

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ  
РАЗВИТИЯ АРИТМИИ**

Монография

Гродно  
ГрГМУ  
2024

УДК 616.12-008.313.2-008.331.1-02:616.12-008.318

ББК 54.101

Ф 49

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ  
(протокол № 15 от 15.11.2024 г.)

Авторы: проф. 1-й каф. внутренних болезней, д-р мед. наук, проф.,  
чл.-корр. НАН Беларуси В. А. Снежицкий;  
ст. препод. каф. общей врачебной практики  
и поликлинической терапии Н. В. Буквальная;  
зав. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии,  
д-р мед. наук, проф. Л. В. Якубова;  
ст. препод. каф. медицинской и биологической физики А. В. Копыцкий.

Рецензенты: проф. 1-й каф. внутренних болезней учреждения образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»,  
д-р мед. наук, проф. В. М. Пырочкин;  
зав. каф. кардиологии и ревматологии Института повышения  
квалификации и переподготовки кадров здравоохранения  
учреждения образования «Белорусский государственный  
медицинский университет», д-р мед. наук, проф. А. М. Пристром.

Ф 49 **Фибрилляция предсердий у пациентов с артериальной гипертензией: персонифицированный подход в прогнозировании вероятности развития аритмии** : монография / В. А. Снежицкий [ и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 80 с. ISBN 978-985-595-959-6.

В монографии рассмотрены патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией на основе данных литературы и результатов собственных исследований. Оценено значение традиционных факторов риска, уровня трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ , структурного ремоделирования сердца, молекулярно-генетических особенностей в развитии данного нарушения ритма. Представлены собственные модели оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией.

Данная монография предназначена для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и может быть использована при подготовке студентов медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов.

УДК 616.12-008.313.2-008.331.1-02:616.12-008.318

ББК 54.101

ISBN 978-985-595-959-6

© ГрГМУ, 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Перечень сокращений и обозначений.....   | 5  |
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 7  |
| Глава 1  |    |
| ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ<br>ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ<br>ГИПЕРТЕНЗИИ .....  | 10 |
| 1.1 Факторы риска в развитии артериальной гипертензии<br>и фибрилляции предсердий .....  | 10 |
| 1.2 Роль структурного ремоделирования сердца в развитии<br>фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии .....   | 13 |
| 1.3 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы<br>в развитии фибрилляции предсердий.....   | 14 |
| 1.4 Роль трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ и G/C (+915)<br>полиморфизма его гена в развитии фибрилляции предсердий....  | 16 |
| 1.5 Стратификация риска развития<br>фибрилляции предсердий.....  | 19 |
| Глава 2  |    |
| ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ<br>РИСКА У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП.....  | 26 |
| Глава 3  |    |
| УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta 1$<br>И ЕГО СВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ<br>РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА И КЛИНИЧЕСКИМ<br>ТЕЧЕНИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ..... | 33 |
| 3.1 Уровень трансформирующего фактора роста- $\beta 1$<br>у пациентов изучаемых групп.....   | 33 |
| 3.2 Взаимосвязь уровня трансформирующего<br>фактора роста- $\beta 1$ с эхокардиографическими показателями<br>и клиническим течением фибрилляции предсердий .....                 | 35 |
| Глава 4  |    |
| ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА G/C (+915) TGFB1<br>У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП .....   | 42 |
| 4.1 Общая характеристика распределения частот генотипов<br>и аллелей гена TGFB1 G/C (+915) в изучаемых группах .....   | 42 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2 Взаимосвязь G/C (+915) полиморфизма TGFB1 гена с уровнем трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 в сыворотке крови и риском развития фибрилляции предсердий ..... | 45 |
| 4.3 Взаимосвязь G/C (+915) полиморфизма TGFB1 гена со структурно-функциональным ремоделированием сердца ....   | 46 |
| Глава 5  |    |
| РОЛЬ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....  | 53 |
| 5.1 Общая характеристика распределения частот генотипов и аллелей гена ACE (I/D) и AGTR1 (A1166C) в изучаемых группах.....   | 53 |
| 5.2 Взаимосвязь I/D полиморфизма гена ACE и A1166C полиморфизма гена AGTR1 с развитием фибрилляции предсердий в зависимости от наличия традиционных факторов риска ..... | 56 |
| Глава 6  |    |
| МЕТОД ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....  | 61 |
| 6.1 Модель 1 оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией .....  | 61 |
| 6.2 Модель 2 оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией .....  | 63 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 66 |
| Библиографический список .....   | 69 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А   |    |
| Алгоритм-1 формирования групп риска по развитию ФП у пациентов с артериальной гипертензией I, II степени с учетом полиморфизма гена ACE (Ins/Del) .....                  | 78 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б   |    |
| Алгоритм-2 формирования групп риска по развитию ФП у пациентов с артериальной гипертензией I, II степени .....   | 79 |

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

|        |  |
|--------|--|
| АГ     | – артериальная гипертензия                                       |
| АГТ    | – антигипертензивная терапия                                     |
| АД     | – артериальное давление  |
| АПФ    | – ангиотензин превращающий фермент                               |
| АТ II  | – ангиотензин II   |
| ВРФП   | – вероятность развития фибрилляции предсердий                    |
| ГЛЖ    | – гипертрофия левого желудочка                                   |
| ДАД    | – диастолическое артериальное давление                           |
| ДД ЛЖ  | – диастолическая дисфункция левого желудочка                     |
| ДНК    | – дезоксирибонуклеиновая кислота                                 |
| ДИ     | – доверительный интервал   |
| ИБС    | – ишемическая болезнь сердца                                     |
| ИМ     | – инфаркт миокарда   |
| ИММЛЖ  | – индекс массы миокарда левого желудочка                         |
| ИМТ    | – индекс массы тела  |
| ИФА    | – иммуноферментный анализ  |
| КДО    | – конечно-диастолический объем                                   |
| КДР    | – конечно-диастолический размер                                  |
| КСО    | – конечно-систолический объем                                    |
| КСР    | – конечно-систолический размер                                   |
| ЛЖ     | – левый желудочек  |
| ЛП     | – левое предсердие   |
| ЛПВРФП | – линейный предиктор вероятности развития фибрилляции предсердий |
| ММЛЖ   | – масса миокарда левого желудочка                                |
| ОБ     | – окружность бедер   |
| ОР     | – отношение рисков   |
| ОТ     | – окружность талии   |
| ОТС    | – относительная толщина стенки                                   |
| ОХ     | – общий холестерин   |

|                |  |
|----------------|--|
| ОШ             | – отношение шансов                           |
| ПЗР ЛП         | – передне-задний размер левого предсердия    |
| ППТ            | – площадь поверхности тела                   |
| ПЦР            | – полимеразная цепная реакция                |
| РААС           | – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  |
| РБ             | – Республика Беларусь                        |
| САД            | – систолическое артериальное давление        |
| СД             | – сахарный диабет                            |
| СКФ            | – скорость клубочковой фильтрации            |
| СН             | – сердечная недостаточность                  |
| СОАС           | – синдром обструктивного апноэ сна           |
| ССЗ            | – сердечно-сосудистое заболевание            |
| ТЗС ЛЖ         | – толщина задней стенки левого желудочка     |
| ТМЖП           | – толщина межжелудочковой перегородки        |
| ТГ             | – триглицериды                               |
| УО             | – ударный объем                              |
| ФВ             | – фракция выброса                            |
| ФК             | – функциональный класс                       |
| ФП             | – фибрилляция предсердий                     |
| ФР             | – фактор риска                               |
| ХБП            | – хроническая болезнь почек                  |
| ХС-ЛПВП        | – холестерин липопротеидов высокой плотности |
| ХС-ЛПНП        | – холестерин липопротеидов низкой плотности  |
| ХСН            | – хроническая сердечная недостаточность      |
| ЧСС            | – частота сердечных сокращений               |
| ЭКГ            | – электрокардиография                        |
| Эхо КГ         | – эхокардиография                            |
| ARIC           | – Atherosclerosis Risk in Communities Study  |
| AUC            | – Area Under Curve                           |
| FHS            | – Framingham Heart Study                     |
| TGF- $\beta$ 1 | – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1   |

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное после экстрасистолии нарушение ритма сердца, встречаемость ее достигает 2-4% среди взрослого населения. Ожидается рост распространенности данной патологии из-за увеличения продолжительности жизни населения в целом, а также ввиду активного поиска недиагностированной ФП [1].

