли в деионизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Полиморфизмы rs599839 и rs11556924 тестировали с помощью полимеразной цепной

реакции (ПЦР) в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на реал-тайм амплификаторе Light Cycler 96.

Генотипирование полиморфизма rs2200733 выполняли по следующей методике: прямой праймер 5- TAATT-CTGCC-TTGGT-GGTAC-TTGG -3, обратный праймер, 5- GCATT-TATTC-ACAGG-CTTCC-CTCTA -3. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: трис-HCl (pH 9,0) 75 mM,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  20 mM, Tween-20 0,01 %, каждого праймера по 0,4 мкМ, по 0,24 mM раствора каждого из четырех dNTP,  $\text{MgCl}_2$  2,5 mM, 0,6 единиц Tag полимеразы; 0,5мкг ДНК. Условия ПЦР: 30 cycles of 95 °C 30 sec, 57 °C 30 sec, 72°C 30 sec. К ПЦР продуктам добавляли эндонуклеазу рестрикции Ksp22I (Сибэнзим, Россия) и оставляли на ночь в термостате при 37 градусах. Результат оценивался после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окраски 0,1% бромистым этидием. Генотип ТТ – продукт 149 п.н., генотип СТ – 149, 124 и 25 п.н., генотип СС – 124 и 25 п.н.

**Статистическая обработка полученных данных.** Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 12.1 StatSoft®. Вариационные ряды тестировались на нормальность с помощью критериев Тест Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения использовались параметрические методы статистического анализа. Для сравнения нескольких групп оценки различий дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of Variation), при сравнении двух групп был использован t-критерий Стьюдента, для оценки взаимосвязи количественных величин использован линейный коэффициент корреляции Пирсона. Описательная статистика подставлена средним значением и стандартным отклонением. В случае, если распределение не соответствовало нормальному, использовались непараметрические ранговые методы статистического анализа. Для сравнения нескольких групп оценки различий множественный критерий Краскела – Уоллиса ANOVA, для оценки взаимосвязи количественных величин использован ранговый метод Спирмена. Описательная статистика подставлена медианой (Me) и квартилями 25 % и 75 % (Q25 %; Q75 %). Для сравнения качественных признаков в случае, если: минимальное количество ожидаемых и наблюдаемых число в группе превышало 5, минимальный объем выборки составлял 50 человек, и количество наблюдений в группах было равно или различалось незначительно, использовался критерий согласия Пирсона  $\chi^2$  (с поправкой Йетса на непрерывность для степени свободы, равной 1). В остальных случаях использовали точный двухсторонний тест Фишера. Определяли также отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Расчёт ОШ и ДИ 95 % производился с помощью табличного процессора Microsoft Excel. При уровне значимости (p) менее 0,05 нулевая гипотеза ( $H_0$ ) отклонялась, и изменения между группами считались достоверным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Особенности клинического, лабораторного и функционального профиля больных с острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий – самый распространенный вид нарушения ритма сердца в клинической практике (Kirchhof P. et al., 2016). Население, страдающее ишемической болезнью сердца (ИБС), коморбидной с ФП, стремительно растет. Сообщается о сильной корреляции между двумя заболеваниями, и многие общие факторы риска, которые они разделяют, могут играть важную роль в их развитии. Кроме того, ИБС может непосредственно способствовать прогрессированию ФП, влияя на формирование ге-entrу, фокальную эктопическую активность и ремоделирование миокарда. Атеросклероз является основным патофизиологическим изменением при ИБС, которое инициируется эндотелиальной дисфункцией и усугубляется воспалением. Эти два фактора также могут быть вызваны ФП. Поражение коронарного кровотока – одно из угрожающих проявлений атеросклероза, многососудистое поражение коррелирует с тяжестью атеросклероза (Liang F. et al., 2021). В данном исследовании выявлено, что у больных в группе ОКС + ФП многососудистое поражение коронарных артерий встречалось чаще, чем в группе ОКС без ФП, статистически незначимо в общей группе (ОШ 1,36 ДИ 95 % 0,83; 2,23  $p = 0,31248$ ), но достоверно среди мужчин (ОШ 2,18, ДИ 95 % 1,03; 4,37) (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота многососудистого поражения в исследуемых группах

