

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Стафеева Елена Александровна

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Ложкина Наталья Геннадьевна

Новосибирск – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Фибрилляции предсердий современное состояние проблемы .....	11
1.2 Сочетанное течение острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий .....	21
1.3 Факторы, определяющие прогрессирование фибрилляции предсердий у больных, перенесших острый коронарный синдром.....	23
1.4 Наследственные факторы риска фибрилляции предсердий .....	26
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Дизайн исследования и клинико-демографическая характеристика групп .....	31
2.2 Определение однонуклеотидных полиморфизмов .....	37
2.3 Статистическая обработка полученных данных .....	39
2.4 Особенности клинического, лабораторного и функционального профиля больных с острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий .....	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Впервые выявленная фибрилляции предсердий и прогрессирование фибрилляции предсердий в течение года после острого коронарного синдрома .	46
3.2 Анализ конечных точек годового периода у больных острым коронарным синдром и фибрилляцией предсердий .....	49
3.2.1 Вклад некоторых факторов в годовой прогноз инсульта .....	51
3.2.2 Вклад некоторых факторов в годовой прогноз (повторные госпитализации с ишемической болезнью сердца) .....	52
3.2.3 Вклад некоторых факторов в частоту повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	54
3.3 Результаты генотипического исследования rs599839 .....	56
3.4 Результаты генотипического исследования rs11556924 .....	58
3.5 Результаты генотипического исследования rs10824026.....	60

3.6 Результаты генотипического исследования rs2200733 .....	62
3.7 Результаты генотипического исследования rs6795970 (Scn10A) .....	64
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ .....	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	78
ВЫВОДЫ .....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	84

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

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, острого коронарного синдрома (ОКС) и ухудшением качества жизни [29, 86]. Наличие ФП у больного ОКС повышает вероятность не только ишемических, но и геморрагических событий [29].

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 (ХИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической обструктивной болезни сердца (ХОБЛ), ожирения по висцеральному типу потенцируют риск ФП в сочетании с ОКС и увеличивают общий сердечно-сосудистый риск у этих больных [107, 155].

Фибрилляция предсердий, как и острый коронарный синдром являются мультифакторными заболеваниями [93], поэтому наибольший интерес с точки зрения диагностики, лечения и прогноза представляет поиск генетических маркеров, ассоциированных с данными патологиями. Самым перспективным методом признается поиск корреляций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), выявленных при полногеномном анализе ассоциаций (GWAS) [2]. Функционально гены, полиморфизмы в которых являются факторами риска для несемейной фибрилляции предсердий, можно подразделить на гены ионных каналов, гены, ответственные за кардиогенез и гены-регуляторы метаболизма кальция [90]. Варианты ОНП, ассоциированные с ишемической болезнью сердца, также могут 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 [24]. 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 [16, 45, 48, 81, 159]. Представленные сведения 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 работы**

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**

1. 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 prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus».

### **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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Фибрилляции предсердий современное состояние проблемы

Фибрилляция предсердий – самый распространенный вид нарушения ритма сердца, от которой страдают около 6 миллионов человек в Европейском Союзе, около 6 миллионов человек в Китае и более 2 миллионов человек в США [88]. Прогнозируемый рост заболеваемости ФП на 12,6 % означал бы от 25 до 30 миллионов случаев ФП в Европе и 16 миллионов случаев ФП в США к 2050 году [154, 167]. У пациентов с манифестной ФП выживаемость заметно снижается, при сопоставимых показателях уровня смертности у обоих полов, даже с учетом сопутствующих заболеваний [92, 152].

Две основные причины эпидемии ФП – это старение населения и лучшая выживаемость от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ) и сердечная недостаточность [138]. У этих пациентов риск развития ФП составляет около 25 % для мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше. Для пациентов без сопутствующей застойной сердечной недостаточности или инфаркта миокарда риск ФП составляет около 16 % [100, 138]. Наиболее часто фибрилляция предсердий встречается у пациентов в возрасте более 60–70 лет, и, следовательно, распространенность ФП, вероятно, еще больше вырастет, учитывая глобальные масштабы роста продолжительности жизни [29]. При наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ФП поражает почти 10 % людей в возрасте 80 лет и старше [174]. Современные методы лечения и снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, вероятно, будут способствовать росту числа пациентов с риском развития ФП [148].

Фибрилляция предсердий, постоянная или пароксизмальная форма, часто встречается у пациентов с острым коронарным синдромом [3, 155]. Связанные механизмы развития фибрилляции предсердий у этих пациентов включают ишемию и снижение предсердного кровотока, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке и давления в левом предсердии,

диастолическую дисфункцию и нарушения вегетативной нервной системы. В последнее время выяснилось, что также механизмы воспаления и нейрогормональной активации связаны с развитием фибрилляции предсердий у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота фибрилляции предсердий при острых коронарных синдромах колеблется от 2 % до 23 % [155]. В последнее время наблюдается тенденция к снижению частоты фибрилляции предсердий у пациентов с острыми коронарными синдромами, что можно объяснить широким использованием тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Основными клиническими прогностическими маркерами риска фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом являются пожилой возраст, тахикардия при поступлении и тяжелая сердечная недостаточность [68].

Фибрилляция предсердий увеличивает риск ухудшения ишемии, сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Пациенты с острым коронарным синдромом, у которых развилась фибрилляция предсердий, имеют более высокую внутрибольничную и долгосрочную летальность. В большом метаанализе 43 исследований, включавшем 278 854 пациента с инфарктом миокарда фибрилляция предсердий была связана с повышением риска смерти на 40 % по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Более того, фибрилляция предсердий была связана с повышенным риском госпитальной и долгосрочной смертности, независимо от того была ли она в анамнезе или возникла впервые [117]. Однако в другом метаанализе впервые выявленная фибрилляция предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом была связана с повышением риска внутрибольничной летальности на 87 % по сравнению с пациентами с ФП в анамнезе [53]. Фибрилляция предсердий приводит к ряду гемодинамических изменений, таких как отсутствие систолы предсердий, учащенный желудочковый ритм и потеря атриовентрикулярной синхронности. Эти изменения вызывают снижение сердечного выброса, что может объяснить повышенный риск смерти [105].

Европейское общество кардиологов и Американская ассоциация сердца определяют фибрилляцию предсердий как наджелудочковую аритмию с некоординированной активацией миокарда предсердий, влекущее за собой их неэффективное сокращение [29].

По данным Фремингемского исследования, включавшего 5 209 человек в возрасте 23–62 года без сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения, в течение 38 лет наблюдения у 12,6 % мужчин и у 11,2 % женщин развилась ФП. Фремингемское исследование также продемонстрировало связь ФП с возрастом больных [24].

Каждый четвертый житель Европы или США имеет высокий риск возникновения ФП в среднем возрасте [28]. Уже к 2030 году в странах ЕС распространенность ФП может достигнуть числа от 14 до 17 миллионов человек [29], а число впервые выявленной ФП 120–215 тысяч пациентов ежегодно [4]. ФП встречается даже среди пациентов, достигших двадцатилетнего возраста [79, 118], но значительно чаще встречается в пожилом возрасте [110].

Терапия ФП и её осложнений является значительной частью расходов здравоохранения среди развитых государств [25].

Следует отметить, что ФП это одна из наиболее частых причин, приводящих к госпитализации по поводу нарушений ритма сердца. Пациенты с ФП поступают в стационары в связи с необходимостью купирования приступа аритмии, нестабильной гемодинамикой, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), ОКС или тромбоэмболическими осложнениями [11].

Приблизительно 70 % больных испытывают те или иные симптомы, связанные с наличием ФП [28]. Клиническая симптоматика ФП часто зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС), тяжести течения основного сердечно-сосудистого заболевания и класса сердечной недостаточности [86].

Для фибрилляции предсердий типичными являются жалобы: частое неритмичное сердцебиение, перебои в работе сердца, утомляемость, смешанная одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, гипергидроз. В то же время у 25–40 % пациентов ФП имеет либо бессимптомное течение, либо эти

симптомы незначительно беспокоят пациента. Для оценки значимости клинических проявлений используется шкала симптомов EHRA [29] (Таблица 1).

Таблица 1 – Шкала оценки тяжести симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий EHRA

Класс EHRA	Проявления
EHRA I	«Симптомов нет»
EHRA IIА	«Легкие симптомы», нормальная ежедневная активность не страдает
EHRA IIВ	«Легкие симптомы», нормальная ежедневная активность не страдает, но пациента беспокоят ощущения, связанные с ФП
EHRA III	«Тяжелые симптомы», нормальная повседневная деятельность страдает
EHRA IV	«Симптомы отключения», нормальная повседневная активность прекращается

Вследствие гемодинамических нарушений, возникающих при ФП, данное состояние является одним из главных независимых факторов риска ОНМК, увеличивающее его вероятность в 3–5 раз. В связи с этим особое внимание уделяется прогнозированию риска тромботических осложнений. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> – это простой клинический инструмент позволяющий, надежно прогнозировать риск системной тромбоэмболии и ишемического инсульта (Таблица 2).

Таблица 2 – Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>

C	Congestive heart failure (XCH) – 1 балл
H	Hypertension (АГ) – 1 балл
A <sub>2</sub>	Age (возраст 75 лет и более) – 2 балла
D	Diabetes mellitus (СД) – 1 балл
S <sub>2</sub>	Stroke (инсульт/ТИА/системная эмболия в анамнезе) – 2 балла
V	Vascular disease – 1 балл
A	Age (возраст 65–74 лет) – 1 балл
Sc	Sex category (женский пол) – 1 балл

Согласно действующим клиническим рекомендациям всем пациентам с диагностированной ФП следует назначать терапию антикоагулянтами, предпочтительно новыми пероральными антикоагулянтами (ОАК) [29]. В связи с этим особое значение уделяется риску кровотечений, в клинической практике наиболее часто пользуются шкалой HAS-BLED (Таблица 3).

Таблица 3 – Шкала HAS-BLED

H	Hypertension (АГ) – 1 балл
A	Abdominal renal/liver function (нарушение функции почек /печени) по 1 баллу
S	Stroke (инсульт) – 1 балл
B	Bleeding history (кровотечение в анамнезе) – 1 балл
L	Labile INR (лабильное МНО) – 1 балл
E	Elderly – (пожилой возраст более 65 лет) – 1 балл
D	Drugs/alcohol concomitantly (совместный прием лекарственных средств и/или алкоголя) – по 1 баллу

Одним из крупных исследований, посвященных проблематике ФП, является GARFIELD-AF. В это исследование было включено в общей сложности 57 149 (5 069 ретроспективных, 52 080 проспективных) пациентов с впервые диагностированной ФП с риском инсульта/системной эмболии, зарегистрированных в более чем 1 000 центрах в 35 странах мира. Исследование было направлено на сбор данных о бремени ФП, клиническом профиле пациентов и антитромботической терапии, уделяя особое внимание профилактике инсульта/системной эмболии, использованию новых пероральных антикоагулянтов, влиянию их на смерть и частоту кровотечений. GARFIELD-AF установил новые стандарты качества сбора и анализа данных. В общей сложности было опубликовано 36 рецензируемых статей и 73 реферата, представленных на международных конгрессах, охватывающих стратегии лечения, географические различия в исходном риске и методах лечения, неблагоприятные исходы и сопутствующие заболевания, такие как сердечная недостаточность [80].

Несмотря на увеличение распространённости ФП в популяции и усилия мирового ученого сообщества, многие аспекты патогенеза ФП по-прежнему остаются недостаточно изученными. Тем не менее выяснено, что для возникновения и поддержания ФП необходимо наличие анатомического или функционального субстрата, фактора, инициирующего аритмию (триггер), и фактора, поддерживающего ее. Триггеры могут располагаться в пограничном гребне, устье коронарного синуса, межпредсердной перегородке, свободной стенке предсердий, однако наиболее частая их локализация — легочные вены (95 %), ткань которых характеризуется коротким рефрактерным периодом. Множественные волны фибрилляции, взаимодействуя между собой, приводят к формированию новых волн и тем самым способствуют сохранению аритмии. Имеют значение также индивидуальные модифицирующие влияния, повышающее восприимчивость субстрата, поддерживающего аритмию к триггеру [133].

Согласно современным представлениям в основе этиологии развития ФП лежит целый ряд факторов, вызывающих стойкое нарушение гемодинамики, ремоделирование сердца и электрическую неоднородность миокарда предсердий вследствие поддержания воспаления, ускоренного синтеза соединительной ткани с формированием фиброза, инициации апоптоза и гипертрофии кардиомиоцитов [10, 20]. К этим факторам относятся: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, клапанные пороки и т. д. Под действием этих факторов происходит постепенное непрерывное прогрессирование структурного ремоделирования миокарда предсердий.

Фиброз миокарда предсердий – сложный процесс с вовлечением нейрогуморальной и клеточных систем [7, 62, 114]. Влияние биологически активных молекул на процессы ремоделирования миокарда предсердий являются предметом изучения многих исследователей. Известна роль РААС: гиперактивация данной системы приводит к гиперпродукции ангиотензина II, который, как известно, является одним из наиболее сильных инициаторов фиброза миокарда [14, 119].

В прогрессировании фиброза и ремоделировании миокарда известна роль матриксных металлопротеаз (ММР – matrix metalloproteinase) и их тканевых ингибиторов (ТИМР – tissue inhibitor of metalloproteinase). Семейство ММР – это группа цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации межклеточного матрикса и базальных мембран. Они секретируются в неактивной форме в межклеточное вещество, где активируются под действием других протеаз. ММР – единственные протеолитические ферменты, способные разрушать фибриллярные коллагены. Доказано, что повышение уровней ММР 9 коррелирует с прогрессированием ФП от пароксизмальной до постоянной форм [111, 112, 113]. У больных ФП, согласно данным исследования Stanciu А.Е. с соавторами, соотношение ММР-9/ТИМР-1 было значительно выше, чем у здоровых людей из группы контроля, кроме того, соотношение оставалось более высоким в группе постоянной формы ФП, чем в группе персистирующей ФП [166].

Предиктором увеличения частоты возникновения пароксизмов у пациентов с ФП могут служить сывороточные уровни натрийуретических пептидов (НУП) [17, 27, 64, 87]. Натрийуретические пептиды представляют собой гормоны, которые синтезируются в кровь миокардом в ответ на повышение давления в полостях сердца. Эффекты НУП опосредованы специфическими натрийуретическими рецепторами. Основными эффектами являются: выведение ионов натрия, вазодилатация, подавление РААС [165].

Структурное ремоделирование, в свою очередь, приводит к формированию электрофизиологически гетерогенного миокарда, способствующего сохранению ФП. Точные механизмы и сигнальные пути, участвующие в структурном ремоделировании, пока не выяснены. Известна роль нейрогуморальных систем, в частности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаления, фиброза, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в развитии данного процесса. Возможной причиной контрактильного ремоделирования, характеризующегося нарушением сократимости предсердий и лежащего в основе тромбоэмболических осложнений, является снижение активности кальциевых каналов L-типа [12].

Характерно также наличие коморбидного фона в виде ишемической болезни сердца (ИБС), синдрома артериальной гипертензий (АГ), ХСН, сахарного диабета (СД) II типа, синдрома обструктивного апноэ сна, висцерального ожирения. В настоящий момент вклад и повышение заболеваемости ФП вносят в первую очередь улучшение диагностики бессимптомных форм и рост продолжительности жизни, появление сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к ФП [29]. В сочетанном течении с этими сопутствующими заболеваниями ФП сопровождается увеличением смертности, нарушением качества жизни пациентов, и частоты госпитализаций [110].

По данным Верткина с соавторами, ФП обнаруживается у 27 % пациентов кардиологического профиля с летальным исходом на фоне коморбидной патологии. Среди осложнений у умерших пациентов с ФП преобладали тромботические (68 %), в том числе первичные или повторные ОНМК, которые в 45 % случаев сочетались с ТЭЛА [13].

С увеличением продолжительности жизни число больных с ФП и сердечно-сосудистыми заболеваниями будет увеличиваться [58]. Прогрессирование ИБС влечет за собой активацию процессов электрофизиологического и структурного ремоделирования миокарда, что в свою очередь создает субстрат для возникновения ФП. ИБС, как и ФП, увеличивают вероятность возникновения тромботических осложнений, но следует отметить, что механизм образования тромбов в артериях сердца и в левом предсердии при ФП разный. В связи с этим для профилактики тромбоза показаны разные группы препаратов: в первом случае – дезагрегантов, во втором – антикоагулянтов [37].

В рекомендациях европейского общества кардиологов (ESC, 2018) по лечению больных с АГ есть отдельная глава, посвященная коморбидности АГ и ФП. Это связано с широкой распространенностью гипертензии в популяции – 30–45 % среди взрослого населения [23].

Артериальная гипертензия – это самое распространенное коморбидное состояние у пациентов с ФП. Наличие синдрома артериальной гипертензии ассоциировано с возникновением аритмий вследствие гипертонической

кардиомиопатии, причем наиболее часто возникает ФП. Высокое артериальное давление считается основным независимым фактором риска фибрилляции предсердий [85]. При этом увеличение риска возникновения ФП наблюдается также среди лиц с пограничными значениями АД [145].

Взаимосвязь между наличием АГ и риском развития ФП была продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований (LIFE, SAPP) [1]. Согласно результатам исследования LIFE, которое включало 9 193 больных, когорта пациентов с ФП и сопутствующей АГ имели худший прогноз, а именно: более высокий уровень смертности в следствии сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от любых причин, ОНМК, ХСН, ВСС.

Хроническая сердечная недостаточность и ФП – представляют собой серьезную проблему для здравоохранения. Данные состояния часто наблюдаются одновременно по причине схожего патогенеза и существенно ухудшают прогноз [77]. С целью оценки долгосрочного прогноза (2,2 года) у пациентов с ФП и ХСН были проанализированы данные проспективного регистра Европейского общества кардиологов, включившего 14 964 пациента с ХСН. Были получены следующие данные: распространенность ФП составила 27 % при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), 29 % при сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ), 39 % при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ), кроме того ФП была связана с пожилым возрастом и степенью выраженности симптомов ХСН [79]. В то же время по данным исследования, проведенного Буниным Ю.А. с соавторами в 2017 году, частота встречаемости ФП увеличивается с увеличением функционального класса ХСН [5].

Ryan G. Aleong с соавторами, в исследовании, включившем 2 392 пациента при проведении многофакторного анализа получили данные о том, что впервые возникшая ФП была статистически значимым предиктором госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [124].

В настоящее время распространенность ожирения приобретает масштаб эпидемии [126] и оказывает неблагоприятное влияние на структуру и функцию

сердечно-сосудистой системы. Связь между индексом массы тела (ИМТ), а также частотой развития и персистенцией ФП, была продемонстрирована в большом количестве исследований [54], причем особого внимания заслуживает висцеральная жировая ткань [135]. В последнее время ожирение считается значимым модифицируемым фактором риска развития ФП [30, 163, 171], независимым от наличия синдрома обструктивного апноэ сна, как распространенного сопутствующего состояния у людей с ожирением [128]. Ожирение и метаболический синдром приводят к стойкому изменению цитокинового профиля в сторону преобладания провоспалительных цитокинов [97], увеличивается концентрация инсулина, кроме того, жировая ткань является гормон-продуцирующим органом. Все эти изменения приводят к усилению процессов структурного и электрического ремоделирования сердечной мышцы и, в конечном счете, могут приводить к развитию ФП [131].