ФП – угрожающее состояние по развитию тромбоэмболических осложнений, в первую очередь кардиоэмболического инсульта, риск которого возрастает пятикратно [2]. По литературным данным, у 20-30% пациентов с ишемическим инсультом выявляется ФП в анамнезе [2]. Когнитивная дисфункция у пациентов с ФП независимо от наличия инсульта возникает в два раза чаще, чем у пациентов без ФП, а частота развития деменции в первые пять лет после диагностики данного нарушения ритма составляет 10,5% [3].

Кроме того, ФП может провоцировать развитие сердечной недостаточности (СН). В Фрамингемском исследовании (n=1500) среди пациентов, имеющих и хроническую СН (ХСН), и ФП, у 38% первоначально развилась ФП, у 41% первичным было развитие ХСН и у 21% пациентов оба состояния были диагностированы одновременно. Частота развития ХСН после выявления ФП составила 3,3% в год, а частота развития ФП у пациентов с ХСН – 5,4% в год. Возникновение ФП у мужчин ассоциировалось с развитием ХСН в 20,6% случаев против 3,2% случаев без ФП. Для женщин эти цифры составили 26 и 2,9%, соответственно [4]. Встречаемость ФП нарастает параллельно с увеличением функционального класса (ФК) ХСН, достигая 45% при III-IV ФК [5].

Появление ФП значительно ухудшает качество жизни пациентов и уменьшает ее продолжительность. По данным исследования, выполненного А. Bhonsale et al., пациенты с ФП в возрасте до 65 лет имели значительно худшую выживаемость по сравнению с пациентами без аритмии. Для мужчин с ФП риск смерти в возрасте до 50 лет и в возрастном диапазоне 50-65 лет увеличивался в 1,5 и 1,3 раза (отношение рисков (ОР)=1,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,24-1,79] и ОР=1,3

[95% ДИ 1,26-1,43], соответственно). Для женщин младше 50 лет ОР составило 2,4 [95% ДИ 1,82-3,16], в то время как в возрасте 50-65 лет ОР было 1,7 [95% ДИ 1,6-1,92] [6].

В зависимости от этиологии выделяют две формы ФП: первичная (идиопатическая) и вторичная. Идиопатическая форма ФП возникает у пациентов в возрасте до 60 лет при отсутствии явных признаков сердечно-легочного заболевания. В большинстве случаев природа данной аритмии вторична, то есть обусловлена каким-либо заболеванием или состоянием. Вторичная ФП связана со структурными заболеваниями сердца, такими как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), приобретенные и врожденные пороки сердца, СН разного генеза и другие заболевания. Важную роль в этиологии данного нарушения ритма играют также сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и другие заболевания [1].

АГ считается основным независимым фактором риска (ФР) ФП [1]. В настоящее время доказано, что уровень артериального давления (АД) влияет на частоту возникновения ФП. По результатам крупного наблюдательного исследования Women's Health Study, в которое вошли исходно здоровые женщины (34221), показано, что в течение 12,4 года заболеваемость ФП была тесно связана с уровнями систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Скорректированные по многим параметрам отношения шансов (ОШ) для САД (<120, 120-129, 130-139, 140-159 и 160 мм рт. ст.) составили 1,0, 1,00, 1,28, 1,56 и 2,74, соответственно. Скорректированные значения ОШ для ДАД (<65, 65-74, 75-84, 85-89, 90-94 и 95 мм рт. ст.) составили 1,0, 1,17, 1,18, 1,53, 1,35 и 2,15, соответственно. Это свидетельствует о том, что у женщин повышенное САД служит лучшим предиктором возникновения ФП, чем ДАД [7]. Аналогичные результаты получены у мужчин. I. Grundvold et al. после 35-летнего наблюдения за когортой мужчин среднего возраста (n=2014) установили, что риск развития ФП у лиц с исходным САД  $\geq 140$  мм рт. ст. был выше (ОР=1,6, 95% ДИ 1,15-2,21), а при САД 128-138 мм рт. ст. (ОР=1,5, 95% ДИ 1,10-2,03) по сравнению с лицами с исходным САД <128 мм рт. ст. [8]. Длительность анамнеза АГ – также важный фактор, связанный с впервые возникшей ФП [9].

По результатам Всероссийского скрининга АГ 2023 (n=4585) доля пациентов с АГ в Российской Федерации составила 49,6%. По данным исследования STEPS-2020 (оценка распространенности ФР развития неинфекционных заболеваний) в Республике Беларусь (РБ) почти треть населения (30,8%) имеет повышенное АД (САД  $\geq$ 140 и/или ДАД  $\geq$ 90 мм рт. ст.), или принимает антигипертензивные препараты [10].

По данным ряда исследований, встречаемость АГ у пациентов с ФП варьирует от 60 до 90% [11, 12, 13]. Согласно российскому регистру РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний), 90,5% лиц с ФП имеют АГ [11]. Схожие результаты получены в казахской популяции, где распространенность АГ среди пациентов с аритмией достигает 86,2% [13]. В российском исследовании (n=2577) встречаемость АГ у пациентов с установленной ФП составила 63,8% в возрасте до 60 лет, в то время как у лиц старше 60 лет – 90,1% [12].

Оценка риска развития ФП имеет важное значение. Существующие шкалы риска, несмотря на то, что включают в качестве предиктора аритмии АГ или уровень АД, не учитывают наличия сопутствующих ФР и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ). На сегодняшний день практически во всех клинических рекомендациях рассматриваются особенности диагностики, лечения и профилактики с учетом сопутствующих заболеваний. Следовательно, при разработке моделей прогнозирования риска развития ФП требуется также учет причины данной аритмии. Настоящее исследование ставит целью изучение влияния основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенностей структурного-функционального ремоделирования сердца, роли трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- $\beta$ 1) и генетической предрасположенности на риск развития ФП у пациентов с АГ, а также создание собственной модели прогнозирования аритмии у данной категории пациентов.