Показатели	ОКС + ФП n = 133		ОКС без ФП n = 133	
	муж. n = 60	жен. n = 73	муж. n = 66	жен. n = 67
Многососудистое поражение, %	66,6 % n = 40	60,3 % n = 44	46,9 % n = 32	64,2 % n = 43
ОШ (ДИ 95 %)	2,18 (1,03; 4,37)	0,85 (0,43; 1,68)	—	—
Точный двухсторонний тест Фишера	p = 0,04	p = 0,73	—	—

Курение, как известно, сильнейший фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Данные о влиянии курения на риск ФП носят противоречивый характер. В исследовании Framingham Heart курение сигарет увеличивало риск развития ФП на 40 % среди женщин, но не было никакой связи у мужчин. По сравнению с никогда не курившими, исследование в Роттердаме показало увеличение риска развития ФП на 51 % и 49 % среди нынешних и бывших курильщиков, соответственно, не различавшихся по полу. Хотя курение

сигарет увеличивает окислительный стресс, воспаление и фиброз предсердий, все механизмы, потенциально вовлеченные в этиологию ФП, противоречивы. Данные указывают на необходимость дальнейшего изучения связи между курением и ФП (Watanabe I., 2018). Согласно результатам, полученным нами, среди мужчин наличие статуса курения приводило к повышенному риску ФП (ОШ 2,52 ДИ 95 % 1,23; 5,18  $p = 0,02$ ). Распространенность этой вредной привычки была выше среди больных с ФП (43,6 %) и 37,6% без нее (ОШ 1,28 ДИ 95 %

Таблица 2 – Распространенность курения в исследуемых группах

Распространенность курения	ОКС + ФП (n = 133)		ОКС без ФП (n = 133)	
	муж. n = 60	жен. n = 73	муж. n = 66	жен. n = 67
Курение, %				
ОШ (ДИ 95 %)			—	—
Точный двухсторонний тест Фишера			—	—

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой. Thomas J. Wang (2004) с соавторами провели регрессионный анализ с учетом различных сердечно-сосудистых факторов и получили данные о том, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 единицу увеличивает риски развития ФП на 4 % как у мужчин, так и у женщин (Wang T. J. et al., 2004). Данные, полученные в нашем исследовании, не расходились с литературными: группа ОКС + ФП отличалась более высокими значениями индекса массы тела 30,6 кг/м<sup>2</sup> [25,8; 35,2] против 27,9 кг/м<sup>2</sup> в группе сравнения [24,5; 31,4],  $p = 0,002$ , что подчеркивает роль ожирения в патогенезе ФП. Пациенты с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> имели в три раза более высокий риск ФП на фоне ОКС (ОШ 2,99 [1,8; 5,0]  $p=0,0001$ ).

Хроническая сердечная недостаточность и ФП представляют собой серьезную проблему для здравоохранения. Данные состояния часто наблюдаются одновременно по причине схожего патогенеза и существенно ухудшают прогноз (Ragbaoui Y. et al., 2017).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК III-IV достоверно чаще встречалась среди больных с ФП (ОШ 1,81 ДИ 95 % (1,04; 3,17)  $p = 0.04$ ), при разделении по полу статистически значимые различия сохранялись только у мужчин (Таблица 3).

Таблица 3 – Распространенность ХСН ФК III-IV в исследуемых группах

Распространенность ХСН	ОКС + ФП (n = 133)		ОКС без ФП (n = 133)	
	муж. n = 60	жен. n = 73	муж. n = 66	жен. n = 67
ХСН ФК III-IV, %		26,0 % n	21,2 % n	19,4 % n
ОШ (ДИ 95%)	2,31 5	1,46	—	—
Точный двухсторонний тест Фишера			—	—