Сахарный диабет ассоциирован с многочисленными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, активация провоспалительных медиаторов, нарушения в системе гемостаза, фибринолиза и ангиогенеза [102, 111, 160]. Указанные метаболические изменения приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, аномальной активации РААС и ускорению атерогенеза, который может быть причиной возникновения ФП [102, 160, 168]. Учитывая высокую распространенность ФП и СД в общей популяции, имеет место частое сосуществование этих патологических состояний. По данным литературы до 20 % пациентов с ФП имеют СД [110], в свою очередь наличие СД ассоциируется с трехкратным повышением риска возникновения ФП [73]. В исследовании VALUE у пациентов с впервые выявленным СД риск возникновения ФП был выше на 49 % [95], тогда как по данным исследования ARIC частота встречаемости ФП у пациентов с сахарным диабетом была вдвое выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [169].

## 1.2 Сочетанное течение острого коронарного синдрома и фибрилляции предсердий

Согласно литературным данным, у пациентов с ОКС дебют ФП развивается с частотой 6–21 % [56, 121], в то же время 9,3–28,6 % пациентов с ОКС имеют анамнестические указания на ранее диагностированную ФП [52, 93, 109, 140]. Выделяют следующие факторы риска дебюта ФП у больных острым коронарным синдромом: женский пол, возраст старше 65 лет, сниженная фракция выброса, нестабильность гемодинамики (гипотония, класс Killip III–IV, высокая ЧСС), а также наличие заболеваний ССС в анамнезе (ИБС, застойная ХСН, гипертоническая болезнь) [122, 123, 157]. В случае, если у больных с ОКС развивался кардиогенный шок, частота впервые возникшей ФП встречалась у каждого пятого пациента [94].

В исследовании, проведенном Yingchun Zhang с соавторами, сравнивали частоту развития осложнений острого инфаркта миокарда у пациентов с ФП в анамнезе ( $n = 40$ ) и у больных без сопутствующей ФП ( $n = 40$ ). Согласно полученным данным, у пациентов с ФП достоверно чаще встречались желудочковые и предсердные аритмии, атриовентрикулярная блокада и синусовая тахикардия. При оценке неаритмических осложнений ИМ (аневризма левого желудочка, разрыв сердца, пристеночный тромбоз, ранняя постинфарктная стенокардия, постинфарктный синдром) данные состояния достоверно чаще встречались у пациентов с ФП (42,5 % против 12,5 %,  $p = 0,001$ ) [76]. В ретроспективном исследовании, включившем 6384 человек, перенесших острый инфаркт миокарда, изучали взаимосвязь между возникновением ФП и частотой госпитальных и отдаленных осложнений. В многофакторной модели пациенты с впервые развившейся ФП после ОИМ имели более высокий риск ОНМК в течение госпитализации (отношение шансов [ОШ] 2,5, 95 % доверительный интервал [ДИ] от 1,6 до 4,1), сердечной недостаточности (ОШ 2,0, 95 % ДИ 1,7–2,4), кардиогенного шока (ОШ 3,7, 95 % ДИ 2,8–4,9) и смерти (ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,9–3,0), чем у пациентов без ФП. Развитие ФП во время госпитализации по поводу

ОИМ было связано с более высокими показателями повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки (21,7 % против 16,0 %) [149].

Большой интерес представляет ФП, развившаяся после ЧКВ и тромболитической терапии (ТЛТ). По данным E. Tatli и соавторами, частота развития ФП после ТЛТ в первые 48 часов после ОКС составила 26,8 %, а после ЧКВ – 13 % среди всех случаев реперфузионных аритмий [38]. Выделены некоторые предикторы возникновения ФП после ЧКВ, к ним относятся индекс массы тела, инфаркт вследствие окклюзии передней нисходящей артерии или правой коронарной артерии, а также безуспешная реваскуляризация [74].

В дальнейшем наличие рубцовых изменений миокарда способствует возникновению злокачественных желудочковых аритмий, и увеличение риска внезапной сердечной смерти (ВСС). По данным разных авторов наличие ФП ассоциировано с ухудшением прогноза. Данная аритмия является независимым предиктором смертности в краткосрочном и долгосрочном прогнозе у пациентов после ОКС. Однако, влияние различных клинических вариантов ФП (впервые возникшая или ранее существовавшая в анамнезе) может быть различным [59, 117, 156]. Метаанализ, проведенный Angeli и соавторами, показал, что риск смерти был на 87 % выше у пациентов с впервые возникшей ФП на фоне ОКС, в то время как в группе пациентов с ФП в анамнезе прогноз достоверно не ухудшался [53]. Leonardo De Luca с соавторами проанализировали данные четырех итальянских регистров ОКС, сформированных за период с 2001 по 2014 год. Из 160 303 пациентов с ОКС 10 019 (6,1 %) имели коморбидную ФП: 668 – с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и 351 – с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). При регрессионном анализе ФП при поступлении не была независимым предиктором госпитальной смертности [ОШ 0,82; 95 % ДИ 0,52–1,30;  $p = 0,41$  для ИМбпST и ОШ 1,07; 95 % ДИ (0,73–1,57);  $p = 0,74$  для ИМпST] [147].

Таким образом, особенностью течения ОКС у больных ФП является: более высокая частота ранних и поздних осложнений инфаркта миокарда, а также более высокая смертность. Однако остаётся невыясненным вопрос, ОКС ли способствует

развитию ФП за счет ишемии и ремоделирования предсердий или наличие ФП снижает сердечный выброс и ухудшает коронарный кровоток, повышая риск острых коронарных событий. Противоречивость теоретических и практических данных обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

### **1.3 Факторы, определяющие прогрессирование фибрилляции предсердий у больных, перенесших острый коронарный синдром**

Согласно современным представлениям, фибрилляция предсердий с течением времени имеет склонность к прогрессированию от нечастых и непродолжительных пароксизмов до стойкой перманентной формы. Лишь небольшая часть пациентов сохраняет пароксизмальную форму при стаже заболевания более 30 лет [155].

Более устойчивые формы ФП в меньшей степени поддаются лечению и ассоциированы с худшими исходами, однако, частота и предикторы прогрессирования ФП четко не определены [71, 96].

Neijman с соавторами была предложена модель этиопатогенеза и прогрессирования фибрилляции предсердий. По их мнению, переход ФП в постоянную форму обеспечивается тремя факторами: генетические предикторы, аритмогенные кардиомиопатии, ремоделирование миокарда предсердий [67, 65, 151]. Каждый эпизод ФП инициируется триггером, действующим на уязвимый субстрат. Этот уязвимый субстрат, по крайней мере, частично определяется генетическими факторами [108, 116, 132].

Прогрессирование ФП происходит как в результате ремоделирования миокарда предсердий, связанного с ФП, так и ремоделирования вследствие возраста и болезней сердца [65]. Ключевые моменты патогенеза прогрессирования включают изменения в ионных токах и фиброзное ремоделирование, вызывающее замедление проводимости и формирование очаговых эктопических импульсов. Прогрессирование ФП также может быть следствием структурных изменений предсердий, вызванных основными кардиальными и другими заболеваниями [34,

150]. Развитие ремоделирования предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью способствует дальнейшему ускорению прогрессирования ФП. Напротив, у некоторых пациентов наблюдается более медленное прогрессирование ФП в течение десятилетий. Механизмы, объясняющие эту неоднородность естественного течения ФП, в настоящее время в значительной степени неизвестны [65].

Естественное течение ФП и ее прогрессирование от пароксизмальной до постоянной формы изучалось в многочисленных наблюдательных исследованиях, включая регистры данных. Коморбидная патология у пациентов в значительной степени влияет на прогрессирование аритмии, при этом сообщаемые показатели прогрессирования до постоянной формы ФП варьируются от 9 % до 30 % в течение одного года [26, 139, 141, 143, 144]. Наблюдательное исследование Euro Heart Survey показало, что 15 % пациентов с ФП имели переход от пароксизмальной к перманентной форме в течение одного года. В японском исследовании Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II) частота прогрессирования у пациентов ФП и АГ составляла примерно 10 % в год [146].

Канадский регистр фибрилляции предсердий CARAF представил данные, согласно которым вероятность рецидива ФП в течение 5 лет у пациентов с первым документированным эпизодом ФП составила 63 %, а в целом частота прогрессирования аритмии до постоянной формы составила 25 %. Сообщается, что время до прогрессирования ФП от первого эпизода к повторному пароксизму больше по сравнению со временем прогрессирования от персистирующей до постоянной формы. Данный факт предполагает увеличение скорости прогрессирования с увеличением времени аритмии [60]. Среди факторов, способствующих рецидиву и прогрессированию ФП выделяют: возраст, наличие кардиомиопатии, артериальную гипертензию, длительность эпизода ФП более 3 месяцев, принятие решения в пользу выбора стратегии контроля частоты сердечных сокращений, а не стратегии контроля ритма, дилатация левого предсердия и ожирение [127]. Согласно данным регистра нарушений сердечного ритма (RECORD AF) предикторами прогрессирования ФП являлись: исходно

персистирующая форма ФП, продолжительность ФП более 3 месяцев, возраст пациентов старше 75 лет, наличие сердечной недостаточности и стратегия контроля частоты сердечных сокращений [164]. В некоторых исследованиях другие факторы, такие как значительный аортальный стеноз или митральная регургитация, брадисистолическая ФП при дебюте аритмии также были обозначены в качестве предикторов прогрессирования. Данный факт предполагает взаимосвязь между структурным ремоделированием и хронической дилатацией предсердий в дополнение к метаболическим и воспалительным факторам [158]. Для прогнозирования рисков прогрессирования ФП у пациентов, получающих антиаритмическую терапию, была предложена шкала оценки НАТСН (наличие артериальной гипертензии, возраст более 75 лет, анамнез транзиторной ишемической атаки/ОНМК, хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность) [142]. При использовании данной шкалы наличие сердечной недостаточности и транзиторной ишемической атаки/ОНМК оценивается в 2 балла, а остальные факторы риска – 1 балл. По данным проведенного исследования прогрессирование ФП в течение года наблюдалось у 50 % пациентов с оценкой НАТСН более 5 баллов, в то время как у пациентов с оценкой по шкале НАТСН 0 баллов риск прогрессирования составил 6 % [75]. Клинические исходы у пациентов с прогрессированием ФП хуже в отношении частоты госпитализаций и серьезных сердечно-сосудистых событий. В исследовании Euro Heart у пациентов с ФП, которая прогрессировала до постоянной формы, отмечались более высокие показатели частоты госпитализаций, транзиторных ишемических атак, инсульта, инфаркта миокарда и смерти [142]. Кроме того, постоянная форма ФП может быть связана с более тяжелыми симптомами и более низким качеством жизни [129, 158].

Подзолков В. И. с соавторами в 2019 году провели исследование, включившее 312 больных с рецидивирующей формой ФП. Целью исследования было выявление факторов риска прогрессирования ФП у пациентов с ИБС, ГБ, ХСН. Были получены следующие результаты: в группе ИБС независимыми предикторами прогрессирования ФП являлись: постинфарктный кардиосклероз

(ОШ 1,23; 95 % ДИ 0,9–1,5), зоны гипокинеза по результатам эхокардиографии (ОШ 1,41; 95 % ДИ 1,1–1,7), а также повышение уровней N-концевого пропептида натрийуретического гормона (ОШ 1,16; 95 % ДИ 0,8–1,4) [18].

Кроме того, с прогрессированием фибрилляции предсердий связывают повышение уровня галектина-3 [137]. Снижение функции почек также относится к факторам риска прогрессирования ФП [134].

Таким образом, прогрессирование ФП от пароксизмальной к перманентной формы является активной областью исследований. К числу основных факторов способствующих прогрессированию ФП у больных ОКС относят: возраст, артериальную гипертензию, наличие хронической сердечной недостаточности, длительность эпизода ФП более 3 месяцев, принятие решения в пользу выбора стратегии контроля частоты сердечных сокращений. Однако эти данные получены на европейской популяции, что не дает возможности в полной мере переносить их на российскую популяцию.

#### **1.4 Наследственные факторы риска фибрилляции предсердий**

В современной генетике существует два взаимодополняющих подхода к выявлению вклада генотипа в развитие тех или иных заболеваний – кандидатные исследования генов и полногеномный поиск ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies). К недостаткам ген-кандидатного подхода следует отнести то, что данный метод ограничен текущими представлениями о патогенезе заболевания. В исследованиях типа GWAS функции генов не учитываются. Данный вид исследования предполагает определение частоты встречаемости определенных ОНП в группе больных и контрольной группе. Высокая достоверность различий в группах свидетельствует о предполагаемом вкладе ОНП в развитие полигенных заболеваний, а также дает стимул для переосмысления их патогенеза [2].

В настоящее время активно продолжаются научные исследования, связанные с генетическими полиморфизмами и их взаимосвязью с мультифакторными

заболеваниями, в частности ФП. Размер генома человека составляет более трех миллиардов пар оснований. Полиморфные изменения генов определяют уникальность биохимического профиля каждого человека, а также его предрасположенность к различным многофакторным заболеваниям. Изучение генетических полиморфизмов составляет основу предиктивной медицины [2].

В 2014 году J. Neijman с соавторами описали модель возникновения и поддержания фибрилляции предсердий. По их мнению, существует 3 основных механизма ее возникновения и прогрессирования: генетическая предрасположенность, ФП-индуцированная кардиомиопатия и ремоделирования миокарда предсердий. Возраст возникновения и клиническая форма зависят от преобладания того или иного механизма. Так, например, возникновение аритмии в молодом возрасте обусловлено генетическими факторами, а дальнейшая эволюция ФП у таких больных связана с выраженностью ФП-индуцированной кардиомиопатии и возникновением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [65].

Семейная форма ФП была впервые описана L. Wolff в 1943 году, данная форма наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем [175]. Представление о генетике ФП всё время значительно расширяются, к 2022 году накоплено много данных о том, что с риском ФП связывают не менее 100 генетических полиморфизмов [83].

В исследовании, проведенном R. Brugada с соавторами в 1997 году, был выявлен участок хромосомы 10p22-24, ассоциированный с ФП. В качестве генов-кандидатов рассматривались гены  $\beta 1$ - и  $\alpha 2$ -адренорецепторов [89]. В генетической предрасположенности к ФП большое влияние уделяется генам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [50]. Например, в исследовании, проведенном F. Sencini с соавторами, включающем 1030 человек, полиморфизм гена РААС ACE I/D был ассоциирован с нарушениями ритма [36]. Лица с гомозиготным вариантом DD имеют повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), в то время как гомозиготы по I аллелю — пониженный. Повышенное содержание АПФ в крови приводит к появлению высоких концентраций альдостерона, что в

свою очередь, способствует прогрессированию ремоделирования миокарда и возникновению фибрилляции предсердий [8].

Ген AGT, локализованный на длинном плече 1-й хромосомы в 42–43 локусах, кодирует белок ангиотензиноген. Обнаружено несколько полиморфизмов, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Например, при замене метионина на треонин в 235 позиции происходит существенное повышение уровня ангиотензиногена в плазме крови, что вызывает активацию РААС и увеличивает риск ССЗ [8].

NEURL rs12415501 и CAND2 rs4642101 согласно данным, полученным Tiemin Wei с соавторами, были достоверно связаны с предрасположенностью к ФП у пациентов после перенесенного АКШ [120].

В гене SCN10a, закодирован белок –  $\alpha$ -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала, и некоторые его полиморфизмы могут потенциально приводить к нарушению в проводящей системе [70]. Получены данные о связи генетической вариации ОНП SCN10A (rs6795970) с возникновением ФП [47], в частности в прогнозирование повторения эпизодов ФП после проведения радиочастотной абляции.

В 2017 году в Journal of Cardiology японские исследователи Zaw K., Sato N., Ikeda S. и др. опубликовали статью, в которой показали, что ОНП (rs2106261) в гене фактора транскрипции ZFNХ3 может также являться независимым маркером риска фибрилляции предсердий [49]. Большинство данных исследований было проведено на азиатской популяции, что требует их дальнейшего изучения среди европеоидного и российского населения.

Снижение экспрессии генов транскрипционных факторов TBX5, GATA4 и NKX2-5 связано с повышенным риском возникновения аритмии в экспериментальных моделях на животных. Представляет интерес изучение взаимосвязи генетических полиморфизмов данных генов с частотой возникновения ФП [61]. В другом крупном GWAS исследовании выявлено 134 ассоциированных с ФП локуса [118]. Это исследование показало, что полиморфизмы генов TBX3, TBX5 и NKX2-5, кодирующих факторы

транскрипции, которые регулируют развитие проводящей системы сердца, ассоциированы с наличием ФП. Это исследование подчеркивает роль генетических полиморфизмов не только как факторов риска ФП, но и других предсердных аритмий, так как в обоих случаях имеет место патология проводящей системы сердца.

В исследовании, проведенном в Великобритании в 2014 году, включавшем 1 546 больных с ФП и 41 593 человека в качестве контрольной группы, была выявлена взаимосвязь между наличием вариантов гена TTN со сниженной экспрессией и ранним развитием ФП [115].

В последнее время во многих исследованиях изучалась роль белков цитоскелета клетки в патогенезе фибрилляции предсердий. Сообщается о двух новых SNP в генах MYH6 и MYL4 [31, 33]. MYH6 кодирует субъединицу тяжелой цепи альфа-миозина. Мутации в этой субъединице, как сообщалось, влияют на сократимость сердца и целостность мышечных волокон [176, 177]. MYL4 кодирует основные субъединицы легкой цепи миозина. Другое исследование подтвердило роль особенностей структуры миокарда в развитии ФП при наличии миссенс-мутации в гене PLEC [32]. Этот ген кодирует белок плектин, который играет роль в поддержании целостности сердечной мышцы. В данных исследованиях предполагается значимая роль белков цитоскелета в патогенезе ФП. Недавний большой GWAS метаанализ показал, что ФП связана с вариантами 18 структурных генов, также с 13 вариантами генов, регулирующих развитие сердечной мышцы во внутриутробном периоде, так, например, гены ARNT2 и ERNA3 [63]. Это может объяснить патофизиологию ФП как результат кардиомиопатии предсердий через структурное ремоделирование миокарда.

Недавние исследования GWAS определили генетические варианты, ассоциированные с развитием ФП, локализующиеся на хромосоме 4q25, недалеко от гена PITX2. Белок PITX2 регулирует дифференцировку правых и левых отделов сердца, аорты и грудной клетки в эмбриональном периоде. В исследованиях на животных дефицит экспрессии PITX2 приводит к электрическому и структурному ремоделированию и нарушению регенерации миокарда у мышей, что может формировать субстрат для развития ФП [161]. Согласно литературным данным

rs2200733, локализующийся на некодирующем участке хромосомы 4q25, был ассоциирован с риском возникновения ФП в разных этнических группах [39, 43, 46, 98, 170]. Kallirhoe Kalinderi с соавторами в исследовании, проведенном на греческой популяции и включавшем в общей сложности 295 человек (из которых 167 человек с ФП и 128 человек в группе сравнения), которые были генотипированы на наличие полиморфизма rs2200733, получили следующие результаты: генотип ТТ и аллель Т чаще определялись в группе ФП по сравнению с контрольной группой (13,2 % против 2,3 %,  $p = 0,001$  и 29,6 % против 17,9 %,  $p = 0,001$ ). По результатам многофакторного анализа, включившим множество традиционных факторов, генотип ТТ и диаметр левого предсердия были единственными независимыми предикторами риска ФП (ОШ 1,74, 95 % ДИ: 1,40–2,98,  $p = 0,005$  и ОШ 2,88, 95 % ДИ: 1,835,62,  $p < 0,001$  соответственно) [42]. Albert Ferrán и соавторами получили данные о связи данного ОНП с риском ФП в испанской популяции (ОШ = 1,87; 95 % ДИ, 1,30; 2,70) [41]. Примечательно, что недавние исследования показали, что rs2200733 связан с рецидивом ФП после катетерной абляции [66, 69].