## Глава 1

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### 1.1 Факторы риска в развитии артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий

Зачастую ФП и АГ сосуществуют, так как данные нозологии имеют общие ФР [14]. Риск обеих увеличивается с возрастом пациента почти линейно: относительно молодые люди находятся в группе низкого абсолютного риска ССЗ, несмотря на то, что у них могут быть все другие ФР [7]. Так, по данным исследования STEPS-2020 в РБ, доля лиц с повышенным АД в возрасте 18-29 лет составляет 6,2%, 30-44 лет – 11,1%, 45-59 лет – 40,7%, 60-69 лет – 72,6% [10]. В шотландском исследовании заболеваемость ФП на 1000 человеко-лет составила 0,5 в возрасте от 45 до 54 лет, 1,1 – от 55 до 64 лет, 3,2 – от 65 до 74 лет, 6,2 – от 75 до 84 лет и 7,7 – 85 лет и старше [15].

Мужской пол – признанный ФР ССЗ. Распространенность ФП, скорректированная по возрасту, выше у мужчин, чем у женщин [7]. Многочисленные исследования показали, что ФП менее распространена у лиц африканского происхождения по сравнению с европейцами [15].

Если возраст, пол, расовая принадлежность и наследственная отягощенность не поддаются коррекции, существует большая группа модифицируемых ФР, которые могут быть если не ликвидированы, то сведены к минимуму. Курение – распространенный ФР ССЗ. Многочисленные исследования продемонстрировали, что АД у курящих выше, чем у некурящих [16]. Роттердамское исследование показало, что как бывшие, так и нынешние курильщики в равной степени подвержены риску развития ФП [15]. Следует отметить, что самый высокий риск аритмии отмечен у лиц с самым продолжительным стажем курения, а также у курильщиков

с наибольшим количеством выкуриваемых сигарет в день [17]. В 16-летнем проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) установлено, что бывшие курильщики имеют на 32%, а продолжающие курить – на 105% выше риск развития ФП по сравнению с теми, кто никогда не курил [18].

Независимая роль ожирения в развитии АГ и ФП установлена в целом ряде исследований [7, 9, 19, 20, 21]. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование состояния здоровья и питания населения), распространенность АГ у лиц с ожирением составляет 42,5%, а у лиц с нормальной массой тела – всего 15,3% [19]. Каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м<sup>2</sup> связано с повышенным риском ФП примерно на 4-5% [20]. Метаанализ 16 исследований с включением 123249 пациентов показал связь между увеличением ИМТ и риском ФП. Так, у лиц с избыточной массой тела риск аритмии на 39% больше, у лиц с ожирением – на 87% по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [7, 21]. Следует отметить, что не только общее, но и абдоминальное ожирение увеличивает риск ФП [9, 18]. У пациентов с АГ увеличение окружности талии (ОТ) было предиктором ФП ОШ=1,07 (95% ДИ 1,04-1,10) [18].

Наличие дислипидемии увеличивает риск развития АГ [22], а вот вклад ее в развитие ФП менее очевиден. Предыдущие исследования о связи гиперхолестеринемии и риске развития ФП носят противоречивые результаты. М. Annoura et al. сообщили, что низкий уровень общего холестерина (ОХ) обнаружен у пациентов с ФП, что было описано как «парадокс холестерина» [23]. F. L. Lopez et al. также продемонстрировали, что более высокий уровень ОХ связан с более низким риском ФП [24]. Однако в многоцентровом исследовании FHS (Framingham Heart Study) уровень ОХ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) не были связаны с частотой развития ФП [25]. Однако имеется ряд исследований, которые продемонстрировали корреляцию между снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ФП. Так, данные метаанализа с включением более 23 млн пациентов, показали связь между повышенным уровнем ХС-ЛПВП и снижением риска аритмии (относительный риск = 0,86, (95% ДИ: 0,76-0,97)) [26]. Влияние уровня ХС-ЛПВП объясняется его противовоспалительными свойствами, что предотвращает

формирование аритмических субстратов при ФП. Кроме того, высокий уровень ХС-ЛПВП может косвенно снижать риск ФП посредством предотвращения ИБС и СН – установленных ФР аритмии [26].

СД 1 и 2 типа увеличивает риск впервые возникшей АГ [27]. Взаимосвязь между ФП и СД 2 типа не так однозначна, так как разные исследования демонстрируют противоположные результаты. По результатам исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial) установлено, что у пациентов с СД 2 типа впервые возникшая ФП встречается чаще по сравнению с пациентами без СД. В 1994 г. данные из FHS продемонстрировали, что СД 2 типа связан с повышенным риском ФП (ОШ 1,4 для мужчин и 1,6 для женщин). Однако более поздний анализ данных FHS, опубликованный в 2009 г., не выявил статистически значимых связей между данными нозологиями [7]. Установлена также корреляционная зависимость между длительностью СД и увеличением риска развития ФП [17].

Недавние эпидемиологические исследования показывают, что гиперурикемия связана с возникновением ССЗ, включая АГ и ФП [28]. В крупномасштабном метаанализе, включившем 55607 субъектов из 18 проспективных когортных исследований, было отмечено, что увеличение на каждый 1 мг/дл уровня мочевой кислоты приводит к увеличению заболеваемости АГ на 13% [28]. Метаанализ 6 когортных исследований показал, что гиперурикемия была в значительной степени связана с повышенным риском ФП (относительный риск = 1,49 (95% ДИ 1,24-1,79)  $p < 0,001$ ) [29].

СОАС – достаточно распространенное патологическое состояние, повышающее риск развития ФП. Показано, что у лиц с апноэ во сне развивается отрицательное внутригрудное давление, которое увеличивает венозный возврат и тем самым способствует повышению нагрузки на левое предсердие, индуцируя возникновение ФП. Кроме того, наличие СОАС в течение длительного периода времени вызывает структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) [30]. Исследование Sleep Heart Health Study выявило 4-кратное увеличение распространенности ФП на фоне СОАС [15].

Следует подчеркнуть, что наиболее часто пациенты с АГ имеют сочетание ФР, что значительно усиливает вероятность развития ФП.

## 1.2 Роль структурного ремоделирования сердца в развитии фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии

АГ способствует структурному ремоделированию левого желудочка (ЛЖ). Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) – естественный ответ на нагрузку давлением [14, 31, 32]. Распространенность ГЛЖ у гипертоников зависит от степени АГ, возраста, ожирения [33]. При рефрактерной АГ частота ГЛЖ варьирует в пределах 55-91% в зависимости от выбранных критериев оценки гипертрофии [34].

ГЛЖ связана с более высокой распространенностью суправентрикулярных аритмий в целом и ФП в частности. В метаанализе исследований по данной тематике (27141 пациент) частота суправентрикулярных аритмий у пациентов с ГЛЖ составила 11,1% по сравнению с 1,1% у пациентов без ГЛЖ [14]. В ретроспективном исследовании среди пациентов с нелеченой АГ (n=2482) каждое стандартное отклонение увеличения массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) было связано с 20% увеличением риска ФП [35]. Наличие концентрической ГЛЖ повышает риск пароксизмальной ФП у лиц с метаболическим синдромом (ОШ=2,196; 95%ДИ (1,067-4,523); p=0,04633), в то время как наличие эксцентрической ГЛЖ ассоциировалось с повышением риска персистирующей ФП (ОШ=3,077; 95% CI (1,409-6,720); p=0,00493) [36].