### Результаты генотипического исследования

Сравнение частот встречаемости аллелей при помощи метода  $\chi$ -квадрат выявило, что rs599839 (PSRC1) достоверно связана с развитием фибрилляцией предсердий в японской популяции. Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на пол, возраст, ИМТ, СКФ, статус курения, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии показал, что rs599839, аллель G ( $p = 0,004$ ; ОШ 1,56) с высокой долей достоверности ассоциированы с предрасположенностью к фибрилляции предсердий (Yamase Y. et al., 2016). В то же время в многочисленных исследованиях ОНП rs599839 гена PSRC1 для аллели G были показаны кардиопротективные свойства в отношении развития ишемической болезни сердца. (Rodríguez-Arellano M. E. et al., 2020). В нашем исследовании для rs599839 для снижения частоты генотипа GG продемонстрирована достоверная ассоциация с ФП на фоне острого коронарного синдрома (ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,82  $p = 0,02$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – rs599839 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 %	ДИ 95 %	p
Гомозигота AA						
Гетерозигота AG						
Гомозигота GG						
Примечания: Точный двухсторонний тест Фишера; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса.						

## Результаты генотипического исследования rs10824026

Литературные данные в отношении ОНП rs10824026 гена SYNPO2L противоречивы. Шишкова К. Ю. с соавторами (2019) получили достоверную связь с риском развития ФП у носителей полиморфизма rs10824026 (генотип GG) в восточносибирской популяции (Шишкова К. Ю., 2019). В то же время в других исследованиях не было получено достоверных ассоциаций между наличием данного полиморфизма и возникновением ФП. По результатам данного исследования для rs10824026 показано, что генотип GG в группе сравнения обнаруживался у 7,6 %, в то время как в группе больных ОКС и ФП у 0,9 % (ОШ 1,11 ДИ 95 % 0,01; 0,9, p = 0,01). Эти данные позволяют предположить, что носительство генотипа GG является условно протективным в отношении риска развития ФП у больных с ОКС (Таблица 5).

Таблица 5 – rs 10824026 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 %	ДИ 95 %	
Гомозигота AA						
Гетерозигота AG						
Гомозигота GG						

Примечания:  
\* Точный двухсторонний тест Фишера; \*\* Критерий согласия Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Всего в настоящем исследовании была выполнена проверка ассоциации пяти ОНП: rs6795970 (Scn10a), rs2200733, rs11556924, rs599839, rs10824026 с ФП на фоне ОКС. Установлено, что генотипы GG rs599839 и GG rs10824026 являются условно протективными в отношении риска развития ФП у больных ОКС, тогда как взаимосвязь полиморфизмов rs6795970 (Scn10a),

Фибрилляция предсердий с течением времени имеет склонность к прогрессированию от нечастых и непродолжительных пароксизмов до стойкой перманентной формы. В нашем исследовании процент случаев прогрессирования ФП в течение года от пароксизмальной формы к постоянной с последующим выбором стратегии контроля частоты сердечных сокращений



Рисунок 2 Прогрессирование ФП

Согласно литературным данным лишь небольшая часть пациентов сохраняет пароксизмальную форму при стаже заболевания более 30 лет. По результатам всемирного проспективного исследования Record A. F., в которое были включены 2 137 пациентов с ФП, прогрессирование ФП наблюдалось у 318 больных (15 %). Многофакторный анализ показал, что наличие сердечной недостаточности (ОШ 2,2, 95 % ДИ 1,7–2,9,  $p < 0,0001$ ), артериальная гипертензия (ОШ 1,5, 95 % ДИ 1,1–2,0,  $p = 0,01$ ) и стратегия выбора контроля частоты сердечных сокращений, а не контроля ритма (ОШ 3,2, 95 % ДИ 2,5–4,1,  $p < 0,0001$ ) были независимыми предикторами прогрессирования ФП в течение года исследования Подзолкова с соавторами, где в качестве одного из таких факторов была выделена сниженная фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$  (Подзолков В. И. и др., 2017). В нашем исследовании статистически значимая ассоциация с прогрессированием ФП определялась только в отношении сниженной ФВ (44 % (40; 55) против 56 % (47; 58) в когорте пациентов с пароксизмальной формой ФП, которая в течение года наблюдения не перешла в перманентную форму ( $p = 0,005$ ) (Рисунок 3). При этом наличие у пациента фракции выброса левого желудочка 44% и ниже более чем в три раза повышала риск прогрессирования ФП (ОШ 3,85 ДИ 95% 1,09;13,54,  $p=0,04$ ).