Несмотря на революционные результаты исследований GWAS, данный подход к изучению наследственности ФП, имеет некоторые ограничения. Значительная часть пациентов с ФП не имеет известных генетических предрасположенностей. Этот факт ограничивает клиническое использование результатов исследований GWAS и призывает к дальнейшему изучению межгенных взаимодействий и взаимодействий генов с триггерами окружающей среды [162].

Таким образом, данные молекулярно-генетических исследований противоречивы, что обуславливает несомненную актуальность изучения влияния различных генетических полиморфизмов на возникновение и прогрессирование ФП.

## ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования и клинико-демографическая характеристика групп

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 102 от 24.11.2017). Всем пациентам была предоставлена форма «Информация для пациента» для ознакомления с исследованием и условиями его проведения, также заполнялась форма «Информированное согласие» на участие в исследовании.

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).

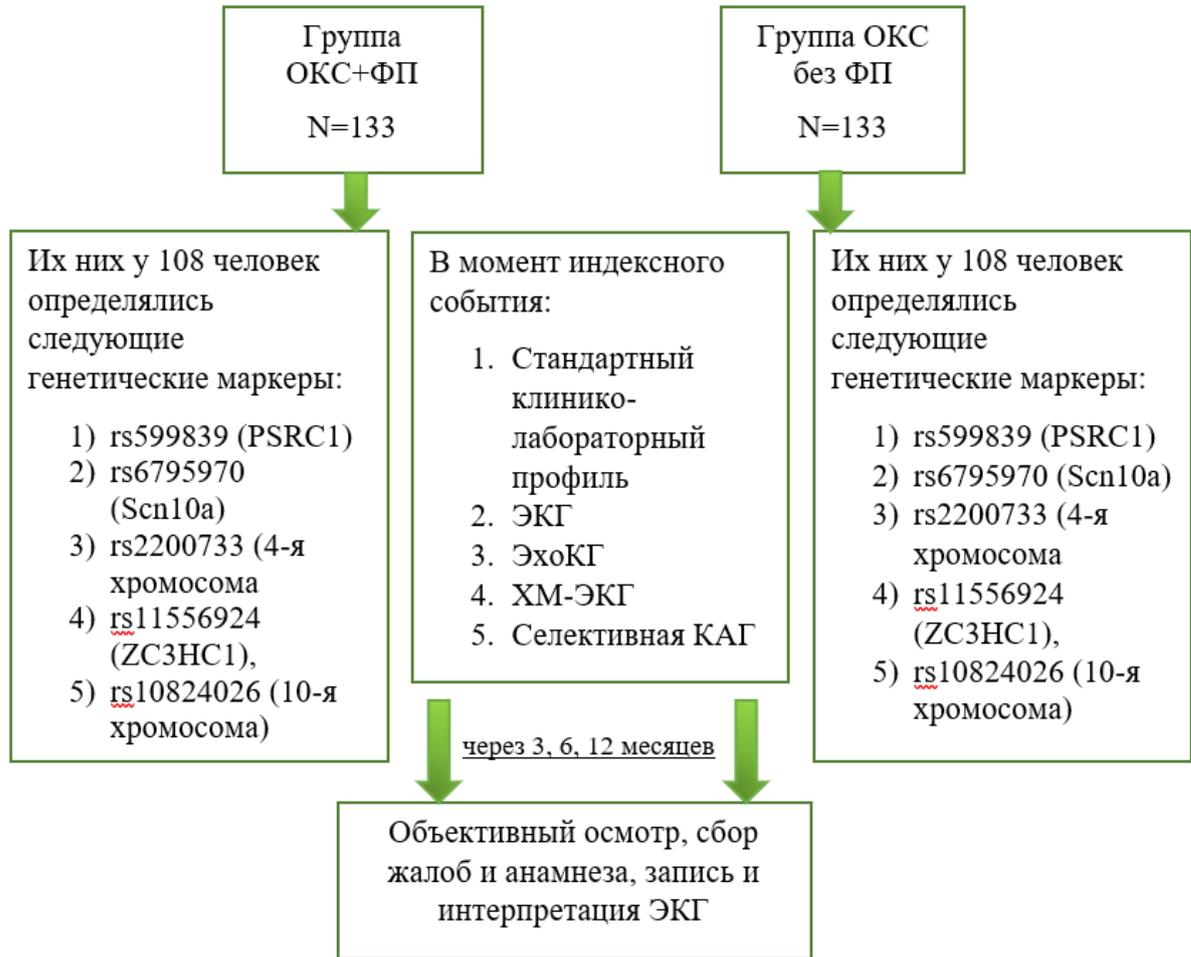


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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) (рисунок 2), а также выявить какие факторы этому способствовали.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Клинико-демографическая характеристика включенных пациентов приведена в таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика больных основной группы

Показатель	OKC + ФП (n = 133)		OKC без ФП (n = 133)		p – уровень значимост
	n	%	n	%	
муж./жен.	60/73	45,1/54,9	66/67	49,6/50,4	0,48*
Средний возраст, Ме (Q25; Q75)	63 (58;66)	—	60 (54;68)	—	0,19***
Сроки поступления: до 2 часов/1–3 сутки/ более 3 суток	102/26/5	76,7/19,5/3,8	97/28/8	72,9/21,1/6,0	0,64**
Тромболизис	18	13,5	19	14,3	0,99*
ОИМ в анамнезе	11	8,3	12	9,0	0,99*
ЧКВ в анамнезе	8	6,0	6	4,5	0,78*
Операция АКШ в анамнезе	2	1,5	1	0,8	0,99*
Однососудистое поражение по КАГ	45	33,8	58	30,7	0,13*

## Продолжение таблицы 4

Показатель	ОКС + ФП (n = 133)		ОКС без ФП (n = 133)		p – уровень значимост
	n	%	n	%	
Многососудистое поражение по КАГ	88	75,6	75	32,9	0,13*
Артериальная гипертензия	122	91,7	128	96,2	0,19*
Сахарный диабет 2 типа	22	16,5	25	18,8	0,75*
Курение	55	41,4	50	37,6	0,62*
Жизнеугрожающие нарушения ритма	3	2,3	4	3,0	0,99*
Killip > II	7	5,3	7	5,3	0,99*
Примечание: * Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ без поправки Йетса; *** U-тест Манна – Уитни.					

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.

Оценивались следующие конечные точки:

- инсульт (инсульт определяется как очаговая неврологическая симптоматика нетравматической этиологии с острым началом, сохраняющаяся не менее 24 часов);
- повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, внеплановой реваскуляризации коронарных сосудов;
- повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН;

- смерть.

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, а именно типичная ЭКГ картина (нерегулярные интервалы R-R и отсутствие отчетливых зубцов P перед комплексом QRS) при продолжительности эпизода аритмии 30 секунд и более. Диагноз впервые диагностированная ФП устанавливался в случае, если ФП не была диагностирована ранее, независимо от ее продолжительности или наличия/тяжести симптомов, пароксизмальная – ФП прекращалась спонтанно или после вмешательства в течение 7 дней от начала. Диагноз персистирующая ФП устанавливался в случае пароксизма длительностью более 7 суток, требующего для своего купирования проведения электрической или медикаментозной кардиоверсии. Длительно персистирующая при продолжительности ФП более 12 месяцев при принятии решения о применении стратегии контроля ритма. Постоянная форма ФП диагностировалась в случае аритмии, одобренной пациентом и врачом, и дальнейшие попытки восстановить/поддерживать синусовый ритм предприниматься не будут [58].

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

- а) типичный болевой приступ;
- б) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КФК-МВ, Тропонин I);
- в) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный зубец T, отрицательный зубец T, подъем сегмента ST, патологический зубец Q, депрессия сегмента ST, наличие комплекса QS).

Дифференциальная диагностика инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии проводилась на основании факта наличия в крови кардиоспецифических маркеров.

У пациентов с диагнозом ФП медиана возраста составила 63 года (58; 66), а

в группе контроля 60 лет (54; 68)  $p = 0,19$ .

Группы достоверно не различались по соотношению полов (Таблица 5).

Таблица 5 – Гендерные различия в исследуемых группах

Пол	ОКС + ФП n = 133	ОКС без ФП n = 133	Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса  p = 0,48
Мужчины	45,1 % (n = 60)	49,6 % (n = 66)	
Женщины	54,9 % (n = 73)	50,4 % (n = 67)	

Группа пациентов с фибрилляцией предсердий включала 58,7 % больных с пароксизмальной формой (n = 78), 9,0 % с персистирующей (n = 12) и 32,3 % (n = 43) с постоянной формой (Диаграмма 1).

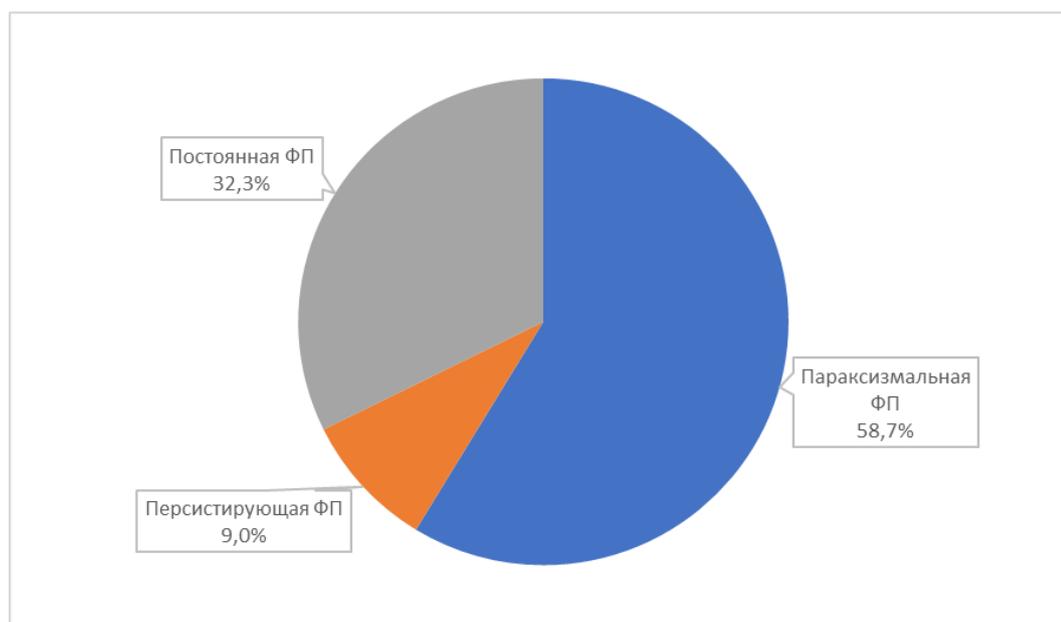


Диаграмма 1 – Структура форм аритмии в группе ОКС + ФП

Среди пациентов с пароксизмальной формой у 14 человек фибрилляция предсердий была диагностирована впервые в жизни, что составило 17,9 % (или 10,5 % от всех больных со всеми формами ФП).

В группе сравнения пациентов нестабильной стенокардией было 6,8 %, а в группе ФП – 8,3 %, критерий согласия Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса  $p = 0,82$  (Таблица 6).

Таблица 6 – Структура ОКС в исследуемых группах

Нозология	ОКС + ФП n = 133	ОКС без ФП n = 133	Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса
Нестабильная стенокардия	8,3 % n = 11	6,8 % n = 9	p = 0,82
Инфаркт миокарда	91,7 % n = 122	93,2 % n = 124	

Всем пациентам назначалась терапия согласно действующим клиническим рекомендациям: ИАПФ/сартаны, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, бета-блокаторы, статины, антикоагулянты. Все пациенты были подвергнуты проведению селективной коронарной ангиографии и стентированию симптом-связанной артерии. В случае наличия ХСН IIб и выше дополнительно назначались антагонисты рецепторов альдостерона.

Таким образом, исследуемые группы не отличаются по полу, возрасту, структуре ОКС и могут быть подвержены сравнению с использованием статистических методов.

## 2.2 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 [133, 134]. 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; 50 мМ 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. Депротеинизацию 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 12000g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75 % этанолом с последующим центрифугированием 5 мин 12000g и после высушивания при 56 °С, растворяли в деионизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Полиморфизмы rs599839 и rs11556924 тестировали с помощью 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- ТААТТ-СТGCC-TTGGT-GGTAC-TTGG -3, обратный праймер, 5- GCАТТ-ТАТТС-ACAGG-СТТСС-СТСТА -3. Смесь для ПЦР объёмом 25 мкл включала: трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> 20 мМ, Tween-20 0,01 %, каждого праймера по 0,4 мкМ, по 0,24 мМ раствора каждого из четырех dNTP, MgCl<sub>2</sub> 2,5 мМ, 0,6 единиц Tag полимеразы; 0,5мкг ДНК. Условия ПЦР: 30 cycles of 95 °С 30 sec, 57 °С 30 sec, 72°С 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.

## 2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 12.1 StatSoft®.

Вариационные ряды тестировались на нормальность распределения признака с помощью критериев 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 объём 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. Для ОНП дополнительно тестировали группы на соответствие равновесию Харди – Вайнберга.

Определяли также отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Расчёт ОШ и ДИ 95 % производился с помощью табличного процессора Microsoft Excel с использованием следующего алгоритма:

1) построение таблиц фактор – исход.

Таблица 7 – Таблица сопряженности 2 × 2 фактор-исход

Фактор риска +/-	Исход есть +	Исхода нет –
Фактор риска +	A	B
Фактор риска –	C	D

2) расчет ОШ по формуле:

$$\text{ОШ} = \frac{A \times D}{B \times C}$$

3) расчет верхней границы для ДИ 95 % по формуле:

$$\text{ДИ 95\% max} = e^{\ln(\text{ОШ})} + 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

4) расчет нижней границы для ДИ 95 % по формуле:

$$\text{ДИ 95\% min} = e^{\ln(\text{ОШ})} - 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

Следует заранее подчеркнуть, что большинство наблюдаемых признаков не соответствовало нормальному распределению, поэтому в работе преимущественно использованы методы непараметрической статистики.

При уровне значимости ( $p$ ) менее 0,05 нулевая гипотеза ( $H_0$ ) отклонялась, и изменения между группами считались достоверным. Далее в тексте множественный критерий Краскела – Уоллиса ANOVA для нескольких групп уровень значимости  $p < 0,05$ , если не указано иное.

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

В работу было включено 266 больных с подтвержденным диагнозом ОКСпST и ОКСбпST (у 133 острый коронарный синдром сочетался с фибрилляцией предсердий (60 мужчин и 73 женщин), а у 133 не было ФП (66 мужчин и 67 женщин)), у которых были оценены годовые конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в связи с повторным инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, внеплановая реваскуляризация коронарных сосудов, инсульт и декомпенсация хронической сердечной недостаточности). Больные госпитализировались в 100 % (n = 266), по скорой медицинской помощи (СМП). До 2 ч с момента развития симптомов ОКС в стационар поступили 74,8 % пациентов (n = 199), в 1–3 сутки от начала ОКС – 20,3 % (n = 54), более 3 суток – 4,9 % (n = 13).

В работе оценен вклад клинических, лабораторных и функциональных факторов риска в развитие ОКС у больных с ФП. Атеросклероз, а точнее его выраженность, несомненно, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений. В данном исследовании выявлено, что у больных в группе ОКС+ФП многососудистое поражение коронарных артерий встречалось чаще, чем в группе ОКС без ФП, хотя недостоверно в общей группе (ОШ 1,36 ДИ 95 % 0,83; 2,23 p = 0,31248), а у мужчин достоверно (ОШ 2,23, ДИ 95 % 1,07; 4,6) (Таблица 8).

Таблица 8 – 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	—	—

Хроническая болезнь почек (ХБП), оцененная по СКФ (формула СКD-EPI), одинаково часто встречалась в обеих подгруппах, значения этого показателя: 64,54 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (50,03; 76,99) против 67,48 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (50,60; 81,75, p = 0,23) соответственно. Пациенты с ОКС и ФП отличались более высокими значениями ИМТ от группы сравнения: 30,64 кг/м<sup>2</sup> (25,82; 35,16) против 27,86 кг/м<sup>2</sup> (24,5; 31,4) p = 0,002. 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 [1,79; 5] p=0,0001).

Курение, как известно, сильнейший фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Распространенность этой вредной привычки была выше среди больных с ФП (43,6 %) и 37,6% без нее (ОШ 1,28 ДИ 95 % 0,79; 2,10 p = 0,38) (Таблица 9).

Таблица 9 – 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, %	65,0 % n = 39	21,9 % n = 16	42,2 % n = 28	32,8 % n = 22
ОШ (ДИ 95 %)	2,52 (1,23; 5,18)	0,7 (0,33; 1,48)	—	—
Точный двухсторонний тест Фишера	p = 0,02	p = 0,19	—	—

При оценке гемодинамических показателей выявлены более высокие цифры ЧСС в группе ОКС + ФП: 86 ударов в минуту (76; 98) против 78 ударов в минуту (68; 88) группы сравнения. Величина систолического АД (САД) в группах достоверно не отличалась: 125 мм рт. ст. (110; 140) против 120 мм рт. ст. (110; 140), p = 0,28.

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 10).

Таблица 10 – 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, %	38,3 % n = 23	26,0 % n = 19	21,2 % n = 14	19,4 % n = 13
ОШ (ДИ 95 %)	2,31 (1,05; 5,07)	1,46 (0,66; 3,25)	—	—
Точный двухсторонний тест Фишера	p = 0,01	p = 0,35	—	—

Так как пациенты с ФП в исследовании чаще страдали выраженной ХСН, закономерно, что и ФВ левого желудочка, рассчитанная методике Симпсона у таких больных, была достоверно меньше – 51 % (45; 60) против 53 % (49; 59),  $p = 0,01$  (Рисунок 3).