ГЛЖ сопровождается увеличением ригидности стенок ЛЖ и ухудшением его диастолического расслабления. Вследствие этого развивается диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ) с дальнейшим формированием диастолической СН (также называемой СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ)) [37, 38]. Результаты исследований последних лет показывают, что ДД ЛЖ имеет самостоятельное прогностическое значение в развитии ФП. В исследовании, выполненном T. S. Tsang et al., оценивалось также влияние ДД ЛЖ на риск развития ФП, наличие и выраженность которой было связано с более высоким риском ФП. В исследование были включены 840 пациентов с ДД ЛЖ. За 4,1±2,7 года наблюдения первый пароксизм ФП возник у 80 испытуемых (9,5%). При 1 типе ДД ЛЖ (замедленное расслабление) ОР составило 3,33 (95% ДИ: 1,5-7,4) по сравнению с нормальной функцией (p=0,003). У пациентов со 2 и 3 типом ДД ЛЖ риск ФП увеличивался (ОР=4,84, (95% ДИ: 2,05-11,40), p=0,001 и ОР=5,26, (95% ДИ: 2,30-12,03), p<0,001, соответственно) [39].

Изменения, происходящие в ЛЖ, способствуют структурному ремоделированию ЛП, основное проявление которого – дилатация камеры [31, 40, 41]. Существует взаимосвязь между увеличением размера ЛП и развитием ФП. По результатам итальянского исследования с участием 7062 гипертоников установлено, что диаметр ЛП был независимым предиктором ФП [42]. На сегодняшний день известно, что линейные размеры не отражают истинного размера ЛП. Поэтому в клинической практике предпочтительно определение индексированного по площади поверхности тела (ППТ) или росту во второй степени объема ЛП, что позволяет точно оценить асимметричное ремоделирование камеры [43]. По данным исследования SAFHIRE (Study of Atrial Fibrillation in High Risk Elderly) установлено, что каждое увеличение индексированного к ППТ объема ЛП на 5 мл/м<sup>2</sup> было связано с 1,3-кратным увеличением риска развития первого пароксизма ФП (95% ДИ 1,09-1,48, p=0,001) [44].

### **1.3 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии фибрилляции предсердий**

Важная роль в развитии ФП принадлежит гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая выступает ключевым звеном патогенеза АГ [45, 46]. Развитие ФП на фоне гиперактивности РААС может быть обусловлено тем, что плотность рецепторов ангиотензина II (АТ II) в предсердиях больше, чем в желудочках [37]. В настоящее время известно о существовании двух компонентов РААС: системного (циркулирующего) и тканевого (местного). Все компоненты данной системы (ренин, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), АТ II, ангиотензиновые рецепторы I типа, ангиотензиновые рецепторы II типа, альдостерон), экспрессируемые непосредственно в тканях миокарда, сосудов, почек, головного мозга, надпочечниках, образуют местную РААС. Именно она играет важнейшую роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при АГ [37, 45, 46]. АТ II оказывает стимулирующее действие на кору надпочечников, активируя секрецию альдостерона [45]. Данный гормон обладает мощным профибротическим действием, а повышенный его уровень

ассоциируется со значительным увеличением риска развития ФП [37]. Так, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции [37, 47, 48].

Известно, что активность РААС генетически детерминирована, поэтому изучение полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы, ферменты и гормоны РААС, представляет большой интерес. Одно из ключевых звеньев РААС – АПФ. Полиморфизм гена АПФ типа I/D (ACE (I/D)) в 16-м интроне 17 хромосомы связан с активностью фермента в крови. Так, носители генотипа II имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с DD генотипом он максимален [49, 50, 51]. Таким образом, наличие аллеля D приводит к повышенному содержанию АТ II и может стать ФР развития сердечно-сосудистой патологии. Так, в исследовании GenHAT (Genetic of Hypertension-Associated Treatment study) распространенность инфаркта миокарда, инсульта, аортокоронарного шунтирования, ГЛЖ была самой низкой при генотипе II гена ACE (I/D) [52]. При обследовании большой популяции (3145 чел. в рамках FHS исследования выявлено, что наличие D аллеля гена ACE (I/D) ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин. Для женщин таких закономерностей не установлено [49]. В то же время огромное число работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE (I/D) с АГ. Японские ученые, обследуя большую (1919 чел.) популяцию – 762 пациента с АГ и 1157 здоровых лиц – не выявили связи между I/D полиморфизмом гена ACE (I/D) с уровнем АД [49]. У пациентов с АГ и ДД ЛЖ аллель D встречался достоверно чаще у лиц с ГЛЖ по сравнению с контрольной группой без ГЛЖ ( $p=0,0007$ ) [53]. Мета-анализ 23 исследований с участием 9262 пациентов подтвердил связь между генотипом DD гена ACE (I/D) и риском возникновения ФП [50]. Установлена достоверная связь DD-генотипа гена ACE с ФП у пациентов с АГ [54]. Эту связь авторы исследования объясняли тем, что при DD-генотипе активность АПФ может увеличиваться, приводя, соответственно, к большей продукции АТ II, что вызывает фиброз предсердий, который провоцирует развитие ФП. Однако в одном из последних исследований, выполненных на российской популяции, напротив, говорится о том, что носительство генотипа II и аллеля I гена ACE (I/D) увеличивает риск развития ФП (ОШ=3,165, 95% ДИ 1,403-7,137 и ОШ=2,552, 95% ДИ 1,558-4,181, соответственно) [55].

Ген, кодирующий рецептор типа 1 АТ-II (AGTR1 (A1166C)), расположен на 3 хромосоме (3q24). Замена аденина (А) на цитозин (С) в 1166 положении гена AGTR1 влияет на функциональную активность рецептора АТ-II [49, 56, 57]. Гомозиготы по аллельному варианту С этого гена имеют более высокое сродство к АТ-II. Частота С аллеля A1166C полиморфизма достоверно выше в группах пациентов с АГ (в белой европейской и китайской популяциях) и у здоровых людей, имеющих родственников – пациентов с АГ [49]. Мета-анализ 56 исследований с участием 28952 субъектов показал, что аллель С гена AGTR1 связан со статистически повышенным риском АГ в азиатской и кавказской популяциях, не установлено связи с полиморфизмом данного гена у африканского населения [58]. Однако не все работы подтверждают такую зависимость, так, в белорусском исследовании изучался полиморфизм гена AGTR1 у жителей Беларуси. Были обследованы 266 пациентов с АГ, группу контроля составили 82 здоровых респондента. По носительству патологического С-аллеля между пациентами с АГ и здоровыми лицами достоверных различий не выявлено [56]. Носители генотипа СС имеют более высокий индекс ММЛЖ по сравнению с носителями аллеля А [59]. В китайской популяции при наличии аллеля С риск возникновения ФП увеличивается в 1,43 раза (ОШ=1,43,  $p < 0,05$ ) [60]. Однако в российском исследовании не выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи между аллелем С гена AGTR1 (A1166C) и ФП [61].

Таким образом, неоднозначность влияния генетического полиморфизма на активность РААС свидетельствует о межпопуляционных различиях и подчеркивает необходимость исследований в белорусской популяции.