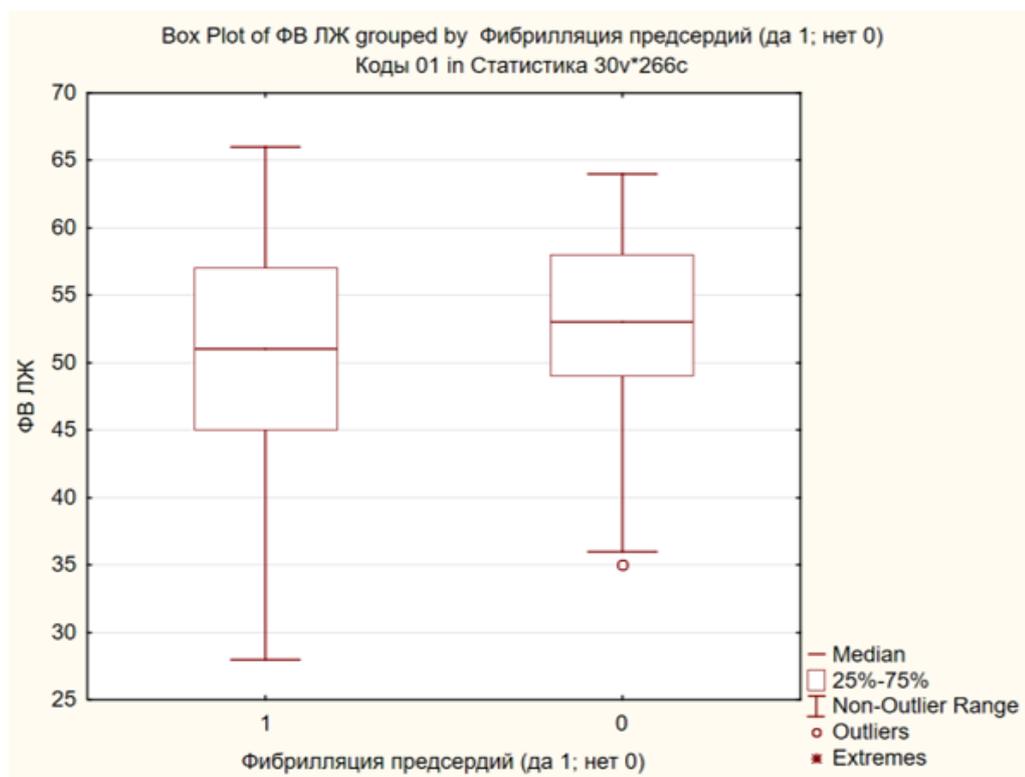


Рисунок 3 – ФВ ЛЖ (%) в зависимости от прогрессирования ФП в течение года

### Влияние фибрилляции предсердий на годовичные «твердые» конечные точки

Установлено, что ФП статистически значимо влияла на частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОШ 6,5 ДИ 95 % 1,42; 29,62,  $p = 0,01$ ) (Таблица 6). Также ФП достоверно чаще приводила к комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и ИМ, инсульт) ОШ 2,85 ДИ 95 % 1,31;

Таблица 6 – Анализ конечных точек основной группы (ОКС и ФП)

Конечные точки	ОКС и ФП n = 133	ОКС без ФП n = 133	p
Смерть в течение года	3	0	0
Повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение года	(n = 12)	(n = 2)	
Повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, ИМ, внеплановой реваскуляризации	(n = 15)	(n = 9)	
ОНМК в течение года	3	0	

### ВЫВОДЫ

1. Факторами, ассоциированными с фибрилляцией предсердий на фоне острого коронарного синдрома, является индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 2,99 [1,79; 5,0] p=0,0001) и наличие хронической сердечной недостаточности с функциональным классом III-IV (NYHA) (ОШ 1,81 ДИ 95 % (1,04; 3,17) p = 0,04); для мужчин дополнительными факторами риска являются курение и многососудистое поражение коронарного кровотока.