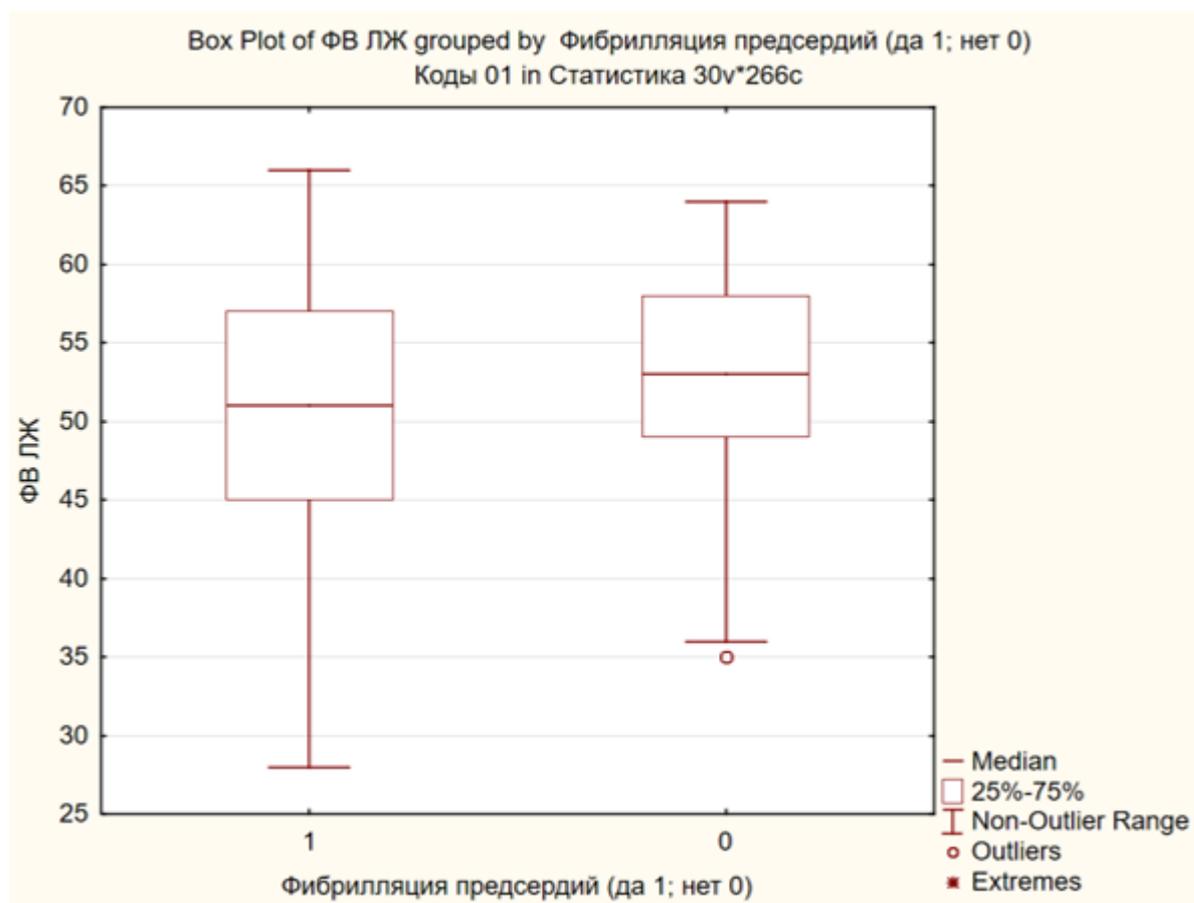


Рисунок 3 – Величина ФВ ЛЖ у пациентов с ФП и в группе сравнения

Также статистически значимо не отличалась частота ОКС с подъёмом сегмента ST между группами 79,2 % (n = 97) и 86,5 % (n = 115) в группе ФП + ОКС и ОКС без ФП соответственно (ОШ 0,60 ДИ 95 % 0,31; 1,15 p = 0,14).

Несмотря на значимые изменения ИМТ в исследовании количество больных сахарным диабетом 2 типа примерно соотносилось и составило у больных ФП 19,5 % и 15,8 % в группе контроля (ОШ 1,30 ДИ 95 % 0,69; 2,44, p = 0,52). При разделении групп по полу значимых различий также не выявлено (p > 0,05).

Липидный профиль, несомненно, является серьезным предиктором прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. В данной работе показано, что в группе с ФП уровень триглицеридов плазмы был ниже в среднем на 18 %, чем в группе сравнения (Рисунок 4).

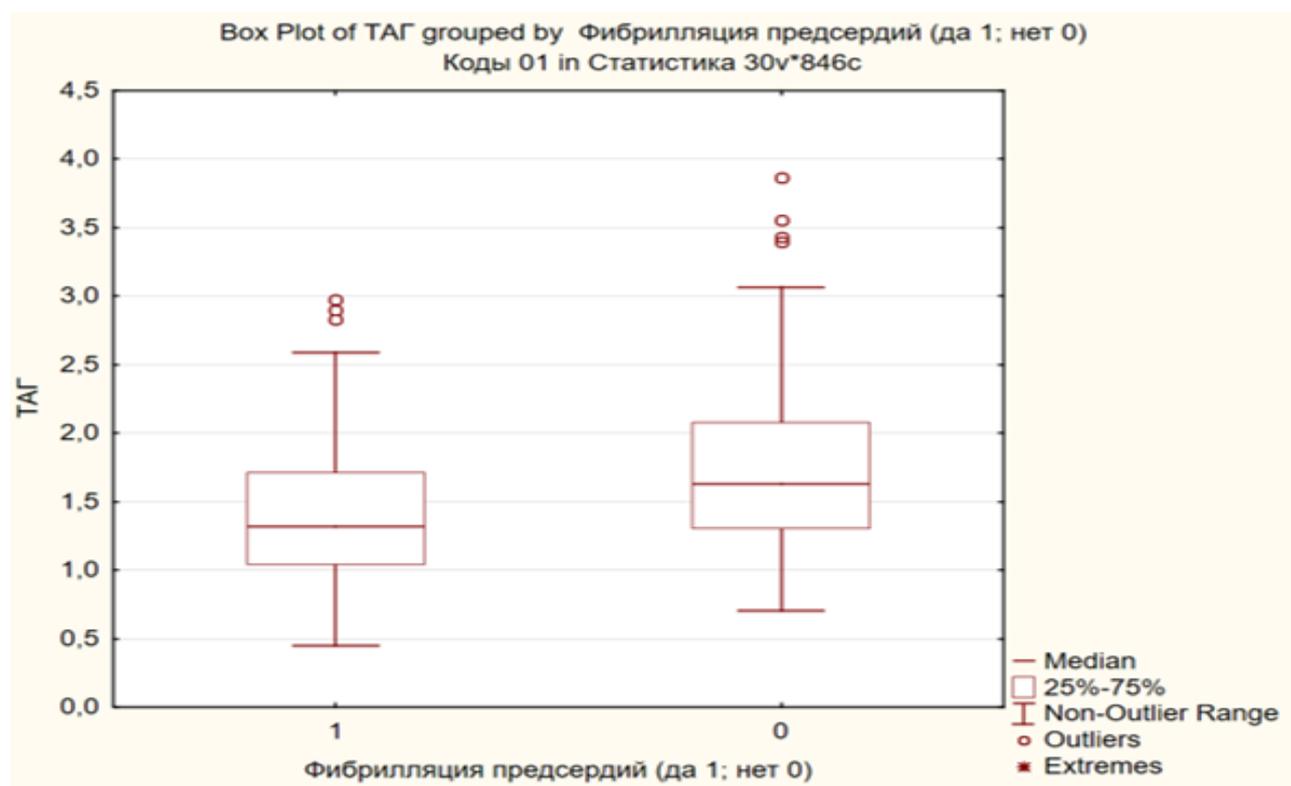


Рисунок 4 – TAG у больных ОКС с ФП и без ФП

В группе ОКС + ФП выявлено достоверное превышение показателя коэффициента атерогенности 3,21 против 2,85 (на 11,2 %) у больных ОКС без ФП, уровень значимости p = 0,0004 (Таблица 11).

Таблица 11 – Липидный профиль у больных ОКС с ФП и без ФП

Лабораторный показатель	ОКС с ФП (n = 133)		ОКС без ФП (n = 133)		p
	Me	Q25 %; Q75 %	Me	Q25 %; Q75 %	
ТАГ, ммоль/л	1,46	1,12; 1,78	1,78	1,27; 2,14	0,0001*
ОХ, ммоль/л	4,97	3,77; 5,96	5,54	4,76; 6,59	0,0004*
ЛПВП, ммоль/л	1,32	0,90; 1,73	1,88	1,20; 2,18	0,0001*
ЛПНП, ммоль/л	2,90	1,69; 3,78	2,90	2,02; 3,92	0,81
ЛПОНП, ммоль/л	0,73	0,29; 1,12	0,76	0,33; 1,02	0,64
ИА	3,21	1,97; 4,09	2,85	1,37; 3,36	0,0004*
Примечание: *U-тест Манна – Уитни p < 0,05.					

Таким образом, больные ОКС в сочетании с ФП характеризуются большей коморбидностью в сравнении с больными без ФП, которая выражается более высоким ИМТ и высокой долей пациентов с ХСН ФК III-IV (NYHA), для мужчин – более высокой частотой многососудистого поражения коронарных артерий и курения. У больных ОКС без ФП выявлены более высокие уровни триглицеридов и индекса атерогенности.

### ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Впервые выявленная фибрилляция предсердий и прогрессирование фибрилляции предсердий в течение года после острого коронарного синдрома

В данном исследовании впервые выявленная фибрилляция предсердий была диагностирована у 10,5 % (n = 14) больных в группе ФП. Проанализированы корреляции факторов, характеризующих течение ОКС (время от начала болевого синдрома до реперфузии, частота и полнота реперфузии, наличие острой сердечной недостаточности по Killip) с риском впервые возникшей ФП, достоверных данных не выявлено.

Далее в работе изучено влияние «традиционных» клинических, анамнестических, функциональных и стандартных лабораторных факторов, характеризующих главным образом атеросклеротическую природу индексного события. Достоверных соответствий выявлено не было.

Выявлена достоверная ассоциация женского пола с частотой впервые выявленной ФП (ОШ 4,27 ДИ 95 % 1,13; 16,08 p = 0,03) (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота впервые выявленной ФП в зависимости от пола

Пол	Впервые выявленная ФП n = 14	ФП в анамнезе n = 119
Женщины	78,6 % (n = 11)	46,2 % (n = 55)
Мужчины	21,4 % (n = 3)	53,8 % (n = 64)
ОШ		4,27
ДИ 95 %		(1,13; 16,08)
Точный двухсторонний тест Фишера		p = 0,03

По результатам исследования 11 пациентов (8,3 %) в течение года имели переход от пароксизмальной формы к постоянной с последующим выбором стратегии контроля ЧСС.

Из многочисленных анализируемых факторов (анамнестических,

клинических, функциональных, лабораторных) достоверная связь с прогрессированием ФП в течение года установлена в отношении сниженной фракция выброса (ФВ) 44 % (40; 55) у больных с прогрессированием ФП против 56 % (47; 58) у пациентов без прогрессирования ФП ( $p = 0,005$ ). Фракция выброса левого желудочка 44% и ниже ассоциирована с существенным риском прогрессирования ФП (ОШ 3,85 ДИ 95% 1,09;13,54,  $p=0,04$ ).

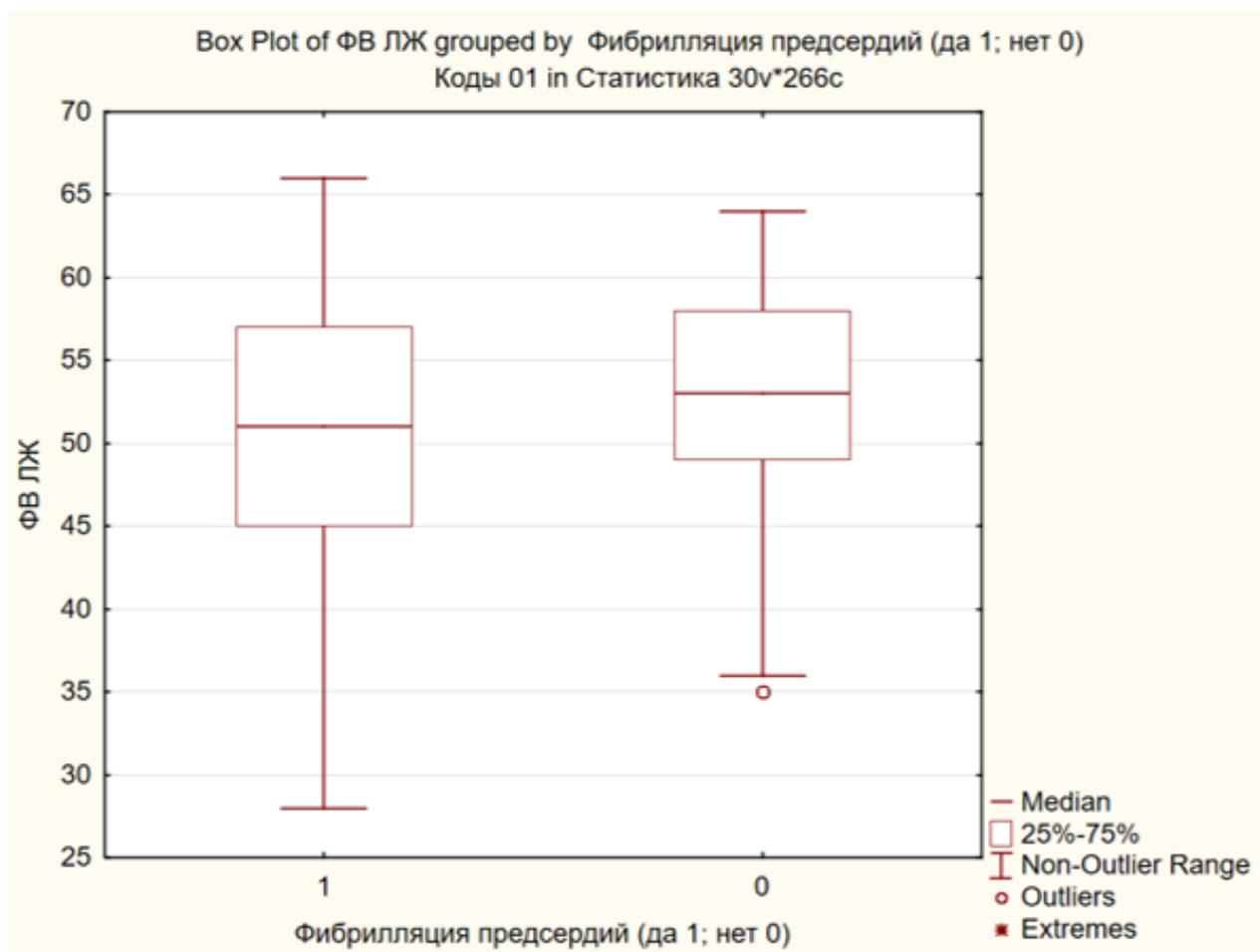


Рисунок 5 – ФВ ЛЖ (%) в зависимости от прогрессирования ФП в течение года

Прогрессирование фибрилляции предсердий не было достоверно ассоциировано с полом, курением и наличием сахарного диабета 2 типа (Таблица 13).

Таблица 13 – Прогрессирование ФП в зависимости от курения, пола и наличия СД 2 типа

Категориальные показатели	Прогрессирование ФП		Точный двухсторонний тест Фишера
	НЕТ n = 122	ДА n = 11	
Курение	45,9 % (n = 56)	63,6 % (n = 7)	p = 0,34
СД 2 типа	15,5 % (n = 19)	27,3 % (n = 3)	p = 0,38
Мужской пол	45,9 % (n = 56)	63,6 % (n = 7)	p = 0,34

Также с прогрессированием ФП статистически достоверно не были связаны: возраст, уровни ТАГ, концентрация холестерина и ЛПНП, величина СКФ (Таблица 14).

Таблица 14 – Прогрессирование ФП в зависимости от биохимического профиля

Номинальные показатели	Прогрессирование ФП		p
	НЕТ n = 122	ДА n = 11	
Возраст, лет	58	63	0,07
Me Q25 %; Q75 %	55; 63	59; 66	
ТАГ, ммоль/л	1,30	1,20	0,26
Me Q25 %; Q75 %	1,07; 1,78	0,99; 1,39	
Холестерин, ммоль/л	5,00	4,02	0,11
Me Q25 %; Q75 %	3,89; 5,91	3,32; 5,37	
ЛПНП, ммоль/л	1,92	2,41	0,31
Me Q25 %; Q75 %	1,81; 3,82	0,80; 3,31	
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,8	66,3	0,97
Me Q25 %; Q75 %	54,8; 76,6	49,7; 79,8	

Таким образом, в работе показано, что фибрилляция предсердий у больных на фоне острого коронарного события с течением времени имеет склонность к прогрессированию от непродолжительных пароксизмов до стойкой перманентной формы. Процент случаев прогрессирования ФП в течение года от пароксизмальной формы к постоянной с последующим выбором стратегии контроля ЧСС составил

12,22 %. Наиболее значимое влияние на прогрессирование ФП из всех анализируемых факторов показано в отношении сниженной фракции выброса левого желудочка, отражающей в свою очередь, результат взаимодействия постинфарктного ремоделирования и сохраняющейся аритмогенной активности миокарда у ряда пациентов. Генетические аспекты прогрессирования ФП рассмотрены в разделе 3.4.

### **3.2 Анализ конечных точек годового периода у больных острым коронарным синдром и фибрилляцией предсердий**

В настоящем разделе проанализировано 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 15). 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; 6,20,  $p = 0,01$ .

Таблица 15 – 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 % (n = 4)	0,8 % (n = 1)	0,37
Повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение года	9 % (n = 12)	1,5 % (n = 2)	0,01
Повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, ИМ, внеплановой реваскуляризации	11,3 % (n = 15)	6,8 % (n = 9)	0,19
ОНМК в течение года	2,3 % (n = 3)	0,0 % (n = 0)	0,49

При оценке факторов риска, влияющих на комбинированную конечную точку, выявлены следующие статистически значимые ассоциации: наличие ХСН ФК III-IV класса, уровень ЛПВП, индекс атерогенности (ИА), ФВ ЛЖ, возраст и ЧСС при

поступлении (Таблица 16 и 17).

Таблица 16 – Вклад некоторых качественных факторов в годовой прогноз (комбинированная конечная точка).

Категориальные показатели	Фактор +	Фактор –	Точный двухсторонний тест Фишера
Сахарный диабет	21,3 % (n = 10)	14,6 % (n = 32)	p = 0,27
Курение	17,1 % (n = 18)	14,9 % (n = 24)	p = 0,61
Мужской пол	14,3 % (n = 18)	17,1 % (n = 24)	p = 0,61
ХСН ФК III-IV (NYHA)	38,1 % (n = 16)	11,6 % (n = 26)	p = 0,0001
Подъем сегмента ST	15,2 % (n = 35)	19,4 % (n = 7)	p = 0,27

Таблица 17 – Вклад некоторых количественных факторов в годовой прогноз (комбинированная конечная точка)

Номинальные показатели	Конечная точка + Me (Q25 %; Q75 %) n = 42	Конечная точка – Me (Q25 %; Q75 %) n = 224	U-тест Манна – Уитни
ТАГ, ммоль/л	1,38 (1,08; 1,74)	1,46 (1,2; 1,91)	0,27
ОХ, ммоль/л	5,035 (3,88; 5,63)	5,21 (4,16; 6,26)	0,17
ЛПВП, ммоль/л	1,17 (0,85; 1,56)	1,49 (1,04; 2,02)	0,007
ЛПНП, ммоль/л	2,86 (1,90; 3,62)	2,89 (1,94; 3,84)	0,82
ИА, ед.	3,29 (2,11; 4,04)	2,39 (1,44; 3,59)	0,02
ФВ ЛЖ, %	45,5 (42; 53)	53 (48; 58)	0,00006
Возраст, лет	65 (60; 70)	60 (50; 66)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	98,2 (86,3; 114,8)	94,9 (81,85; 112,5)	0,48
ЧСС, ударов в минуту	87 (78; 98)	80 (70; 92)	0,01
САД, мм рт. ст.	120 (110; 140)	120 (110; 140)	0,83

Таким образом, доказано, что фибрилляция предсердий влияет на годовые «твердые» конечные точки, увеличивая частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и кумулятивный сердечно-сосудистый риск (сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и ИМ, вследствие декомпенсации ХСН и инсульт).