#### **1.4 Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 и G/C (+915) полиморфизма его гена в развитии фибрилляции предсердий**

Фиброз предсердий может развиваться как часть структурного ремоделирования, связанного с ФП, а также как следствие АГ, которая приводит к перегрузке и растяжению ЛП [62]. Ключевым молекулярным регулятором «программы фиброза», которая включает пролиферацию фибробластов, трансдифференцировку

в миофибробласты, гиперпродукцию компонентов межклеточного матрикса, нарушение его деградации, изменение функции лейкоцитов, эпителиоцитов, перицитов, кардиомиоцитов и других клеток, выступает TGF- $\beta$ 1. Его выделяют фибробласты, макрофаги, тромбоциты, кардиомиоциты, сосудистые клетки [63]. В основе патологического действия TGF- $\beta$ 1 на миокард лежит способность фибробластов в условиях избыточного растяжения синтезировать данный цитокин наряду с другими медиаторами. Запускается и прогрессирует каскад активации фибробластов. Они пролиферируют, активируют синтез коллагенов внеклеточного матрикса, поэтому хроническая предсердная дилатация становится предшественником структурного ремоделирования и поддержания ФП [64]. Концентрация TGF- $\beta$ 1 ассоциировалась с более высокой степенью выраженности фиброза миокарда ЛП, оцененного с помощью вольтажного картирования у пациентов с ФП в сочетании с метаболическим синдромом [65]. X. Lin et al. проанализировали уровень TGF- $\beta$ 1 у пациентов с АГ с наличием либо отсутствием ФП. Наиболее высокие значения TGF- $\beta$ 1 были у пациентов с постоянной формой ФП, несколько ниже в группе с пароксизмальной формой ФП, еще ниже у пациентов с АГ без ФП и самый низкий – в группе здоровых лиц [66]. Однако в исследовании A. E. Stancia et al. продемонстрированы противоположные результаты. Уровень TGF- $\beta$ 1 был выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП по сравнению с лицами с персистирующей формой аритмии [67].

В то же время, по данным проспективного когортного исследования Cardiovascular Health Study, уровень TGF- $\beta$ 1 не был статистически значимо взаимосвязан с риском развития ФП у лиц старше 65 лет [68]. Схожие результаты получены в российском исследовании, выполненном А. М. Кочетковым и соавт.: уровень TGF- $\beta$ 1 статистически значимо не различался между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей/постоянной формой ФП (1,34 [0,99; 3,47] и 1,43 [1,14; 3,18] нг/мл,  $p > 0,05$ ) [69]. Противоречивость полученных результатов определяет особую важность данных мета-анализа 13 исследований, включившего 3354 пациента, который выявил зависимость между высоким уровнем TGF- $\beta$ 1 и развитием ФП [70].

В целом ряде исследований установлена взаимосвязь между уровнем маркера и признаками структурного ремоделирования ЛЖ

и ЛП, однако они носят противоречивый характер. Так, в российском исследовании, выполненном Е. Л. Заславской и соавт., у пациентов с метаболическим синдромом и ФП была установлена положительная корреляционная связь между уровнем биомаркера и размерами ЛП: TGF- $\beta$ 1 и передне-задний размер (ПЗР) ЛП ( $r=0,232$ ,  $p=0,002$ ); TGF- $\beta$ 1 и объем ЛП ( $r=0,203$ ,  $p=0,03$ ) [71]. В то же время в вышеупомянутом исследовании А. Е. Stancia et al. отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем TGF- $\beta$ 1 и ПЗР ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП ( $r=-0,44$ ,  $p=0,006$ ) [67]. В исследовании Z.-L. Wu et al. уровень TGF- $\beta$ 1 имел положительную корреляционную связь с индексом ММЛЖ у пожилых пациентов с АГ ( $p<0,01$ ) [72].

К настоящему времени восемь сайтов полиморфизма однонуклеотидных замен и делеции/вставки признаны влияющими на экспрессию и активность TGF- $\beta$ 1, включая два сайта в области промотора: rs1800468 (-800 G/A) и rs1800469 (-509 C/T); два сайта в области сигнального пептида: rs1982073 (868 T/C, Leu10Pro) и rs1800471 (915 G/C, Arg25Pro); и сайт в районе, кодирующем прекурсорную часть белка: rs1800472 (11929 C/T, Thr263Ile) [73, 74].

Ген TGFB1 локализован в 19q13.2 хромосомном участке. Полиморфные варианты G/C (+915) TGFB1, приводящие к замене аргинина на пролин в 25-м кодоне, участвуют в регуляции транспорта синтезированного протеина TGF- $\beta$ 1 через мембраны эндоплазматической сети и активации синтеза данного белка. Установлено, что уровень TGF- $\beta$ 1 у обследованных с GG генотипом выше, чем у носителей CC генотипа [75]. В исследовании Y. Wang et al. (2010) выявлено, что GG генотип G/C (+915) гена TGFB1 ассоциирован с высоким риском развития ФП и уровнем TGF- $\beta$ 1 у пациентов с АГ [75, 76]. В исследовании И. Ма впервые установлена ассоциация GG генотипа гена TGFB1 G/C (+915) с вероятностью ФП у пациентов с метаболическим синдромом, а носительство аллеля С (генотипы CC и CG) является протективным фактором, снижающим вероятность развития ФП у данной категории пациентов в 5,3 раза [75].

Таким образом, определение сывороточной концентрации TGF- $\beta$ 1 и полиморфизма G/C (+915) его гена в настоящее время может служить маркером ФП у пациентов с АГ.

## 1.5 Стратификация риска развития фибрилляции предсердий

Важный фактор – выявление лиц с высоким риском развития ФП с использованием недорогих и доступных методов. В настоящее время для оценки риска развития первых эпизодов ФП предложено более 20 шкал [77]. Наиболее популярные – Фрамингемская шкала – FHS score, система CHARGE-AF (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) и шкала, созданная на основе ARIC исследования [78].

FHS score (табл. 1) включает оценку возраста, ИМТ, САД, факта лечения по поводу АГ, длительности интервала P-R на электрокардиограмме (ЭКГ), возраста регистрации шума в сердце, возраста развития стенокардии напряжения. Сумме баллов соответствует прогнозируемый 10-летний риск развития ФП [79]. Недостатком данной шкалы считалась невозможность ее использования у темнокожих, так как применимость этой оценки риска определялась на белых [80].

Таблица 1 – Фрамингемская шкала

| Variable                       | Переменная      | Баллы      |            |
|--------------------------------|-----------------|------------|------------|
|                                |                 | для женщин | для мужчин |
| Age, years                     | Возраст, годы   |            |            |
| 45-49                          | 45-49           | -3         | 1          |
| 50-54                          | 50-54           | -2         | 2          |
| 55-59                          | 55-59           | 0          | 3          |
| 60-64                          | 60-64           | 1          | 4          |
| 65-69                          | 65-69           | 3          | 5          |
| 70-74                          | 70-74           | 4          | 6          |
| 75-79                          | 75-79           | 6          | 7          |
| 80-84                          | 80-84           | 7          | 7          |
| ≥85                            | ≥85             | 8          | 8          |
| Systolic blood pressure, mm Hg | САД, мм рт. ст. |            |            |
| <160                           | <60             | 0          |            |
| ≥160                           | ≥160            | 1          |            |