2. Фактором прогрессирования фибрилляции предсердий на фоне острого коронарного синдрома в течение года является сниженная фракция выброса левого желудочка – 44% и ниже (ОШ 3,85 ДИ 95% 1,09;13,54, p=0,04).

3. Острый коронарный синдром в сочетании с фибрилляцией предсердий ассоциирован с увеличением частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОШ 6,5 ДИ 95 % 1,42; 29,62, p = 0,01) и чаще приводит к развитию комбинированной конечной точки (ОШ 2,85 ДИ 95 % 1,31; 6,20, p = 0,01), включавшей смерть, госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, внеплановой реваскуляризации и инсульта.

4. Обладатели генотипов GG rs599839 (ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,82 p = 0,02) и GG rs10824026 (ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,90 p = 0,01) имеют сниженный риск развития фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется длительный (1 сутки и более) мониторинг электрокардиограммы у больных острым коронарным синдромом с фракцией выброса левого желудочка 44 % и менее для выявления прогрессирования фибрилляции предсердий в течение года.
2. Для выявления бессимптомных форм фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, с ожирением или с наличием хронической сердечной недостаточности с фибрилляцией предсердий III-IV (NYHA) рекомендуется проведение длительного ЭКГ мониторинга.
3. Для подтверждения гипотезы ассоциации rs599839 и rs10824026 со снижением риска фибрилляции предсердий в сочетании с острым коронарным синдромом рекомендовано проведение широкомасштабных исследований.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт применения трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий / Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева**, М. Х. Хасанова, Е. А. Найдена, В. А. Козик, А. Д. Куимов // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 4. – С. 94–96. DOI: 10.18565/cardio.2017.4.94.
2. Прогнозирование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ в реальной клинической практике / Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева** [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 13. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28172>.
3. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, А. А. Толмачева, Е. А. Найдена, **Е. А. Стафеева** [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 10. – С. 18–21.
4. Создание калькулятора годичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева, М. Х. Хасанова, **Е. А. Стафеева**, И. Мукарамов, О. М. Пархоменко, Ю. Е. Куимов, А. Д. Воскобойников // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 5 (2).
5. Клинические, лабораторные и функциональные предикторы неклапанной фибрилляции предсердий у больных острым коронарным синдромом / Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева**, И. Мукарамов, А. А. Толмачева, О. М. Пархоменко // Пульс. – 2020. – Vol. 22, № 6. – С. 21–26. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-21-26>.

6. Неклапанная фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром: от первого пароксизма к перманентной форме и исходам / Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева**, А. А. Толмачева, О. М. Пархоменко // Пульс. – 2020. – Vol. 22, № 7. – С. 11–18. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-7-11-18>.

7. Проверка ассоциации пяти ОНП с неклапанной фибрилляцией предсердий у больных острым коронарным синдромом / Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева**, А. А. Гуражева, В. Н. Максимов // Пульс. – 2021. – Vol. 23, № 2. – С. 42–54. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-2-42-52>.

8. Калькулятор определения объема выборки через отношение шансов (г. Новосибирск) (Калькулятор ОВОШ) / Н. Г. Ложкина, Ю. И. Рагино, **Е. А. Стафеева**, А. Н. Спиридонов, Ю. И. Бравве, Ю. Е. Воскобойников, А. А. Толмачева, В. Н. Николаевич // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021669986. Заявка № 2021668881 от 22.11.2021. Дата гос. регистрации от 06.12.2021.

9. Характеристика случаев острого инфаркта миокарда в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий (г. Новосибирск) / Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева**, А. А. Толмачева, И. Р. Мукарамов // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019621520 Заявка № 2019621434 от 16.08.2019. Дата гос. регистрации 28.08.2019.