### 3.2.1 Вклад некоторых факторов в годовой прогноз инсульта

По результатам нашего исследования частота ОНМК в течение года во всей когорте исследования составила 1,1 % ( $n = 3$ ). При оценке влияния номинальных категориальных переменных на частоту ОНМК не было получено статистически значимых различий. Тем не менее, просматривается тенденция вклада в прогноз СД 2 типа и курения, но малая частота инсультов в нашем исследовании не позволила отклонить нулевую гипотезу  $H_0$  (Таблица 18).

Таблица 18 – Вклад клинических факторов в частоту ОНМК

Категориальные показатели	Фактор +	Фактор –	Точный двухсторонний тест Фишера
Сахарный диабет	4,26 % ( $n = 2$ )	0,46 % ( $n = 1$ )	$p = 0,08$
Курение	2,86 % ( $n = 3$ )	0 % ( $n = 0$ )	$p = 0,06$
Мужской пол	2,38 % ( $n = 3$ )	0 % ( $n = 0$ )	$p = 0,10$
ХСН ФК III-IV (NYHA)	0 % ( $n = 0$ )	1,3 % ( $n = 3$ )	$p = 0,07$
Подъем сегмента ST при индексном событии	1,30 % ( $n = 3$ )	0 % ( $n = 0$ )	$p = 0,71$

При оценке влияния количественных переменных на частоту ОНМК также статистически значимые различия не были получены (Таблица 19).

Таблица 19 – Вклад клинических и биохимических факторов в частоту ОНМК

Номинальные показатели	Конечная точка + Me (Q25 %; Q75 %) n = 3	Конечная точка – Me (Q25 %; Q75 %) n = 263	U-тест Манна – Уитни
ТАГ, ммоль/л	1,18 (0,78; 1,65)	1,46 (1,2; 1,89)	p = 0,22
ОХ, ммоль/л	4,54 (3,38; 5,72)	5,18 (4,08; 6,13)	p = 0,43
ЛПВП, ммоль/л	1,36 (0,78; 2,1)	1,39 (0,98; 2)	p = 0,72
ЛПНП, ммоль/л	2,73 (1,90; 4,39)	2,89 (1,91; 3,8)	p = 0,79
ИА, ед.	2,75 (1,15; 3,76)	2,5 (1,55; 3,7)	p = 0,89
ФВ ЛЖ, %	46 (37; 53)	52,5 (47; 57)	p = 0,57
возраст, лет	68 (62; 73)	61 (54; 67)	p = 0,86
Креатинин, мкмоль/л	113,9 (96; 113,8)	95,5 (82,8; 112,8)	p = 0,84
ЧСС, ударов в минуту	89 (88; 90)	80 (72; 92)	p = 0,62
САД, мм рт. ст.	140 (12; 160)	120 (110; 140)	p = 0,74

### 3.2.2 Вклад некоторых факторов в годовой прогноз (повторные госпитализации с ишемической болезнью сердца)

Повторные госпитализации по поводу ИБС включали в себя: госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, повторным инфарктом миокарда, внеплановой реваскуляризацией.

Данной конечной точки в нашем исследовании достигли 8,6 % пациентов (n = 23).

При оценке вклада СД, курения, мужского пола, наличие ХСН ФК III-IV (NYHA), подъём сегмента ST при госпитализации, и наличия острого инфаркта миокарда достоверных различий не выявлено (Таблица 20).

Таблица 20 – Вклад клинических факторов в комбинированную конечную точку: госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, повторным инфарктом миокарда, внеплановой реваскуляризацией

Категориальные показатели	Фактор +	Фактор –	Точный двухсторонний тест Фишера
Сахарный диабет	10,6 % (n = 5)	8,2 % (n = 18)	p = 0,57
Курение	6,6 % (n = 7)	9,9 % (n = 16)	p = 0,38
Мужской пол	8,7 % (n = 11)	8,6 % (n = 12)	p = 1,00
ХСН ФК III-IV (NYHA)	11,9 % (n = 5)	8,3 % (n = 18)	p = 0,29
Подъем сегмента ST при индексном событии	8,7 % (n = 20)	8,3 % (n = 3)	p = 1,00

Среди количественных факторов достоверно ассоциированных с повышением частоты госпитализаций по поводу ИБС были возраст (госпитализированные пациенты были на 9,8 % старше p = 0,005) и индекс атерогенности (в 1,43 раза выше p = 0,04) (Таблица 21).

Таблица 21 – Вклад клинических и биохимических факторов в комбинированную конечную точку: госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, повторным инфарктом миокарда, внеплановой реваскуляризацией

Номинальные показатели	Конечная точка + Me (Q25 %; Q75 %) n = 23	Конечная точка – Me (Q25 %; Q75 %) n = 243	U-тест Манна – Уитни
ТАГ, ммоль/л	1,45 (1,26; 1,9)	1,46 (1,14; 1,88)	p = 0,92
ОХ, ммоль/л	5,3 (4,05; 5,67)	5,12 (4,06; 6,25)	p = 0,98
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,74; 2,05)	1,42 (1; 2)	p = 0,14
ЛПНП, ммоль/л	2,99 (1,91; 3,96)	2,88 (1,91; 3,81)	p = 0,65
ИА, ЕД	3,5 (2,03; 4,53)	2,44 (1,5; 3,55)	p = 0,04
ФВ ЛЖ, %	50 (44; 56)	53 (47; 57)	p = 0,37
возраст, лет	67 (60; 71)	61 (52; 66)	p = 0,005
Креатинин, мкмоль/л	101,4 (90; 118,6)	94,8 (81,6; 112,5)	p = 0,06
ЧСС, ударов в минуту	80 (72; 86)	80 (72; 94)	p = 0,57
САД, мм рт. ст.	120 (110; 140)	120 (110; 140)	p = 0,87

### 3.2.3 Вклад некоторых факторов в частоту повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Данная конечная точка регистрировались при поступлении пациента в стационар в течение года после выписки с декомпенсацией ХСН. Были госпитализированы в течение наблюдаемого периода 8,6 % пациентов (n = 23).

Были получены достоверные различия в частоте госпитализаций с декомпенсированной ХСН в зависимости от подъёма сегмента ST в момент индексного события. Причём элевация ST ассоциирована со снижением частоты госпитализаций (ОШ 0,35 ДИ 95 % 0,14; 0,89, p = 0,02), а наличие ХСН ФК III-IV (NYHA) – с ростом числа госпитализированных пациентов (ОШ 3,28 ДИ 95 % 1,29; 8,32) (Таблица 22).

Таблица 22 – Вклад клинических факторов в частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН

Категориальные показатели	Фактор +	Фактор –	Точный двухсторонний тест Фишера
Сахарный диабет	14,9 % (n = 7)	7,3 % (n = 16)	p = 0,14
Курение	11,4 % (n = 12)	6,8 % (n = 11)	p = 0,26
Мужской пол	6,3 % (n = 8)	10,7 % (n = 15)	p = 0,27
ХСН ФК III-IV (NYHA)	19,0 % (n = 8)	6,7 % (n = 15)	p = 0,01
Подъем сегмента ST при индексном событии	6,9 % (n = 16)	19,4 % (n = 7)	p = 0,02

Кроме того, данная конечная точка достоверно ассоциирована со снижением ЛПВП на 19,4 % (p = 0,02), снижение ФВ ЛЖ на 20 % (p = 0,000003) и повышением величины ЧСС при поступлении на 13 % в сравнении с пациентами, не госпитализированными в течении года по поводу декомпенсации ХСН (Таблица 23).

Таблица 23 – Вклад клинических и биохимических факторов в комбинированную конечную точку: госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, повторным инфарктом миокарда, внеплановой реваскуляризацией

Номинальные показатели	Конечная точка + Me (Q25 %; Q75 %) n = 23	Конечная точка – Me (Q25 %; Q75 %) n = 243	U-тест Манна – Уитни
ТАГ, ммоль/л	1,4 (1,09; 1,65)	1,46 (1,15; 1,91)	p = 0,41
ОХ, ммоль/л	4,80 (3,73; 5,37)	5,25 (4,12; 6,223)	p = 0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,16 (0,85; 1,38)	1,44 (0,99; 2,02)	p = 0,02
ЛПНП, ммоль/л	2,75 (1,79; 3,35)	2,90 (1,92; 3,87)	p = 0,47
ИА, ед.	3,21 (2,16; 3,63)	2,45 (1,44; 3,74)	p = 0,09
ФВ ЛЖ, %	44 (40; 48)	53 (48; 58)	p = 0,000003
Возраст, лет	65 (59; 70)	61 (54; 66)	p = 0,07
Креатинин, мкмоль/л	94,3 (76,4; 113,3)	95,8 (83,8; 112,9)	p = 0,49
ЧСС, ударов в мин.	92 (80; 98)	80 (70; 92)	p = 0,001
САД, мм рт. ст.	130 (116; 140)	120 (110; 140)	p = 0,19

В течение 12 месяцев наблюдения умерли 1,9 % больных (n = 5). При анализе факторов, влияющих на прогноз в отношении данной конечной точки сахарный диабет (ОШ 7,4 ДИ 95% 1,2;45,6 p=0,04) (Таблица 24) и ЧСС при поступлении (Таблица 25) показали достоверную ассоциацию с повышенным риском смерти.

Таблица 24 – Вклад клинических факторов в годовой прогноз (смерть)

Категориальные показатели	Фактор +	Фактор –	Точный двухсторонний тест Фишера
Сахарный диабет	6,4 % (n = 3)	0,6 % (n = 2)	p = 0,04
Курение	1,9 % (n = 2)	1,9 % (n = 3)	p = 1,00
Мужской пол	1,6 % (n = 2)	2,1 % (n = 3)	p = 1,00
ХСН ФК III-IV (NYHA)	2,4 % (n = 1)	1,8 % (n = 4)	p = 0,67
Подъем сегмента ST при индексном событии	1,7 % (n = 4)	2,7 % (n = 1)	p = 0,52

Таблица 25 – Вклад клинических и биохимических факторов в годовой прогноз (смерть)

Номинальные показатели	Конечная точка + Me (Q25 %; Q75 %) n = 5	Конечная точка – Me (Q25 %; Q75 %) n = 261	U-тест Манна – Уитни
ТАГ, ммоль/л	1,42 (1,36; 1,74)	1,46 (1,15; 1,88)	p = 0,94
ОХ, ммоль/л	4,58 (3,34; 6,64)	5,19 (4,10; 6,12)	p = 0,70
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,03; 2,05)	1,39 (0,98; 1,97)	p = 0,82
ЛПНП, ммоль/л	2,75 (1,74; 3,66)	2,89 (1,92; 3,81)	p = 0,82
ИА, ед.	2,72 (1,44; 3,44)	2,50 (1,56; 3,72)	p = 0,93
ФВ ЛЖ, %	62 (44; 62)	52 (47; 57)	p = 0,37
Возраст, лет	67 (62; 81)	61 (54; 67)	p = 0,07
Креатинин, мкмоль/л	86,3 (85,7; 113,3)	95,8 (83,7; 112,7)	p = 0,73
ЧСС, ударов в мин.	90 (86; 120)	80 (72; 92)	p = 0,04
САД, мм рт. ст.	124 (110; 126)	120 (110; 140)	p = 0,63

### 3.3 Результаты генотипического исследования rs599839

Генетическая предрасположенность к ФП активно изучается в последние годы, но данные по ассоциации определенных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием ФП противоречивы, в связи с чем в работе изучен ряд ОНП rs599839 (PSRC1), rs6795970 (Scn10a), rs2200733 (4-я хромосома), rs11556924 (ZC3HC1), rs10824026 (10-я хромосома). Для проведения генетических исследований случайным образом было выбрано по 108 человек из каждой группы.

Результаты исследования rs599839 показали, что генотип GG rs599839 достоверно реже встречается в группе ОКС+ФП по сравнению с группой сравнения (ОКС без ФП) (ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,82 p = 0,02) (Таблица 26).

Таблица 26 – rs599839 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

rs599839	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 % min	ДИ 95 % max	p
Гомозигота AA	61,1 % (n = 66)	61,1 % (n = 66)	1,00	0,58	1,73	0,81*
Гетерозигота AG	38,0 % (n = 41)	30,5 % (n = 33)	1,39	0,79	2,45	0,29*
Гомозигота GG	0,9 % (n = 1)	8,4 % (n = 9)	0,11	0,01	0,82	0,02*
Аллель A	71,8 % (n = 107)	70,2 % (n = 99)	1,08	0,58	1,47	0,07**
Аллель G	28,2 % (n = 42)	29,8 % (n = 42)	0,92	0,55	1,52	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса.						

Таблица 27 – rs 599839 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения в зависимости от пола и возраста

rs599839	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Женщины n = 50/51	AA	48,0 % (n = 24)	62,7 % (n = 32)	0,55	0,25; 1,21	0,48	0,11
	AG	44,0 % (n = 22)	37,2 % (n = 19)	1,32	0,6; 2,93	0,29	
	GG	8,0 % (n = 4)	0,0 % (n = 0)	—	—	0,09	
Мужчины n = 58/57	AA	68,9 % (n = 40)	59,6 % (n = 34)	1,50	0,70; 3,24	0,11	0,06
	AG	22,4 % (n = 13)	38,6 % (n = 22)	0,46	0,20; 1,04	0,07	
	GG	8,6 % (n = 5)	1,7 % (n = 1)	5,28	0,60; 46,7	0,21	

## Продолжение таблицы 27

rs599839	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Старше 55 n = 83/77	AA	61,4 % (n = 51)	62,3 % (n = 48)	0,96	0,51; 1,82	0,74	0,17
	AG	31,3 % (n = 26)	36,4 % (n = 28)	0,80	0,41; 1,54	0,05	
	GG	7,2 % (n = 6)	1,3 % (n = 1)	5,92	0,70; 50,37	0,19	
Младше 55 n = 25/31	AA	24,0 % (n = 6)	25,8 % (n = 8)	0,91	0,27; 3,08	0,70	0,47
	AG	48,0 % (n = 12)	32,2 % (n = 10)	1,94	0,65; 5,75	0,46	
	GG	28,0 % (n = 7)	42,0 % (n = 13)	0,54	0,17; 1,66	0,11	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера.							

С уменьшением объёма выборки данная закономерность не прослеживалась в зависимости от пола, а также при делении когорты исследования на пациентов старше 55 лет и пациентов, возраст которых меньше или равен 55 годам (Таблица 27).

### 3.4 Результаты генотипического исследования rs11556924

Распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения не соответствовало закону Харди – Вайнберга в группе с ФП ( $\chi^2 = 37,620$ ,  $p < 0,001$ ) и в группе сравнения ( $\chi^2 = 322,65$ ,  $p < 0,001$ ).

По результатам нашего исследования достоверных ассоциаций rs11556924 с наличием фибрилляции предсердий не выявлено (Таблица 28).

Таблица 28 – rs 11556924 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

rs11556924	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 % min	ДИ 95 % max	p
Гомозигота СС	43,5 % (n = 47)	50,0 % (n = 54)	0,77	0,45	1,32	0,16*
Гетерозигота СТ	46,3 % (n = 50)	39,8 % (n = 43)	1,30	0,76	2,24	0,18*
Гомозигота ТТ	10,2 % (n = 11)	10,2 % (n = 11)	1,00	0,41	2,42	0,60*
Аллель С	61,4 % (n = 97)	64,2 % (n = 97)	0,89	0,56	1,40	0,66**
Аллель Т	38,6 % (n = 61)	35,8 % (n = 54)	1,13	0,71	1,79	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса.						

При добавлении в статистический анализ дополнительных группирующих переменных (мужского и женского пола, возраста старше или младше 55 лет) статистически достоверные ассоциации также не определялись (Таблица 29).

Таблица 29 – rs 11556924 распределение аллелей в зависимости от пола и возраста

rs11556924	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Женщины n = 50/51	СС	48,0 % (n = 24)	62,7 % (n = 32)	0,55	0,25; 1,21	0,48	0,11
	СТ	44,0 % (n = 22)	37,2 % (n = 19)	1,32	0,60; 2,93	0,29	
	ТТ	8,0 % (n = 4)	0,0 % (n = 0)	—	—	0,09	
Мужчины n = 58/57	СС	68,9 % n = 40	59,6 % n = 34	1,57	0,73; 3,33	0,11	0,06
	СТ	22,4 % n = 13	38,6 % n = 22	0,47	0,21; 1,07	0,07	
	ТТ	8,6 % n = 5	1,8 % n = 2	2,64	0,49; 14,21	0,21	

## Продолжение таблицы 29

rs11556924	Генотип	ОКС+ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Старше 55 n = 83/77	СС	61,4 % n = 51	62,3 % n = 48	0,96	0,51; 1,82	0,74	0,17
	СТ	31,3 % n = 26	36,4 % n = 28	0,80	0,41; 1,54	0,05	
	ТТ	7,2 % n = 6	1,3 % n = 1	5,92	0,70; 10,3	0,19	
Младше 55 n = 25/31	СС	24,0 % n = 6	25,8 % n = 8	0,91	0,27; 3,08	0,70	0,47
	СТ	48,0 % n = 12	32,3 % n = 10	1,94	0,65; 5,75	0,46	
	ТТ	28,0 % n = 7	41,9 % n = 13	0,54	0,17; 1,66	0,11	
Примечание: *Точный двухсторонний тест Фишера.							

## 3.5 Результаты генотипического исследования rs10824026

При сравнении двух групп были выявлены достоверные различия в виде более низкой частоты встречаемости гомозигот GG в группе пациентов с фибрилляцией предсердий (ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,90 p = 0,01), что позволяет предположить протективные свойства данного генотипа (Таблица 30).

Таблица 30 – rs 10824026 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

rs10824026	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 % min	ДИ 95 % max	p*
Гомозигота AA	73,2 % n = 79	63,9 % n = 69	1,52	0,88	1,63	0,136*
Гетерозигота AG	25,9 % n = 28	28,7 % n = 31	0,89	0,51	1,56	0,776*
Гомозигота GG	0,9 % n = 1	7,4 % n = 8	0,11	0,01	0,90	0,011*
Аллель A	78,7 % n = 107	71,9 % n = 100	1,43	0,85	2,41	0,220**
Аллель G	21,3 % n = 29	28,1 % n = 39	0,70	0,42	1,18	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса.						

При разделении групп по полу и возрасту данная закономерность сохранялась только для мужчин (Таблица 31).