Продолжение таблицы 1

| Variable                           | Переменная                              | Баллы      |            |
|------------------------------------|---|------------|------------|
|                                    |   | для женщин | для мужчин |
| Hypertension treatment             | Лечение АГ                              |            |            |
| No                                 | Нет                                     | 0          |            |
| Yes                                | Да                                      | 1          |            |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup> | ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                  |            |            |
| <30                                | <30                                     | 0          |            |
| ≥30                                | ≥30                                     | 1          |            |
| PR interval, milliseconds          | Интервал PR, мс                         |            |            |
| <160                               | <160                                    | 0          |            |
| 160-190                            | 160-190                                 | 1          |            |
| ≥200                               | ≥200                                    | 2          |            |
| Significant murmur by years of age | Возраст регистрации шума в сердце, годы |            |            |
| 45-54                              | 45-54                                   | 5          |            |
| 55-64                              | 55-64                                   | 4          |            |
| 65-74                              | 65-74                                   | 2          |            |
| 75-84                              | 75-84                                   | 1          |            |
| ≥85                                | ≥85                                     | 0          |            |
| Heart failure by years of age      | Возраст развития СН, годы               |            |            |
| 45-54                              | 45-54                                   | 10         |            |
| 55-64                              | 55-64                                   | 6          |            |
| 65-74                              | 65-74                                   | 2          |            |
| ≥75-84                             | ≥75-84                                  | 0          |            |

Шкала ARIC оценки риска развития ФП (табл. 2) включает следующие переменные: возраст, расу, рост, САД, прием гипотензивных препаратов, статус курения, прекардиальный шум, ГЛЖ и увеличение ЛП по ЭКГ, СД, ИБС и СН [80]. У лиц, набравших ≤11 баллов, риск аритмии составил менее 5%, тогда как при количестве баллов ≥19 вероятность развития ФП в ближайшие 10 лет достигала 25% и более [80].

Таблица 2 – Шкала ARIC

| Variable                       | Переменная                     | Баллы |
|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Age, years                     | Возраст, годы                  |       |
| 45-49                          | 45-49                          | 0     |
| 50-54                          | 50-54                          | 3     |
| 55-59                          | 55-59                          | 4     |
| 60-64                          | 60-64                          | 8     |
| Race                           | Раса                           |       |
| black                          | негроидная раса                | -4    |
| white                          | европеоидная раса              | 0     |
| Height, cm                     | Рост, см                       |       |
| <164                           | <164                           | 0     |
| 164-172                        | 164-172                        | 1     |
| ≥173                           | ≥173                           | 4     |
| Systolic blood pressure, mm Hg | САД, мм рт. ст.                |       |
| <100                           | <100                           | -1    |
| 100-119                        | 100-119                        | 0     |
| 120-139                        | 120-139                        | 1     |
| 140-159                        | 140-159                        | 2     |
| ≥160                           | ≥160                           | 3     |
| Hypertension medication use    | Прием гипотензивных препаратов | 3     |
| Smoking                        | Курение                        |       |
| never                          | никогда                        | 0     |
| former                         | бросил                         | 1     |
| current                        | курение в настоящее время      | 3     |
| Precordial murmur              | Прекардиальный шум             | 2     |
| Left atrial enlargement        | Увеличение ЛП                  | 2     |
| Left ventricular hypertrophy   | ГЛЖ                            |       |
| white race                     | европеоидная раса              | 4     |
| black race                     | негроидная раса                | 0     |
| Diabetes mellitus              | СД                             |       |
| 45-49                          | 45-49                          | 4     |

Продолжение таблицы 2

| Variable               | Переменная | Баллы |
|------------------------|------------|-------|
| 50-54                  | 50-54      | 4     |
| 55-59                  | 55-59      | 1     |
| 60-64                  | 60-64      | 0     |
| Heart failure          | СН         | 2     |
| Coronary heart disease | ИБС        |       |
| 45-49                  | 45-49      | 5     |
| 50-54                  | 50-54      | 3     |
| 55-59                  | 55-59      | 3     |
| 60-64                  | 60-64      | 0     |

Следующая модель прогнозирования риска CHARGE-AF была разработана с использованием данных 3 крупных исследований в США (ARIC, Cardiovascular Health Study (CHS) и FHS) и подтверждена в двух европейских когортах (Рейкьявикское исследование и Роттердамское исследование). Чтобы оценить 5-летнюю вероятность развития ФП, в данной модели учитывают возраст, антропометрические параметры, расовую принадлежность, АД, СД, курение, СН, инфаркт миокарда (ИМ). Число наблюдений в исследованиях составило 18,5 тыс. человек, средний возраст 65 лет, 57% женщин, 81% – светлокожие. При значениях риска развития ФП по системе CHARGE-AF, приближающихся к 1,0, 5-летний риск возникновения ФП расценивается как высокий [81]. Для оценки риска развития ФП системы CHARGE-AF используется следующая формула:

$$\text{риск}^{\text{CHARGE-AF}} = 1 - 0,9718412736^{\exp[(\Sigma(B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11)) - 12,5815600]}$$

где  $\text{риск}^{\text{CHARGE-AF}}$  – риск развития ФП по системе CHARGE-AF (в единицах);

B1 – (возраст в годах ÷ 5) × 0,5083;

B2 – этническая принадлежность (европеоид/белый: 1 × 0,46491);

B3 – (рост в сантиметрах ÷ 10) × 0,2478;

B4 – (масса пациента в кг ÷ 15) × 0,1155;

B5 – (САД в мм рт. ст. ÷ 20) × 0,1972;

B6 – (ДАД в мм рт. ст. ÷ 10) × 0,1013;

- В7 – текущее табакокурение ( $1 \times 0,35931$ );
- В8 – прием гипотензивных препаратов ( $1 \times 0,34889$ );
- В9 – СД ( $1 \times 0,23666$ );
- В10 – СН (ФК с I по IV)  $\times 0,70127$ ;
- В11 – ИМ в анамнезе ( $1 \times 0,49659$ ).

При значениях риска развития ФП по системе CHARGE-AF, приближающихся к 1,0 ед., например, 0,8 и более, расценивается высокий 5-летний риск возникновения ФП. Точность 5-летнего первичного прогнозирования ФП при использовании CHARGE-AF модели и выявлении высокого риска развития данной аритмии, согласно проведенному ретроспективному анализу, составила в среднем около 50% [81].

Тайваньская шкала ФП (табл. 3) была создана на основании 16-летнего наблюдения за пациентами без анамнеза аритмии. Анализ полученных результатов выявил следующие предикторы аритмии: возраст, мужской пол, АГ, СН, ИБС, терминальная стадия почечной недостаточности, алкоголизм. Пациенты были классифицированы как лица с низким риском при баллах от -2 до 3, со средним риском при баллах от 4 до 9 и с высоким риском при баллах  $\geq 10$ . Десятилетний риск ФП составил 1,26%, 11,13% и 27,87% для групп низкого, среднего и высокого риска, соответственно. По сравнению с пациентами из группы низкого риска ОР возникновения ФП составило 5,78 (95% ДИ, 3,76-7,75) для группы среднего риска и 8,94 (95% ДИ, 6,47-10,80) для группы высокого риска [82].