10. Характеристики случаев острого коронарного синдрома и конечные точки госпитального и постгоспитального годового периода (г. Новосибирск) / Н. Г. Ложкина, М. Х. Хасанова, **Е. А. Стафеева**, Е. А. Найдена, С. А. Христо, А. Д. Куимов, В. Б. Барбарич // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017620717. Заявка №2017620452 от 15.05.2017. Дата гос. регистрации. 04.07.2017.

11. Risk Assessment of Atrial Fibrillation in Combination with Coronary Heart Disease / **Е. А. Стафеева**, П. П. Ложкин, Н. Г. Ложкина // Science in the modern information society XXVIII : Proceedings of the Conference. North Charleston, 27-28.02.2022- Morrisville, NC, USA : Lulu Press, Inc, 2022. - P. 35-38.

12. Оценка риска развития фибрилляции предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца / **Е. А. Стафеева**, П. П. Ложкин, Д. А. Захаров // Материалы XIII Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2022», посвященной 95-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, профессора И. Г. Урсова. – Новосибирск, 2022. – Том I. – С. 110–111.

13. Роль генетического маркера rs10824026 гена SYNPO2L в развитии фибрилляции

предсердий у больных ишемической болезнью сердца / В. Н. Максимов, Н. Г. Ложкина, **Е. А. Стафеева**, О. А. Пархоменко, В. В. Безручко, Н. Ш. Сафарова, П. П. Ложкин // Global problems of modernity. – 2022. – Vol. 3, № 1. – С. 54–58. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2713-2048-2022-3-1-54-58>.

14. Генетические предикторы развития острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. А. Козик, Е. А. Найдена [и др., в том числе **Е. А. Стафеева**]. - Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 5. - С. 1. - URL: <https://science-education.ru/article/view7idA27886>.

15. Отдаленные прогнозы у пациентов при остром коронарном синдроме в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий / Н. Г. Ложкина В. Б. Барбарич, **Е. А. Стафеева** [и др.] // Российские дни сердца : материалы 6-го Международного образовательного форума. - Москва, 2018. - С. 183.

16. Прогностические факторы пятилетних исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Б. Барбарич, **Е. А. Стафеева** [и др.] // Российские дни сердца : материалы 6-го Международного образовательного форума. - Москва, 2018. - С. 224.

17. Генетические маркеры пятилетних исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Б. Барбарич, Е. А. Стафеева [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. - Москва, 2018. - С. 1006.

18. Маркеры неблагоприятного пятилетнего прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / А. А. Толмачева, В. Б. Барбарич, **Е. А. Стафеева** [и др.] // Материалы X Российской (итоговой) научно- практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2019», посвященная 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой. - Новосибирск, 2019. -С. 197-198.

19. Течение и ранние осложнения у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, В. Б. Барбарич, **Е. А. Стафеева** [и др.] // VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». - Москва, 2019. - С. 51.

20. Частота госпитальных осложнений инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, В. Б. Барбарич, **Е. А. Стафеева** [и др.] // Образовательный форум «Российские дни сердца»: сб. тезисов. - Санкт- Петербург, 2019. - С. 313.

21. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и роль генетических

маркеров при остром инфаркте миокарда и неклапанной фибрилляцией / А. А. Толмачева, В. Б. Барбарич, **Е. А. Стафеева** [и др.] // VIII Всероссийского съезда аритмологов : сб. тезисов. - Томск, 2019. - С. 196.

22. Полиморфизм RS2820315 гена LMOD1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Г. Ложкина, В. Б. Барбарич, А. А. Толмачева [и др., в том числе **Е. А. Стафеева**] // Российский национальный конгресс кардиологов-2019: сб. тезисов. - Екатеринбург, 2019. - С. 701.

23. Молекулярно-генетические предикторы пятилетних исходов больных, перенесших острый коронарный синдром / Н. Е. Ложкина, В. Б. Барбарич, А. А. Толмачева [и др., в том числе **Е. А. Стафеева**] // Российский национальный конгресс кардиологов-2019: сб. тезисов. - Екатеринбург, 2019. - С. 782.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ЛЖ	левый желудочек
ОКС	острый коронарный синдром
ОНП	однонуклеотидный полиморфизм
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
	genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций)
NYHA	New-York heart association