Таблица 31 – rs 10824026 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения в зависимости от пола и возраста

rs10824026	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Женщины n = 50/51	AA	70,0 % (n = 35)	60,8 % (n = 31)	1,39	0,58; 3,32	0,51	0,67
	AG	28,0 % (n = 14)	33,3 % (n = 17)	0,81	0,33; 1,98	0,66	
	GG	2,0 % (n = 1)	5,9 % (n = 3)	0,46	0,05; 4,56	0,64	
Мужчины n = 58/57	AA	75,9 % (n = 44)	64,9 % (n = 37)	1,61	0,80; 3,23	0,22	0,03
	AG	24,1 % (n = 14)	24,6 % (n = 15)	0,95	0,46; 1,96	1,00	
	GG	0,0 % (n = 0)	8,8 % (n = 5)	—	—	0,01	

## Продолжение таблицы 31

rs10824026	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Старше 55 n = 83/77	AA	77,1 % (n = 64)	76,6 % (n = 59)	1,09	0,28; 4,15	0,71	0,51
	AG	22,9 % (n = 19)	15,6 % (n = 12)	1,52	0,37; 6,26	1,00	
	GG	0 % (n = 0)	7,8 % (n = 6)	—	—	0,5435	
Младше 55 n = 25/31	AA	68,0 % (n = 17)	61,3 % (n = 19)	1,75	0,96; 3,19	0,0731	0,42
	AG	28,0 % (n = 7)	32,3 % (n = 10)	0,75	0,40; 1,39	0,4352	
	GG	4,0 % (n = 1)	6,5 % (n = 2)	0,14	0,02; 1,13	0,0736	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера.							

### 3.6 Результаты генотипического исследования rs2200733

В результате генотипического исследования rs2200733 достоверных различий между группами выявлено не было (Таблица 32).

Таблица 32 – rs 2200733 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

rs2200733	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 % min	ДИ 95 % max	p*
Гомозигота СС	56,5 % (n = 61)	64,8 % (n = 70)	0,70	0,42	1,17	0,876
Гетерозигота СТ	41,7 % (n = 45)	32,4 % (n = 35)	1,29	0,80	2,07	0,146
Гомозигота ТТ	1,8 % (n = 2)	2,8 % (n = 3)	0,67	0,12	3,70	0,341
Аллель С	69,3 % (n = 106)	73,4 % (n = 105)	0,82	0,51	1,30	0,396
Аллель Т	30,7 % (n = 47)	26,6 % (n = 38)	1,23	0,77	1,96	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса.						

При дополнительном разделении групп по полу и возрасту значимые различия так же не выявлялись (Таблица 33).

Таблица 33 – rs 2200733 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения в зависимости от пола и возраста

rs2200733	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Женщины n = 50/51	СС	56,0 % (n = 28)	60,8 % (n = 31)	0,80	0,35; 1,84	0,67	0,36
	СТ	44,0 % (n = 22)	35,3 % (n = 18)	1,46	0,63; 3,40	0,39	
	ТТ	0 % (n = 0)	3,9 % (n = 2)	—	—	0,51	
Мужчины n = 58/57	СС	41,4 % (n = 24)	31,6 % (n = 18)	1,50	0,78; 2,91	0,14	0,42
	СТ	55,2 % (n = 32)	66,7 % (n = 38)	0,65	0,34; 1,24	0,25	
	ТТ	3,4 % (n = 2)	1,8 % (n = 1)	1,31	0,18; 9,57	0,99	

## Продолжение таблицы 33

rs2200733	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Старше 55 n = 83/77	СС	56,6 % (n = 47)	64,9 % (n = 50)	0,74	0,43; 1,30	0,32	0,58
	СТ	42,2 % (n = 35)	33,8 % (n = 26)	1,34	0,77; 2,35	0,32	
	ТТ	1,2 % (n = 1)	1,3 % (n = 1)	0,97	0,07; 18,9	0,99	
Младше 55 n = 25/31	СС	60,0 % (n = 15)	67,7 % (n = 21)	0,61	0,16; 2,39	0,49	0,70
	СТ	32,0 % (n = 8)	22,6 % (n = 7)	1,86	0,43; 8,01	0,44	
	ТТ	8,0 % (n = 2)	9,7 % (n = 3)	0,91	0,09; 9,97	0,99	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера.							

**3.7 Результаты генотипического исследования rs6795970 (Scn10A)**

В результате генотипического исследования rs6795970 (Scn10A) значимых различий между группами выявлено не было (Таблица 34).

Таблица 34 – rs 6795970 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения

rs675970	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ 95 % min	ДИ 95 % max	p
Гомозигота AA	11,1 % (n = 12)	11,1 % (n = 12)	1,00	0,43	2,34	0,99*
Гетерозигота AG	55,6 % (n = 60)	46,3 % (n = 50)	1,45	0,85	2,48	0,16*
Гомозигота GG	33,3 % (n = 36)	42,6 % (n = 46)	0,67	0,39	1,17	0,15*
Аллель A	42,9 % (n = 72)	39,3 % (n = 62)	1,16	0,75	1,81	0,47**
Аллель G	57,1 % (n = 96)	60,7 % (n = 96)	0,86	0,55	1,34	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера; ** Критерий согласия Пирсона $\chi^2$ с поправкой Йетса.						

При дополнительном разделении групп по полу и возрасту значимые различия так же не выявлялись (Таблица 35).

Таблица 35 – rs 6795970 распределение аллелей в группе ФП и группе сравнения в зависимости от пола и возраста

rs675970	Генотип	ОКС + ФП	ОКС без ФП	ОШ	ДИ	p*	$\chi^2$ (p)
Женщины n = 50/51	AA	12,0 % (n = 6)	11,7 % (n = 6)	1,02	0,31;3,41	0,99	0,24
	AG	56,0 % (n = 28)	41,2 % (n = 21)	1,82	0,83;4,0	0,14	
	GG	32,0 % (n = 16)	47,1 % (n = 24)	0,53	0,24;1,19	0,13	
Мужчины n = 58/57	AA	10,3 % (n = 6)	10,5 % (n = 6)	0,98	0,30;3,24	0,78	0,79
	AG	55,2 % (n = 32)	50,9 % (n = 29)	1,19	0,57;2,47	0,63	
	GG	34,5 % (n = 20)	38,6 % (n = 22)	0,84	0,39;1,79	0,51	
Старше 55 n = 83/77	AA	12,0 % (n = 10)	11,7 % (n = 9)	1,04	0,40;2,70	0,57	0,06
	AG	57,8 % (n = 48)	41,6 % (n = 32)	1,93	1,03;3,62	0,04	
	GG	30,1 % (n = 25)	46,8 % (n = 36)	0,49	0,26;0,94	0,03	
Младше 55 n = 25/31	AA	8,0 % (n = 2)	9,7 % (n = 3)	0,81	0,12;5,28	0,71	0,46
	AG	40,0 % (n = 10)	61,3 % (n = 19)	0,42	0,14;1,24	0,32	
	GG	52,0 % (n = 13)	29,0 % (n = 9)	2,65	0,88;7,98	0,29	
Примечание: * Точный двухсторонний тест Фишера.							

В настоящем исследовании 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. Они могут стать

маркёрами-кандидатами на включение в рискометр ФП, внедрение которого в реальную клиническую практику позволит выделить когорту пациентов с повышенным риском ФП с целью персонифицированного длительного наблюдения, реабилитации и вторичной профилактики.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий – самый распространенный вид нарушения ритма сердца в клинической практике [29, 78]. Целью настоящего исследования было выявить наиболее значимые маркеры развития, прогрессирования и прогноза фибрилляции предсердий у больных острым коронарным синдромом путем анализа клинических, лабораторных, функциональных и генетических факторов риска. Для решения поставленной задачи на базе сосудистого центра города Новосибирска среди пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, был проведен сравнительный анализ на основании наличия или отсутствия фибрилляции предсердий. Статистическому анализу были подвергнуты результаты клинических лабораторных данных и данные анамнеза, проведено генетическое исследование по пяти ОНП: rs6795970 (Scn10a), rs2200733, rs11556924, rs599839, rs10824026.

Имеется тесная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. Население, страдающее 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 re-entry, 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 [99]. В нашем исследовании наличие у мужчин многососудистого поражения коронарного русла достоверно коррелировало с риском фибрилляции предсердий (ОШ 2,18, ДИ 95 % 1,03; 4,37,  $p = 0,04$ ). В доступной нам литературе данная закономерность ранее не описана.

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. В последующем исследовании в Манитобе сообщалось о повышении риска ФП на 37 % среди когда-либо куривших. Чемберлен и др. показали в исследовании ARIC в течение среднего периода наблюдения 13,1 года, что по сравнению с никогда не курившими, скорректированные по многим параметрам коэффициенты риска для ФП составили 1,32 у бывших курильщиков, 2,05 у нынешних курильщиков и 1,58 у никогда не куривших, и пришли к выводу, что курение связано с повышенной заболеваемостью ФП, с более чем двукратным увеличением риска ФП, связанным с текущим курением. Кроме того, среди бросивших курить появилась тенденция к более низкой частоте ФП по сравнению с нынешними курильщиками. База данных Shinken из Японии также показала, что курение независимо связано с первым появлением ФП у пациентов с синусовым ритмом. Тем не менее, не было обнаружено никакой связи между курением и ФП в Датском исследовании диеты, рака и здоровья или в многоцентровом исследовании первичной профилактики. 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 [173]. Согласно результатам, полученным нами среди мужчин, наличие статуса курения приводило к повышенному риску ФП (ОШ 2,52 ДИ 95 % 1,23; 5,18  $p = 0,02$ ).

Нарушения в показателях липидного профиля являются одним из важнейших факторов атерогенеза в частности и сердечно-сосудистой патологии в целом [9]. Ряд исследований были посвящены изучению показателей липидного спектра у пациентов с фибрилляцией предсердий [40, 103, 104].

Yuzhou Xue с соавторами при исследовании липидного профиля у пациентов с впервые возникшей ФП на фоне ОКС, получили данные об обратной связи между уровнями общего холестерина (ОР 0,60, 95 % ДИ: 0,43–0,84), а также ЛПНП (ОР: 0,60, 95 % ДИ: 0,43–0,83) и развитием ФП. В то же время уровни ТГ и ЛПВП не показали достоверных ассоциаций с фибрилляцией предсердий [104]. Согласно данным, полученным в исследовании, проведенном Xintao Li с соавторами, результаты были схожие: повышенный общий холестерин (ОР 0,60, 95 % ДИ: 0,43–0,84) и ЛПНП были ассоциированы с более низким риском ФП [103]. Hiroshi Watanabe и соавторами провели исследование, включившее в общей сложности 28 449 человек без ФП. В течение периода наблюдения ( $4,5 \pm 2,7$ ) лет у 265 пациентов развилась ФП. Анализ липидного профиля выявил достоверные связи между низкими уровнями ЛПВП и риском развития ФП у женщин (ОР 2,86; 95 % ДИ: 1,49–5,50), но не у мужчин (ОР 1,35; 95 % ДИ: 0,77–2,38) [40]. Данные, полученные нами, не противоречат литературным. В настоящем исследовании сывороточные концентрации ЛПВП в группе ФП и ОКС были ниже на 29,8 % по сравнению с группой ОКС без ФП ( $p = 0,0004$ ), в то время как уровни общего холестерина в группе ФП и ОКС ниже на 10,3 %, чем в группе сравнения ( $p = 0,0004$ ).

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 ИМТ на 1 единицу увеличивает риски развития ФП на 4 % как у мужчин (95 % ДИ, 1–7 %;  $p = 0,02$ ), так и у женщин (95 % ДИ, 1–7 %;  $p = 0,02$ ) [171]. Данные, полученные в нашем исследовании, не расходились с литературными: группа ОКС + ФП отличалась более высокими значениями индекса массы тела  $30,64 \text{ кг/м}^2$  [25,82; 35,16] против  $27,86 \text{ кг/м}^2$  в группе сравнения [24,5; 31,4],  $p = 0,002$ , что подчеркивает роль ожирения в патогенезе ФП. Пациенты с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  имели в три раза более высокий риск ФП на фоне ОКС (ОШ 2,99 [1,79; 5]  $p=0,0001$ ). Кроме того, согласно литературным данным, ожирение является независимым фактором риска прогрессирования ФП [82], однако по результатам нашего исследования подобная закономерность не наблюдалась.

Частота ФП выше среди пациентов с ХБП [91, 172]. Usman Baber (2011) с соавторами провели исследование, включавшее 26 917 человек, у которых оценивался риск развития ФП в зависимости от функции почек. Было показано, что риск развития ФП тем выше, чем ниже СКФ [44]. По данным литературы среди пациентов в возрасте до 60 лет с терминальной почечной недостаточностью встречаемость ФП увеличивается с 0,7 % до 27 %, а также увеличивается частота и длительность госпитализаций [57, 172]. В данной работе не получено статистически значимых различий между исследуемыми группами в показателях СКФ. Вероятно, это связано с недостаточным объемом выборки или значимым влиянием других факторов.

Частота сердечных сокращений при поступлении является одним из предикторов неблагоприятного прогноза среди больных с ОКС [28]. Принимая во внимание то, что часть больных поступала с пароксизмом ФП, а также, учитывая, что фибрилляция предсердий является, как правило, тахикардией, неудивителен тот факт, что были получены более высокие цифры ЧСС для больных с ФП.

При фибрилляции предсердий частый нерегулярный ритм может способствовать развитию аритмогенной кардиомиопатии, что отрицательно сказывается на гемодинамике и способствует прогрессированию ХСН [51, 55]. При анализе литературы можно получить противоречивые данные о вкладе ХСН в развитие фибрилляции предсердий. В данном исследовании сниженная ФВ в группе ОКС + ФП была достоверно ниже, чем в группе сравнения. Особенностью исследования является то, что все пациенты перенесли ОКС и на момент включения в исследование имели либо нестабильную стенокардию, либо острый период инфаркта миокарда. Данные состояния характеризуются снижением сократительной способности миокарда ввиду ишемии или появления очагов кардиосклероза и могут существенно влиять на ФВ левого желудочка.

Появление аритмии связано с ухудшением прогноза заболевания. На фоне тахисистолии, часто развивающейся при ФП, обедняется коронарный кровоток и появляется острая сердечная недостаточность. В развитии гемодинамических осложнений важную роль играет отсутствие координированной систолы

предсердий во время фибрилляции, ведь предсердный компонент диастолы обеспечивает до 25 % наполнения левого желудочка (ЛЖ). Одной из основных причин развития ФП при инфаркте миокарда считают повышение гемодинамической нагрузки на предсердие при развитии острой левожелудочковой недостаточности. На фоне перегрузки давлением происходит перенапряжение и растяжение предсердного миокарда, что в значимой мере увеличивает его электрическую нестабильность. Помимо острой гемодинамической перегрузки к причинам ФП относят ишемию и повреждение миокарда предсердий в случае тромботической окклюзии выше места отхождения артерий, питающих предсердия [6, 155].

Фибрилляция предсердий с течением времени имеет склонность к прогрессированию от нечастых и непродолжительных пароксизмов до стойкой перманентной формы. Лишь небольшая часть пациентов сохраняет пароксизмальную форму при стаже заболевания более 30 лет [155]. Heijman с соавторами (2014) была предложена модель этиопатогенеза и прогрессирования ФП. По мнению авторов, переход ФП в постоянную форму обеспечивается тремя факторами: генетические предикторы, аритмогенные кардиомиопатии, ремоделирование миокарда предсердий [65]. По результатам всемирного проспективного исследования Record A.F., в которое были включены 2137 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 [143]. Факторы риска прогрессирования ФП изучались в исследовании Подзолкова с соавторами, где в качестве одного из таких факторов была выделена сниженная фракция выброса ЛЖ  $< 40\%$  [19]. 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 перешла в перманентную форму ( $p = 0,005$ ), что не противоречит литературным данным.

Фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром в анамнезе являются независимыми предикторами внезапной сердечно-сосудистой смертности [125]. По данным метаанализа Ruddox фибрилляция предсердий была связана с повышенным риском инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) 1,54, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,26–1,85), смертностью от всех причин (ОР 1,95, 95 % ДИ 1,50–2,54) и сердечной недостаточностью (ОР 4,62, 95 % ДИ 3,13–6,83) [153]. В исследовании С. Ю. Марцевич с соавторами по данным регистра ОКС ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) фибрилляция предсердий, диагностированная у больных ОКС, достоверно не влияла на показатели госпитальной летальности. Однако у выживших в остром периоде больных ранее существовавшая ФП существенно увеличивала вероятность смерти. Относительный риск смерти у пациентов с ФП оказался достоверно выше, чем у больных без ФП (ОР = 1,91; 95 % ДИ 1,18–3,11;  $p = 0,005$ ) [15]. Прогноз пациентов с ОКС при наличии ФП оценивался в исследовании И. С. Метелева с соавторами, было обследовано 236 пациентов из них 127 мужчин и 109 женщин, госпитализированных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST. Прогностические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (госпитальная летальность, смертность за 12 месяцев наблюдения и частота развития ИМ) в группах пациентов с ФП и без ФП оказались сопоставимы [16].

В исследовании Luo J, у пациентов с ОИМ и впервые диагностированной фибрилляцией предсердий был повышен долгосрочный риск госпитализации по поводу ХСН (ОР: 2,61, 95 % ДИ: 1,84–3,70,  $p = 0,008$ ) и повышен риск смерти от всех причин (ОР: 3,06, 95 % ДИ: 2,18–4,30,  $p < 0,001$ ) [106].

Авторами исследования проанализированы «твердые» конечные точки, а именно сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и ИМ, инсульт за период наблюдения 12 месяцев. В настоящем исследовании доказано, что фибрилляция предсердий,

диагностированная у больных в момент острого коронарного события, включающая впервые возникшую, пароксизмальную, персистирующую и постоянную, влияет на годовые «твердые» конечные точки, увеличивая частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и кумулятивный сердечно-сосудистый риск (сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и ИМ, вследствие декомпенсации ХСН и инсульт). Полученные результаты необходимо учитывать в лечении и вторичной профилактике этих пациентов. Кроме того, ФП достоверно чаще приводила к комбинированной конечной точке ОШ 2,85 ДИ 95 % 1,31; 6,20,  $p = 0,01$ . Таким образом, доказано, что фибрилляция предсердий влияет на годовые «твердые» конечные точки, увеличивая частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и кумулятивный сердечно-сосудистый риск (сердечно-сосудистая смерть, повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и ИМ, вследствие декомпенсации ХСН и инсульт). Полученные результаты необходимо учитывать в лечении и вторичной профилактике этих пациентов.

Кроме того, в работе доказано, что повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и ИМ ассоциированы с возрастом: госпитализированные пациенты были на 9,8 % старше ( $p = 0,005$ ) и имели в 1,43 раза выше индекс атерогенности ( $p = 0,04$ ).

Достоверной связи с инсультом не выявлено ни по одному из анализируемых показателей.

Влияние на частоту госпитализаций (рост числа госпитализированных пациентов) вследствие декомпенсации ХСН помимо ФП оказало наличие ХСН III-IV функционального класса (ОШ 3,52 ДИ 95 % 1,71; 7,24,  $p = 0,00001$ ). Кроме того, данная конечная точка достоверно ассоциирована со снижением ЛПВП на 19,4 % ( $p = 0,019$ ), снижение ФВ ЛЖ на 20 % ( $p = 0,000003$ ) и повышение величины ЧСС на 13 % в сравнении с пациентами с благоприятным прогнозом.