Таблица 3 – Тайваньская шкала ФП

| Variable   | Переменная    | Баллы |
|------------|---------------|-------|
| Age, years | Возраст, годы |       |
| 40-44      | 40-44         | -2    |
| 45-49      | 45-49         | -1    |
| 50-54      | 50-54         | 0     |
| 55-59      | 55-59         | 1     |
| 60-64      | 60-64         | 2     |
| 65-69      | 65-69         | 3     |

Продолжение таблицы 3

| Variable                | Переменная                                   | Баллы |
|-------------------------|--|-------|
| 70-74                   | 70-74  | 4     |
| 75-79                   | 75-79  | 5     |
| ≥80                     | ≥80  | 8     |
| Male sex                | Мужской пол                                  | 1     |
| Hypertension            | АГ   | 1     |
| Heart failure           | ХСН  | 2     |
| Coronary heart disease  | ИБС  | 1     |
| End-stage renal disease | Терминальная стадия почечной недостаточности | 1     |
| Alcoholism              | Алкоголизм                                   | 1     |

Шкала С2NEST (табл. 4) была разработана на азиатской популяции с включением 471446 пациентов без ФП в анамнезе. Период наблюдения составил  $4,1 \pm 3,5$  года. Эпизод аритмии возник у 921. При анализе полученных данных выявлены предикторы ФП: возраст старше 75 лет, АГ, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, СН и тиреотоксикоз. Пациенты с количеством баллов 0-1 имеют низкий риск развития ФП, наличие 2 или 3 баллов указывает на средний риск, а лица с количеством баллов более 3 относятся к высокому риску [83].

Таблица 4 – Шкала С2NEST

|           | Variable                                     | Переменная                                    | Баллы |
|-----------|--|---|-------|
| <b>C2</b> | Coronary artery disease                      | ИБС   | 1     |
|           | Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) | Хроническая обструктивная болезнь легких      | 1     |
| <b>H</b>  | Hypertension                                 | АГ  | 1     |
| <b>E</b>  | Age ≥75 years                                | Возраст ≥75 лет                               | 2     |
| <b>S</b>  | Systolic heart failure                       | Систолическая СН                              | 2     |
| <b>T</b>  | Thyroid disease (hyperthyroidism)            | Заболевание щитовидной железы (тиреотоксикоз) | 1     |

В 2023 г. анонсирована новая модель прогнозирования ФП – шкала HARMS2-AF (табл. 5), которая включает следующие переменные: возраст, АГ, ИМТ, мужской пол, курение, апноэ во сне, злоупотребление алкоголем. Количество баллов по данной шкале от 0 до 4 соответствует низкому риску, 5-9 баллов – умеренному, а 10-14 баллов – высокому риску ФП [84].

Таблица 5 – Шкала HARMS2-AF

|           | Variable                                   | Переменная                       | Баллы |
|-----------|--|----------------------------------|-------|
| <b>H</b>  | Hypertension                               | АГ                               | 4     |
| <b>A</b>  | Age, years                                 | Возраст, годы                    |       |
|           | 60-64                                      | 60-64                            | 1     |
|           | ≥65  | ≥65                              | 2     |
| <b>R</b>  | Raised BMI<br>(BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> ) | ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>        | 1     |
| <b>M</b>  | Male sex                                   | Мужской пол                      | 2     |
| <b>S</b>  | Sleep apnae                                | Апноэ во сне                     | 2     |
| <b>S</b>  | Smoking                                    | Курение                          | 1     |
| <b>AF</b> | Alcohol                                    | Алкоголь                         |       |
|           | 7-14 standard drinks/week                  | 7-14 стандартных доз<br>в неделю | 1     |
|           | ≥15 standard drinks/week                   | ≥15 стандартных доз<br>в неделю  | 2     |

Таким образом, описанные выше шкалы учитывают такие распространенные параметры, как возраст, антропометрические данные (ИМТ, рост), курение, уровень АД, наличие ИБС, СД, СН и используются в популяции в целом. Для совершенствования стратификации риска развития ФП необходим учет основной патологии. Так, у пациентов с АГ такие параметры, как уровень мочевой кислоты и ХС-ЛПВП, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), геометрия ЛЖ, размеры ЛП, могут быть включены в шкалы риска развития ФП, что поможет идентифицировать пациентов высокого риска.

## Глава 2

### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП

Методом открытого одноцентрового сравнительного исследования выполнен набор пациентов в возрасте 45-65 лет с АГ и пароксизмальной формой ФП (n=60), а также пациентов с АГ без аритмии (n=60) и практически здоровых лиц (n=20). Исследование проведено в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 11.01.2021). У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в рамках государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия», задания «Разработать и внедрить метод оценки риска развития и прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией», № государственной регистрации 20221360 от 08.08.2022.

Критерии включения: пациенты с АГ I-II ст., пароксизмальная форма ФП, возраст 45-65 лет.

Критерии невключения: АГ III степени, симптоматические АГ, клинически значимые формы ИБС, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия выше 2 класса по Lown, желудочковая тахикардия, синдром WPW), проведение радиочастотной абляции до включения в исследование, острые воспалительные заболевания, ХСН с ФК II и выше, нарушение функции щитовидной железы, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже, нарушения функции печени, СД, онкологические заболевания, другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

После включения в исследование пациенты были разделены на группы:

*Исследуемая группа* – пациенты с АГ I, II степени с пароксизмальной формой ФП.

*Группа сравнения-1* – пациенты с АГ I, II степени без ФП.

*Группа сравнения-2* – практически здоровые лица.

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы по полу. Сравнительная характеристика групп приведена в таблице 6. Длительность анамнеза АГ у пациентов исследуемой группы была достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения-1 ( $p=0,002$ ). По ИМТ, ОТ, окружности бедер (ОБ) и ОТ/ОБ исследуемая группа была сопоставима с группой сравнения-1. Здоровые добровольцы имели достоверно меньшие значения ИМТ, ОТ, ОБ по сравнению как с пациентами с АГ и пароксизмальной формой ФП, так и с пациентами с АГ без аритмии ( $p=0,0000$  для всех значений). Достоверные различия были установлены в ОТ/ОБ между исследуемой группой и группой сравнения-2 ( $p=0,02$ ). В группе сравнения-2 определялись более низкие уровни офисного САД по сравнению с исследуемой группой ( $p=0,0000$ ) и группой сравнения-1 ( $p=0,0000$ ). В группе сравнения-1 определялись более высокие уровни офисного ДАД по сравнению с исследуемой группой ( $p=0,02$ ) и группой сравнения-2 ( $p=0,0000$ ). ДАД было достоверно ниже в группе сравнения-2 по сравнению с исследуемой группой ( $p=0,001$ ). Выявлены различия по ЧСС между исследуемой группой и группой сравнения-1 ( $p=0,0002$ ), что может быть обусловлено более частым использованием бета-адреноблокаторов у пациентов с ФП (60% против 45%,  $p>0,05$ ).

Таблица 6 – Общая характеристика групп обследованных

| Параметр             | Исследуемая группа<br>(n=60)      | Группа сравнения-1<br>(n=60)     | Группа сравнения-2<br>(n=20) |
|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет         | 61,0<br>[58,0; 62,5]              | 60,0<br>[57,0; 62,0]             | 59,0<br>[56,0; 61,0]         |
| Женский пол, n (%)   | 31 (51,7)                         | 31 (51,7)                        | 10 (50)                      |
| Длительность АГ, лет | 16,0<br>[12,0; 22,5] <sup>2</sup> | 11,0<br>[7,0; 18,5] <sup>1</sup> | -                            |
| I ст. АГ, n (%)      | 24 (40)                           | 23 (38,3)                        | -                            |