В течение 12 месяцев наблюдения умерли 1,9 % больных ( $n = 5$ ). Сахарный диабет увеличил риск сердечно-сосудистой смерти (ОШ 7,4 ДИ 95% 1,2; 45,6  $p = 0,04$  по двустороннему тесту Фишера), а также уровень ЧСС при поступлении (медиана

среди умерших в течение года 90 ударов в минуту (86; 120) против 80 ударов в минуту (72; 92),  $p = 0,03$ ).

Персонализированная медицина стоит на пороге значительного расширения диагностических и лечебных возможностей. В современных условиях интенсивного развития биомедицинских технологий специалистам важно понимать в чем состоят принципиальные особенности персонализированной медицины. Медицина с самого начала стремилась к персонализации, однако еще недавно это было в большей степени мифом. Открытие генома человека дает возможность подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного, что уже сегодня является реальностью [84].

Одна из наиболее важных целей персонализированной медицины состоит в том, чтобы найти «подходящий лекарственный препарат для конкретного больного, и в некоторых случаях даже разработать схему лечения пациента в соответствии с его индивидуальными данными [72, 136]. Необходимость этого обусловлена тем, что традиционные, создаваемые для лечения конкретного заболевания лекарственные препараты, оказываются неэффективными для 30–60 % пациентов наряду с высокой частотой возникновения побочных эффектов. Появление генетических исследований позволили объяснить различную эффективность антиаритмических препаратов. Можно полагать, что использование в клинической практике генетических методов обследования позволит безошибочно подбирать антиаритмические лекарственные препараты для каждого пациента [136]. Такой подбор лечения называют «терапевтический мониторинг».

Сравнение частот встречаемости аллелей при помощи метода ХИ-квадрат выявило, что rs599839 (PSRC1) и rs11556924 (ZC3HC1) были достоверно связаны с развитием фибрилляцией предсердий в японской популяции [45]. 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) и rs11556924,

аллель T ( $p = 0,004$ ; ОШ 1,93) были с высокой долей достоверности ассоциированы с предрасположенностью к фибрилляции предсердий [45]. В то же время в многочисленных исследованиях ОНП rs599839 гена PSRC1 для аллели G были показаны кардиопротективные свойства в отношении развития ишемической болезни сердца [48]. 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; 0,86  $p = 0,02$ ). По результатам нашего исследования достоверных ассоциаций rs11556924 с наличием фибрилляции предсердий не выявлено.

Что касается литературных данных в отношении ОНП rs10824026 гена SYNPO2L, то они противоречивы. Так, например, Шишкова К. Ю. с соавторами (2019) получили достоверную связь с риском развития ФП у носителей полиморфизма rs10824026 (генотип GG) в восточносибирской популяции [21]. В то же время в других исследованиях не было получено достоверных ассоциаций между наличием данного полиморфизма и возникновением ФП [81, 159]. По результатам данного исследования для rs10824026 показано, что генотип GG в группе сравнения обнаруживался у 7,4 %, 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.

Белок, кодируемый геном SCN10a, представляет собой альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала и, вероятно, некоторые из его полиморфных вариантов могут быть связаны с нарушением потенциала действия в проводящей системе сердца [70]. Согласно литературным данным, rs2200733, локализующийся на некодирующем участке хромосомы 4q25, был ассоциирован с риском возникновения ФП в разных этнических группах [31, 39, 46, 98]. Kallirhoe Kalinderi с соавторами (2015) в исследовании, проведенном на греческой популяции и включавшем в общей сложности 295 человек (из которых 167 человек с ФП и 128 человек в группе контроля), которые были генотипированы на наличие полиморфизма rs2200733 получили следующие результаты: генотип TT и аллель T

чаще определялись в группе ФП по сравнению с группой сравнения (13,2 % против 2,3 %,  $p = 0,001$  и 29,6 % против 17,9 %,  $p = 0,001$ ) [42]. По данным, полученным в ходе настоящего исследования для rs6795970 (Scn10a), rs2200733 не было получено достоверной корреляции с риском ФП у больных ОКС.

Таким образом, в настоящем исследовании 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 с ОКС. Они могут стать маркерами-кандидатами на включение в рискметр ФП, внедрение которого в реальную клиническую практику позволит выделить когорту пациентов с повышенным риском ФП с целью персонализированного длительного наблюдения, реабилитации и вторичной профилактики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационном исследовании изучены особенности клинико-лабораторного профиля (ОХ, ТАГ, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, ИА, СКФ, ФВ, частота многососудистого поражения коронарного кровотока, ИМТ, курение) больных с острым коронарным синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий. Выполнена проверка корреляции пяти ОНП (rs599839 (PSRC1), rs6795970 (Scn10a), rs2200733 (4-я хромосома), rs11556924 (ZC3HC1), rs10824026 (10-я хромосома) с наличием ФП у больных ОКС, оценен вклад ФП в годовой прогноз ОКС и выявлены факторы, способствующие прогрессированию ФП после перенесённого ОКС.

По результатам исследования клинико-лабораторного профиля показано, что у пациентов ФП отмечались более высокие значения индекса атерогенности (на 11,2 %), за счет достоверно значимого снижения ЛПВП на 29,8 %. В то время как уровни общего холестерина в группе ФП ниже на 10,3 % среди пациентов с острым коронарным синдромом. Группа больных с ФП отличается более высоким индексом массы тела, а наличие ХСН ФК III-IV (NYHA) у данных больных встречается в 1,8 раз чаще, чем в группе сравнения. Для мужчин дополнительными факторами, ассоциированными с ФП, являются курение и многососудистое поражение коронарного кровотока. При оценке показателя СКФ достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было (64,54 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (50,03; 76,99) против 67,48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (50,60; 81,75, p = 0,232) соответственно.

По результатам данного диссертационного исследования фактором прогрессирования фибрилляции предсердий в течение года у больных, перенесших ОКС, является сниженная фракция выброса левого желудочка (44 % (40; 55) против 56 % (47; 58) в группе сравнения, p = 0,005), а при фракции выброса левого желудочка 44% и менее риск прогрессирования ФП увеличивается более чем в 3 раза (ОШ 3,85 ДИ 95% 1,09;13,54, p=0,04). Кроме того, в данном диссертационном исследовании с впервые выявленной ФП у больных ОКС

достоверно ассоциирован женский пол (ОШ ДИ 95 % 4,27 (1,13; 16,08), что может быть связано с более старшим возрастом и коморбидным фоном у женщин.

При оценке годового прогноза наличие фибрилляции предсердий у больных ОКС было ассоциировано с увеличением частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности ХСН (ОШ 6,5 ДИ 95 % 1,42; 29,62,  $p = 0,01$ ), а также чаще приводила к наличию комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в связи с повторным инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, внеплановой реваскуляризацией коронарных сосудов, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, инсультом) (ОШ 2,85 ДИ 95 % 1,31; 6,20  $p = 0,01$ ).

По результатам проверки корреляции пяти ОНП для 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  $p = 0,011$ ) доказано, что они являются условно протективными в отношении риска развития ФП у больных ОКС. Для трех других однонуклеотидных полиморфизмов (rs6795970, rs2200733, rs11556924) не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Таким образом, в настоящей работе получены новые сведения о факторах, ассоциированных с фибрилляцией предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом (высокий индекс Кетле, наличие ХСН ФК III-IV (NYHA), курение и многососудистое поражение коронарного кровотока), а также о факторах прогрессирования ФП в течение года у больных, перенесших ОКС (сниженная фракция выброса левого желудочка). Полученные результаты генотипирования расширяют представление о роли генетических факторов в развитии фибрилляции предсердий после перенесенного острого коронарного синдрома. Определение вариантов генотипов rs599839, rs10824026 у больных ОКС позволит персонализировать ведение и наблюдение таких пациентов. Предложенная оценка прогрессирования ФП у больных ОКС будет способствовать оптимизации ведения этих пациентов.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АВК	антагонист витамина К
АГ	артериальная гипертензия
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
ВСС	внезапная сердечная смертность
ДАТ	двойная антиагрегантная терапия
ИА	индекс атерогенности
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МНО	международное нормированное отношение
ОАК	пероральные антикоагулянты
НУП	натрийуретические пептиды
ОАС	обструктивное апноэ сна
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	однонуклеотидный полиморфизм
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	сердечно-сосудистое заболевание
ТАГ	триацилглицериды
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТЛТ	тромболитическая терапия

ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
GWAS	genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций)
INR	international normalized ratio (международное нормированное отношение)
MMP	matrix metalloproteinase (матриксные металлопротеазы)
SNP	single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)
TGF- $\beta$ 1	transforming growth factor- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста $\beta$ 1)
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinase (тканевой ингибитор матриксных металлопротеаз)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Базарсадаева, Т. С. Первичная профилактика фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты клинического исследования «LIFE» (Lozartan intervention for endpoint reduction in hypertension) / Т. С. Базарсадаева // *Анналы аритмологии*. – 2006. – Т. 3, № 5. – С. 10–13.
2. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Батурина, О. А. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов / О. А. Батурина, Д. А. Андреев, Н. А. Ананичева [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. – № 1. – С. 40-48. – DOI 10.18087/cardio.2019.1.10213
4. Буланова, Н. А. Эпидемиологические аспекты фибрилляции предсердий / Н. А. Буланова, Б. А. Сидоренко, В. В. Бояринцев // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2013. – № 2. – С. 202–205.
5. Бунин, Ю. А. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии / Ю. А. Бунин, С. В. Миклишанская // *РФК*. – 2017. – № 6. – С. 856–862.
6. Бхаттарай, Р. Фибрилляция предсердий при инфаркте миокарда различной локализации / Р. Бхаттарай, С. А. Сайганов, Е. В. Трофимова // *РФК*. – 2015. – № 1. – С. 25–30.
7. Ватутин, Н. Т. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелек, И. Н. Кравченко // *Архивъ внутренней медицины*. – 2019. – Т. 9. – № 2 (46). – С. 107–116. – DOI 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116.
8. Генетические предикторы фибрилляции предсердий / А. В. Кускаева, С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, Н. В. Аксютин // *Рациональная фармакотерапия в*

кардиологии. – 2016. – № 12 (3). – С. 331–336. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336.

9. Григорьева, И. Н. Анализ вариаций уровней ЛП(а) сыворотки крови как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний в различных популяциях / И. Н. Григорьева, Ю. И. Рагино, Т. И. Романова // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 43-49. – DOI 10.15372/ATER20180106

10. Дедов, Д. В. Взаимосвязь показателей электрического и структурного ремоделирования миокарда у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей пароксизмальной фибрилляцией предсердий / Д. В. Дедов, С. А. Масюков, Е. А. Кочнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 5-2. – С. 41

11. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП / С. П. Голицын, Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева [и др.]. – Москва, 2019. – 82 с.

12. Жолбаева, А. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера / А. З. Жолбаева, А. Е. Табина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – № 2. – С. 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.

13. Зайратьянц, О. В. Фибрилляция предсердий: разговор у секционного стола // О. В. Зайратьянц, А. Л. Вёрткин, Н. О. Ховасова /// Амбулаторный прием. – 2017. – Т. 3, № 2 (8). – С. 4–10.

14. Закирова, Н. Э. Влияние альдостерона на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н. Э. Закирова, Д. Ф. Низамова, А. Н. Закирова, И. Е. Николаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16. – № 1(91). – С. 5-11.

15. Марцевич, С. Ю. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. данные исследования ЛИС-1 (люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, М. Л. Гинзбург // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – № 10 (2). – С. 170–173.

16. Метелев, И. С. Прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом

без подъема сегмента ST и острой фибрилляцией предсердий / И. С. Метелев, О. В. Соловьев, Е. Л. Онучина, С. К. Кононов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 147. – № 8. – С. 26-30.

17. Натрийуретический пептид В-типа как предиктор пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом // Д. В. Наумов, В. А. Ахмедов, В. Т. Долгих, Л. А. Кулаева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – № 8. – С. 25–27.

18. Подзолков, В. И. Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15 (2). – С. 149–158. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158.

19. Подзолков, В. И. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, L. Mohammadi // Клиническая медицина. – 2017. – № 7 – С. 613–616.

20. Роль галектина 3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме / В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов, Е. И. Баранова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 43–46. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46.

21. Роль однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена SYNPO21 в развитии фибрилляции предсердий в исследовании на восточносибирской популяции / К. Ю. Шишкова, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.] // Cardio Соматика. – 2019. – № 4. – С. 34–38.

22. Сапельников, О. В. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии / О. В. Сапельников, А. А. Куликов, Д. И. Черкашин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 118-125. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-15.

23. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении / М. А. Киргизова,

Р. Е. Баталов, Б. А. Татарский, С. В. Попов // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 34 (3). – С. 13–20. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20.

24. Филатов, А. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 5–13.

25. Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции / С. К. Малютина, М. Ю. Шапкина, А. Н. Рябиков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (1). – С. 43–48. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-43-48.

26. Хидирова, Л. Д. Прогрессирование фибрилляции предсердий у коморбидных больных среднего возраста / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 9. – № 30. – С. 43-52.

27. Чаулин, А. М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № S4. – С. 55-61. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4140.

28. Шляхто, Е. В. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 796 с.

29. 2016 ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2016. – Vol. 50 (5). – P. e1–e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313.

30. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study / M. Knuiman, T. Briffa, M. Divitini [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 29. – P. 181–190.

31. A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early-onset familial atrial fibrillation / D. F. Gudbjartsson, H. Holm, P. Sulem [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 38. – P. 27–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw379.

32. A missense variant in PLEC increases risk of atrial fibrillation / R. B. Thorolfsson, G. Sveinbjornsson, P. Sulem [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2017.

– Vol. 70. – P. 2157–2168. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.005.

33. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome / H. Holm, D. F. Gudbjartsson, P. Sulem [et al.] // *Nat Genet.* – 2011. – Vol. 43. – P. 316–320. DOI: 10.1038/ng.781.

34. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles / A. Goette, A. Bukowska, D. Dobrev [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1411–1420.

35. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly / S. S. Rathore, A. K. Berger, K. P. Weinfurt [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101 (9). – P. 969–974. DOI: 10.1161/01.CIR.101.9.969.

36. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation / F. Gensini, L. Padeletti, C. Fatini [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 678–683. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03403-3.

37. Antithrombotic Therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2018 Update / D. J. Angiolillo, S. G. Goodman, D. L. Bhatt [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138 (5). – P. 527–536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.

38. Arrhythmias following revascularization procedures in the course of acute myocardial infarction: are they indicators of reperfusion or ongoing ischemia? / E. Tatli, G. Alicik, A. Buturak [et al.] // *The Scientific World Journal.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 160380. DOI: 10.1155/2013/160380.

39. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population / L. Shi, C. Li, C. Wang [et al.] // *Hum Genet.* – 2009. – Vol. 126. – P. 843–849.

40. Association Between Lipid Profile and Risk of Atrial Fibrillation / H. Watanabe, N. Tanabe, N. Yagihara [et al.] // *Circulation J.* – 2011. – Vol. 75, Iss. 12. – P. 2767–2774. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0780.

41. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies / A. Ferrán, J. M. Alegret, I. Subirana [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2014. – Vol. 67 (10). – P. 822–829. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.019.
42. Association Between rs2200733 Polymorphism on Chromosome 4q25 and Atrial Fibrillation in a Greek Population / K. Kalinderi, N. Fragakis, K. C. Koskinas [et al.] // *Hellenic J. Cardiol*. – 2015. – Vol. 56 (3). – P. 224–229.
43. Association between variants on chromosome 4q25,16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population / M. Kiliszek, M. Franaszczyk, E. Kozluk [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e21790.
44. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / U. Baber, V. J. Howard, J. L. Halperin [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – № 4 (1). – P. 26–32. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.957100.
45. Association of genetic variants with atrial fibrillation / Y. Yamase, K. Kato, H. Horibe [et al.] // *Biomed Rep*. – 2016. – Vol. 4 (2). – P. 178–182. DOI: 10.3892/br.2015.551.
46. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population / C. Viviani Anselmi, V. Novelli, R. Roncarati [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 1394–1396.
47. Association of SCN10A Polymorphisms with the Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation in a Chinese Han Population / H. Wu, J. Xu, S. Chen // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 44003. DOI: 10.1038/srep44003.
48. Association of the PSRC1 rs599839 Variant with Coronary Artery Disease in a Mexican Population / M. E. Rodríguez-Arellano, J. Solares-Tlapechco, P. Costa-Urrutia [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56 (9). – P. 427. DOI: 10.3390/medicina56090427.
49. Association of ZFH3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: An autopsy study / K. T. T. Zaw, N. Sato, S. Ikeda [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70 (2). – P. 180–184.

DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.11.005.

50. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis / T. Liu, P. Korantzopoulos, G. Xu [et al.] // *Europace*. – 2011. – Vol. 13 (3). – P. 346–354.

51. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Prevalence, echocardiographic predictors, and treatment / R. Cardona-Guarache, M. Åström-Aneq, A. Oesterle [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2019. – Vol. 30 (10). – P. 1801–1810. DOI: 10.1111/jce.14069.

52. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction / P. Jabre, X. Jouven, F. Adnet [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123 (19). – P. 2094–2100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.

53. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis / F. Angeli, G. Reboldi, M. Garofoli [et al.] // *Curr Cardiol Rep*. – 2012. – Vol. 14 (5). – P. 601–610.

54. Atrial fibrillation and obesity – results of a metaanalysis / N. Wanahita, F. H. Messerli, S. Bangalore [et al.] // *Am Heart J*. – 2008. – Vol. 155. – P. 310–315.

55. Atrial fibrillation as a clinical characteristic of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Experience from the Nordic ARVC Registry / M. A. Baturova, K. H. Haugaa, H. K. Jensen [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2020. – Vol. 298. – P. 39–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.086.

56. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications / J. Schmitt, G. Duray, B. J. Gersh, S. H. Hohnloser // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30 (9). – P. 1038–1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579.

57. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece / G. Tsagalis, N. Bakirtzi, E. Manios [et al.] // *Artif Organs*. – 2011. – Vol. 35. – P. 916–922.

58. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease: results from the multicenter RECENT study / A. Zielonka, M. Tkaczyszyn, M. Mende [et al.] // *Pol Arch Med Wewn*. – 2015. – Vol. 125 (3). – P. 162–171.

59. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries / B. S. Crenshaw, S. R. Ward, C. B. Granger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30 (2). – P. 406–413.
60. Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study / C. Pappone, A. Radinovic, F. Manguso [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5 (11). – P. 1501–1507.
61. Atrial fibrillation risk loci interact to modulate Ca<sup>2+</sup>-dependent atrial rhythm homeostasis / B. Laforest, W. Dai, L. Tyan [et al.] // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129 (11). – P. 4937–4950. DOI: 10.1172/JCI124231.
62. Atrial fibrosis and substrate based characterization in atrial fibrillation: Time to move forwards / J. X. Quah, D. Dharmapalani, K. Tiver [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2021. – Vol. 32 (4). – P. 1147–1160. DOI: 10.1111/jce.14987.
63. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology / J. B. Nielsen, R. B. Thorolfsson, L. G. Fritsche [et al.] // *Nat Genet.* – 2018. – Vol. 50. – P. 1234–1239. DOI: 10.1038/s41588-018-0171-3.
64. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure / E. Oikonomou, T. Zografos, G. A. Papamikroulis [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2019. – Vol. 26 (5). – P. 873–887. DOI: 10.2174/0929867324666170830100424.
65. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression / J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel, D. Dobrev // *Circulation Research.* – 2014. – Vol. 114 (9). – P. 1483–1499. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
66. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / D. Husser, V. Adams, C. Piorkowski [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 747–753.
67. Clinical and cardiac structural predictors of atrial fibrillation persistence / A. Bhat, H. H. L. Chen, S. Khanna [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 51 (3). – P. e13395. DOI: 10.1111/eci.13395.
68. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of

atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation / H. Gonzalez-Pacheco, M. F. Marquez, A. Arias-Mendoza [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 66 (2015). – P. 148–154.

69. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation / M. B. Shoemaker, R. Muhammad, B. Parvez [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10. – P. 394–400.

70. Common SCN10A variants modulate PR interval and heart rate response during atrial fibrillation / J. T. Delaney, R. Muhammad, Y. Shi [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 485–490. DOI: 10.1093/europace/eut278.

71. Correlation of heart rate recovery and heart rate variability with atrial fibrillation progression / G. S. Yoon, S. H. Choi, S. W. Kwon [et al.] // *J Int Med Res*. – 2021. – Vol. 49 (11). – P. 3000605211057822. DOI: 10.1177/03000605211057822.

72. Currie, G. Precision Medicine and Personalized Medicine in Cardiovascular Disease / G. Currie, C. Delles // *Adv Exp Med Biol*. – 2018. – Vol. 1065. – P. 589–605. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4\_36.

73. Diabetes mellitus as risk factor for atrial fibrillation hospitalization: Incidence and outcomes over nine years in a region of Northern Italy / L. Staszewsky, L. Cortesi, M. Baviera [et al.] // *Diabetes Res Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 109. – P. 476–484.

74. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial / K. A. Fiedler, M. Maeng, J. Mehilli [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65. – P. 1619–1629.

75. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation / K. Jongnarangsin, A. Suwanagool, A. Chugh [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 9–14.

76. Effects of atrial fibrillation on complications and prognosis of patients receiving emergency PCI after acute myocardial infarction / Y. Zhang, L. Zhang, H. Zheng, H. Chen // *Exp Ther Med*. – 2018. – Vol. 16 (4). – P. 3574–3578. DOI: 10.3892/etm.2018.6640.

77. Épidémiologie de l'association fibrillation atriale et insuffisance cardiaque

[Epidemiology of the relationship between atrial fibrillation and heart failure] / Y. Ragbaoui, C. Chehbouni, A. E. Hammiri, R. Habbal // *Pan. Afr. Med. J.* – 2017. – Vol. 26. – P. 116. DOI: 10.11604/pamj.2017.26.116.11470.

78. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (5). – P. 373–498, P. 507, P. 541–543, P. 546–547. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

79. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / B. Zafirir, L. H. Lund, C. Laroche [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (48). – P. 4277–4284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy626.

80. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke / J. P. Bassand, P. N. Apenteng, D. Atar [et al.] // *Future Cardiol.* – 2021. – Vol. 17 (1). – P. 19–38. DOI: 10.2217/fca-2020-0014.

81. Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort / B. Chalazan, D. Mol, A. Sridhar [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (4). – P. e0194480. DOI: 10.1371/journal.pone.0194480.

82. Genetically-determined body mass index and the risk of atrial fibrillation progression in men and women / J. E. Siland, B. O. Nguyen, R. R. de With [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16 (2). – P. e0246907. DOI: 10.1371/journal.pone.0246907.

83. Genetics of atrial fibrillation-practical applications for clinical management: if not now, when and how? / S. Kany, B. Reissmann, A. Metzner [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2021. – Vol. 117 (7). – P. 1718–1731. DOI: 10.1093/cvr/cvab153.

84. Goetz, L. H. / Personalized medicine: motivation, challenges, and progress / L. H. Goetz, N. J. Schork // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 109 (6). – P. 952–963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.

85. Gumprecht J / A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management / J. Gumprecht, M. Domek, G. Y. H. Lip, A. Shantsila // *J Hum Hypertens.* – 2019. – Vol. 33 (12). – P. 824–836. DOI: 10.1038/s41371-019-0279-7.
86. Haywood, G. Atrial fibrillation: relieving symptoms and managing risk / G. Haywood, E. Davies // *Clin Med (Lond).* – 2013. – Vol. 13 (6). – P. 607–609. DOI: 10.7861/clinmedicine.13-6-607.
87. Heart failure and atrial fibrillation: new concepts in pathophysiology, management, and future directions / G. Tsigkas, A. Apostolos, S. Despotopoulos [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2021. – Vol. Jul 4. DOI: 10.1007/s10741-021-10133-6.
88. Hohnloser, S. H. Benefit-risk assessment of current antiarrhythmic drug therapy of atrial fibrillation / S. H. Hohnloser // *Clin Cardiol.* – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1 (Suppl 1). – P. 28–32. DOI: 10.1002/clc.20959.
89. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation / R. Brugada, T. Tapscott, G. Z. Czernuszewicz [et al.] // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336 (13). – P. 905–911.
90. Identification of atrial fibrillation associated genes and functional non-coding variants / A. F. Van Ouwkerk, F. M. Bosada, K. van Duijvenboden [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 4755. DOI: 10.1038/s41467-019-12721-5.
91. Iguchi, Y. / Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate / Y. Iguchi, K. Kimura, K. Kobayashi // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102 (8). – P. 1056–1059.
92. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98 (10). – P. 946–952.
93. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis / C. G. Braga, V. Ramos, J. Martins [et al.] // *Portuguese Journal of Cardiology.* – 2015. – Vol. 34 (6). – P. 403–410. DOI: 10.1016/j.repc.2015.01.010.
94. Impact of initial heart rate and systolic blood pressure on relation of age and mortality among fibrinolytic-treated patients with acute ST-elevation myocardial

infarction presenting with cardiogenic shock / R. H. Mehta, R. M. Califf, Q. Yang [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 99 (6). – P. 793–796. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.035.

95. Impact of new onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial) / T. A. Aksnes, R. E. Schmieder, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 634–638.

96. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis / S. Blum, P. Meyre, S. Aeschbacher [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16 (4). – P. 502–510. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.022.

97. Inflammation, a link between obesity and atrial fibrillation / A. Scridon, D. Dobreanu, P. Chevalier [et al.] // *Inflammation Research*. – 2015. – Vol. 64 (6). – P. 383–393. DOI:10.1007/s00011-015-0827-8.

98. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation / S. Kaab, D. Darbar, C. van Noord [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 813–819.

99. Liang, F. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle / F. Liang, Y. Wang // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2021. – Vol. 320 (1). – P. H1–H12. DOI: 10.1152/ajpheart.00702.2020.

100. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / M. Lloyd-Jones Donald, J. Wang Thomas, P. Leip Eric [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (9). – P. 1042–1046.

101. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / M. Lloyd-Jones Donald, J. Wang Thomas, P. Leip Eric [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (9). – P. 1042–1046.

102. Lim, H. S. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart / H. S. Lim, R. J. MacFadyen, G. Y. Lip // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1737–1748.

103. Lipid profile and incidence of atrial fibrillation: A prospective cohort study in China / X. Li, L. Gao, Z. Wang [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41 (3). – P. 314–

320. DOI: 10.1002/clc.22864.

104. Lipid Profile and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (An Observational Study in Southwest of China) / Y. Xue, Q. Zhou, J. Shen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 124 (10). – P. 1512–1517. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.070.

105. Lubitz, S. A. / Atrial fibrillation in congestive heart failure / S. A. Lubitz, E. J. Benjamin, P. T. Ellinor // *Heart failure clinics.* – 2010. – Vol. 6. – P. 187–200.

106. Long-term impact of new-onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction on heart failure / J. Luo, S. Xu, H. Li [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7 (5). – P. 2762–2772. DOI: 10.1002/ehf2.12872.

107. Mahajan, R. Obesity and Metabolic Syndrome in Atrial Fibrillation: Cardiac and Noncardiac Adipose Tissue in Atrial Fibrillation / R. Mahajan, C. X. Wong // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 77–86. DOI: 10.1016/j.ccep.2020.11.006.

108. Mahida, S. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation / S. Mahida, P. T. Ellinor // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1400–1406.

109. Management and outcome of acute coronary syndrome patients in relation to prior history of atrial fibrillation / L. Alshengeiti, B. Elbarouni, R. T. Yan [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2012. – Vol. 28 (4). – P. 443–449. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.12.011.

110. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient / J. L. Pallisgaard, T. B. Lindhardt, J. B. Olesen [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2015. – Vol. 13. – P. 643–651.

111. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes: effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy / M. H. Tayebjee, H. S. Lim, R. J. MacFadyen, G. Y. Lip // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2049–2051.

112. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation / Y. Nakano, S. Niida, K. Dote [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (5). – P. 818–825. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.060.

113. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation / J. Lewkowicz, M. Knapp, A. Tankiewicz-Kwedlo [et al.] // *Ann Cardiol. Angeiol. (Paris)*. – 2015. – Vol. 64 (4). – P. 285–291. DOI: 10.1016/j.ancard.2014.12.004.
114. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic / S. Thanigaimani, D. H. Lau, T. Agbaedeng [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 247–256. DOI: 10.1080/14779072.2017.1299005.
115. Monogenic and Polygenic Contributions to Atrial Fibrillation Risk: Results from a National Biobank / S. H. Choi, S. J. Jurgens, L.-C. Weng [et al.] // *Circulation Research*. – 2019. DOI: 10.1161/circresaha.119.315686.
116. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms / S. Mahida, S. A. Lubitz, M. Rienstra [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 692–700.
117. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / P. Jabre, V. L. Roger, M. H. Murad [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123 (2011). – P. 1587–1593.
118. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation // C. Roselli, M. D. Chaffin, L. C. Weng [et al.] // *Nat Genet.* – 2018. – Vol. 50. – P. 1225–1233. DOI: 10.1038/s41588-018-0133-9.
119. Nattel, S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation / S. Nattel // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 3 (5). – P. 425–435. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002.
120. NEURL rs6584555 and CAND2 rs4642101 contribute to postoperative atrial fibrillation: a prospective study among Chinese population / T. Wei, J. Song, M. Xu [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7 (27). – P. 42617–42624. DOI: 10.18632/oncotarget.9422.
121. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction / Y. Obayashi, H. Shiomi, T Morimoto [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10 (18). – P. e021417. DOI: 10.1161/JAHA.121.021417.
122. New-onset atrial fibrillation and acute coronary syndrome / D. H. Lau, M. Alasady, A. G. Brooks [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2010. – Vol. 8 (7). – P. 941–948. DOI: 10.1586/erc.10.61.

123. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: predictors and prognosis / C. G. Braga, V. Ramos, C. Vieira [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. – 2014. – Vol. 33 (5). – P. 281–287. DOI: 10.1016/j.repc.2013.10.017.

124. New-onset atrial fibrillation predicts heart failure progression / R. G. Aleong, W. H. Sauer, G. Davis, M. R. Bristow // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127 (10). – P. 963–971. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.006.

125. Nielsen, J. C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population / J. C. Nielsen, Y. J. Lin, M. J. de Oliveira Figueiredo // *EP Europace*. – 2020. – Vol. 22 (8). – P. 1147–1148. DOI: 10.1093/europace/euaa065.

126. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise / C. J. Lavie, A. Pandey, D. H. Lau [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – Vol. 70 (16). – P. 2022–2035. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.

127. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years / T. S. Tsang, M. E. Barnes, Y. Miyasaka [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29 (18). – P. 2227–2233.

128. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / A. S. Gami, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 49. – P. 565–571.

129. Ogawa, H. Is Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Bad News? / H. Ogawa, M. Akao // *Circ J*. – 2022. – Vol. 86 (2). – P. 176–181. DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0691.

130. Outcomes in patients with acute myocardial infarction and new atrial fibrillation: a nationwide analysis / L. Fauchier, A. Bisson, A. Bodin [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2021. – Vol. 110 (9). – P. 1431–1438. DOI: 10.1007/s00392-021-01805-2.

131. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B. S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh [et al.] // *Cardiovasc*

Diabetol. – 2017. – Vol. 16 (1). – 120 p. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9.

132. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring / C. S. Fox, H. Parise, R. B. D'Agostino [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2851–2855.

133. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A. Goette // Physiol Rev. – 2011. – Vol. 91 (1). – P. 265–325. P. 1533. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009.

134. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease / W. Y. Ding, D. Gupta, C. F. Wong, G. Y. H. Lip // Cardiovasc Res. – 2021. – Vol. 117 (4). – P. 1046–1059. DOI: 10.1093/cvr/cvaa258.

135. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation // M. O. Chekatie, C. C. Welles, R. Metoyer [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 784–788.

136. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine / M. Whirl-Carrillo, E. M. McDonagh, J. M. Hebert [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 92 (4). – P. 414–417. DOI: 10.1038/clpt.2012.96.

137. Plasma Galectin-3 is associated with progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation / Q. Wang, L. Xu, Y. Dong [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 226. DOI: 10.1186/s12872-021-02043-0.

138. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, A. M. van der Kuip Deirdre, A. Hofman [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (8). – P. 949–953.

139. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / R. Nieuwlaat, M. H. Prins, J. Y. Le Heuzey [et al.] // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29 (9). – P. 1181–1189.

140. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience / M. Lehto, S. Snapinn, K. Dickstein [et al.] // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 26 (4). – P. 350–356. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi064.

141. Progression and clinical manifestations in screening-detected atrial

fibrillation: A follow-up of the STROKESTOP study / F. Liljegren, E. Svennberg, V. Frykman, J. Engdahl // *J Electrocardiol.* – 2021. – Vol. 67. – P. 33–38. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2021.05.005.

142. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis / C. B. De Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (8). – P. 725–731.

143. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy / C. B. De Vos, G. Breithardt, A. J. Camm [et al.] // *Am Heart J.* – 2012. – Vol. 163 (5). – P. 887–893.

144. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation / C. R. Kerr, K. H. Humphries, M. Talajic [et al.] // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 149 (3). – P. 489–496.

145. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C. K. Chow, K. K. Teo, S. Rangarajan [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 959–968.

146. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study) / T. Yamashita, H. Inoue, K. Okumura [et al.] // *Europace.* – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 473–479.

147. Recent trends in management and outcome of patients with acute coronary syndromes and atrial fibrillation / L. De Luca, G. Casella, A. Rubboli [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 248. – P. 369–375. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.019.

148. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D. McManus David, J. Gore, J. Yarzebski [et al.] // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124 (1). – P. 40–47.

149. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission / A. Kundu, K. O'Day, A. Y. Shaikh [et

al.] // *Am J Cardiol.* – 2016. – Vol. 117 (8). – P. 1213–1218. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012.

150. Rhythm control of atrial fibrillation in heart failure / J. Heijman, N. Voigt, I. H. Abu-Taha, D. Dobrev // *Heart Fail Clin.* – 2013. – Vol. 9. – P. 407–415.

151. Risk Factors for Atrial Fibrillation Progression / J. Heijman, J. G. L. M. Luermans, D. Linz [et al.] // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 201–209. DOI: 10.1016/j.ccep.2020.10.011.

152. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation / D. Conen, C. U. Chae, R. J. Glynn [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305 (20). – P. 2080–2087.

153. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Sep;24(14):1555-1566. doi: 10.1177/2047487317715769. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28617620; PMCID: PMC5598874.

154. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114 (2). – P. 119–125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.

155. Shenasa, M. Management of Atrial Fibrillation. A Practical Approach / M. Shenasa, A. Camm. – Amazon.com Services LLC, 2014. – 166 p.

156. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation / R. D. Lopes, K. S. Pieper, J. R. Horton [et al.] // *Heart.* – 2008. – Vol. 94 (7). – P. 867–873.

157. Short-and long-term prognosis of previous and new-onset atrial fibrillation in ST-segment elevation acute myocardial infarction / L. Consuegra-Sánchez, A. Melgarejo-Moreno, J. Galcerá-Tomás [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition).* – 2015. – Vol. 68 (1). – P. 31–38. DOI: 10.1016/j.rec.2014.03.017.

158. Shukla, A. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression // A. Shukla, A. B. Curtis // *Vasc Health Risk Manag.* – 2014.

– Vol. 10. – P. 1–12. DOI: 10.2147/VHRM.S49334.

159. Significant Association Between CAV1 Variant rs3807989 on 7p31 and Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population / S. Chen, C. Wang, X. Wang [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – № 4 (5). – P. e001980. DOI: 10.1161/JAHA.115.001980.

160. Sun, Y. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? / Y. Sun, D. Hu // *J. Cardiovasc Dis Res.* – 2010. – Vol. 1. – P. 10–11.

161. Syeda, F. PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control / F. Syeda, P. Kirchhof, L. Fabritz // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595 (12). – P. 4019–4026. DOI: 10.1113/JP273123.

162. The Genetic Puzzle of Familial Atrial Fibrillation / A. A. Y. Ragab, G. D. S. Sitorus, B. B. J. J. M. Brundel [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7. – 14 p. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00014.

163. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS / U. B. Tedrow, D. Conen, P. M. Ridker [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (21). – P. 2319–2327. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.029.

164. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation / J. Y. Le Heuzey, G. Breithardt, J. Camm [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (5). – P. 687–693.

165. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides / P. C. Wong, J. Guo, A. Zhang // *Adv Physiol Educ.* – 2017. – Vol. 41 (2). – P. 179–185. DOI: 10.1152/advan.00177.2016.

166. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation / A. E. Stanciu, R. G. Vatasescu, M. M. Stanciu [et al.] // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 103. – P. 63–68. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.12.026.

167. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections / H. Stefansdottir, T. Aspelund, V. Gudnason, D. O. Arnar // *Europace.* – 2011. – Vol. 13 (8). – P. 1110–1117. DOI: 10.1093/europace/eur132.

168. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? / I. Martin-Timon, C. Sevillano-Collantes, A. Segura-Galindo [et al.] // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 5. – P. 444–470.

169. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study / R. R. Huxley, A. Alonso, F. L. Lopez [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – P. 133–138.

170. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25 / D. F. Gudbjartsson, D. O. Arnar, A. Helgadóttir [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 448. – P. 353–357.

171. Wang, T. J. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation / T. J. Wang, H. Parise, D. Levy [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2471–2477.

172. Watanabe, H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki // *Am. Heart. J.* – 2009. – Vol. 158 (4). – P. 629–636.

173. Watanabe, I. Smoking and risk of atrial fibrillation / I. Watanabe // *J Cardiol*. – 2018. – Vol. 71 (2). – P. 111–112. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.08.001.

174. Wattigney, Wendy A. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention / A. Wattigney Wendy, A. Mensah George, B. Croft Janet // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108 (6). – P. 711–716.

175. Wolff, L. Familiar auricular fibrillation N / L. Wolff // *Engl J Med*. – 1943. – Vol. 229. – P. 396–397.

176.  $\alpha$ -Cardiac myosin heavy chain (MYH6) mutations affecting myofibril formation are associated with congenital heart defects / J. T. Granados-Riveron, T. K. Ghosh, M. Pope [et al.] // *Human Mol Genet*. – 2010. – Vol. 19. – P. 4007–4016. DOI: 10.1093/hmg/ddq315.

177.  $\alpha$ -myosin heavy chain / C. Elisa, R. G. T. Matthew, S. Gianfranco [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 54–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507699.