Продолжение таблицы 6

| Параметр                                   | Исследуемая группа (n=60)         | Группа сравнения-1 (n=60)         | Группа сравнения-2 (n=20)           |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| II ст. АГ, n (%)                           | 36 (60)                           | 37 (61,7)                         | -                                   |
| Длительность ФП, лет                       | 5,0 [3,0; 8,0]                    | -                                 | -                                   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                     | 30,8 [28,1; 34,0] <sup>3</sup>    | 29,7 [27,6; 32,8] <sup>3</sup>    | 24,5 [22,1; 26,3] <sup>1,2</sup>    |
| ОТ, см                                     | 106,5 [99,0; 111,5] <sup>3</sup>  | 102,0 [96,0; 106,5] <sup>3</sup>  | 92,0 [80,0; 94,5] <sup>1,2</sup>    |
| ОБ, см                                     | 113,0 [108,5; 121,0] <sup>3</sup> | 112,0 [107,0; 118,5] <sup>3</sup> | 102,5 [99,0; 105,0] <sup>1,2</sup>  |
| ОТ/ОБ                                      | 0,92 [0,88; 0,96] <sup>3</sup>    | 0,9 [0,85; 0,95]                  | 0,89 [0,83; 0,92] <sup>1</sup>      |
| САД, мм рт. ст.                            | 135,5 [124,0; 140,0] <sup>3</sup> | 140,0 [130,0; 150,0] <sup>3</sup> | 120,0 [116,0; 127,0] <sup>1,2</sup> |
| ДАД, мм рт. ст.                            | 83,0 [80,0; 90,0] <sup>2,3</sup>  | 90,0 [83,0; 92,0] <sup>1,3</sup>  | 80,0 [73,5; 80,0] <sup>1,2</sup>    |
| ЧСС, уд/мин                                | 68,0 [62,0; 75,0] <sup>2</sup>    | 76,0 [68,0; 81,0] <sup>1</sup>    | 72,0 [64,0; 80,0]                   |
| Креатинин, мкмоль/л                        | 84,0 [75,0; 91]                   | 86,0 [79,0; 93,5]                 | 84,0 [74,5; 93,5]                   |
| СКФ, (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 76,0 [64,5; 90,5]                 | 73,0 [66,0; 82,0]                 | 77,0 [69,0; 85,5]                   |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                  | 319,5 [281,5; 376,5]              | 342,5 [291,5; 371,0]              | 308,0 [260,5; 345,5]                |
| Глюкоза, ммоль/л                           | 4,3 [3,9; 4,9]                    | 4,4 [3,9; 4,9]                    | 4,3 [3,9; 4,6]                      |

Примечание – <sup>1</sup> – p<0,05 – при сравнении с исследуемой группой; <sup>2</sup> – p<0,05 – при сравнении с группой сравнения-1; <sup>3</sup> – p<0,05 – при сравнении с группой сравнения-2.

Средняя частота пароксизмов у пациентов исследуемой группы составила 2 [1; 5] в год.

Антигипертензивная терапия (АГТ) в группах на момент включения в исследование представлена в таблице 7. Пациенты были сопоставимы по качественному и количественному составу АГТ.

Таблица 7 – АГТ в группах на момент включения в исследование

| Фармакологическая группа                | Исследуемая группа (n=60) | Группа сравнения-1 (n=60) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| и-АПФ, n (%)                            | 22 (36,7)                 | 27 (45)                   |
| БРА, n (%)                              | 24 (40)                   | 21 (35)                   |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)             | 36 (60)                   | 27 (45)                   |
| Антагонисты кальция, n (%)              | 14 (23,3)                 | 12 (20)                   |
| Тиазидные диуретики, n (%)              | 10 (16,7)                 | 8 (13,3)                  |
| АГТ на момент включения в исследование: |                           |                           |
| Отсутствовала                           | 4 (6,7)                   | 7 (11,7)                  |
| Монотерапия                             | 19 (31,7)                 | 20 (33,3)                 |
| Комбинированная АГТ                     | 37 (61,7)                 | 33 (55)                   |

Примечание – и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

На момент включения в исследование 12 (20%) пациентов исследуемой группы получали ривароксабан в дозе 20 мг. Варфарин был назначен в 4 (6,7%) случаях. Аспирин получали 41,7 и 26,7% пациентов в исследуемой группе и группе сравнения-1, соответственно. Постоянную антиаритмическую терапию для профилактики пароксизмов ФП принимали 25 (41,7%) пациентов исследуемой группы: препараты IC класса – 17 пациентов (этализин – 14, пропafenон – 3) и препараты III класса – 8 пациентов (амиодарон – 4, соталол – 4).

Терапию статинами на момент включения в исследование получали 18 пациентов (30%) из исследуемой группы и 10 пациентов (16,7%) из группы сравнения-1. Никто из пациентов в группе сравнения-2 статины не получал.

Определение уровней глюкозы, мочевой кислоты, ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицеридов (ТГ) и креатинина в сыворотке крови проводилось с использованием реагентов «Диасенс» на фотометре автоматизированном РА 2600, согласно инструкциям и адаптационным методикам по применению наборов. Проведение исследований сопровождалось контролем качества в рамках внутрилабораторного контроля качества с использованием контрольной сыворотки фирмы «Serodos». СКФ рассчитывалась

по формуле СКД-ЕРІ (2021 г.). По уровню глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и СКФ группы достоверно не различались (табл. 7).

Выявление ФР включало оценку частоты встречаемости курения, ожирения, в том числе абдоминального, гиперхолестеринемии, гиперурикемии. При анкетировании определялся статус курения. Лица считались курящими если курили в настоящем или имели анамнез курения. ИМТ  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup> соответствовал недостатку массы тела,  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup> – норме,  $25-29,9$  кг/м<sup>2</sup> – избытку массы тела,  $30-34,9$  кг/м<sup>2</sup> – ожирению I ст.,  $35-39,9$  – ожирению II ст., 40 и более – ожирению III степени. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при ОТ  $\geq 88$  см у женщин и  $\geq 102$  см у мужчин. [85]. Гиперхолестеринемия определялась при уровне ОХ более 4,9 ммоль/л и/или при применении гиполипидемической терапии [85]. Гиперурикемией считалось повышение уровня мочевой кислоты  $\geq 360$  мкмоль/л [85].

Данные по частоте встречаемости основных ФР ССЗ представлены в таблице 8. Достоверных различий в группах по статусу курения не получено, однако наблюдается тенденция к более частой встречаемости курения среди пациентов с АГ с ФП и без таковой по сравнению со здоровыми лицами. Группы не различались по отягощенному семейному анамнезу (ИМ или инсульт у близких родственников (ССЗ у матери или родных сестер в возрасте до 65 лет или у отца, родных братьев до 55 лет).

Таблица 8 – Частота встречаемости ФР ССЗ в группах обследованных

| Параметры                 | Исследуемая группа (n=60) |                   | Группа сравнения-1 (n=60) |                   | Группа сравнения-2 (n=20) |                   |
|---------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
|                           | n                         | %                 | n                         | %                 | n                         | %                 |
| Статус курения, %         | 23                        | 38,3              | 20                        | 33,3              | 4                         | 20                |
| Абдоминальное ожирение, % | 47                        | 78,3 <sup>3</sup> | 47                        | 78,3 <sup>3</sup> | 4                         | 20 <sup>1,2</sup> |
| Ожирение, %               | 37                        | 61,7 <sup>3</sup> | 29                        | 48,3 <sup>3</sup> | 0                         | 0 <sup>1,2</sup>  |
| Гиперхолестеринемия, %    | 52                        | 86,7              | 51                        | 85,0              | 12                        | 60                |
| Гиперурикемия, %          | 20                        | 33,3              | 21                        | 35                | 3                         | 15                |

Примечание – <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – при сравнении с исследуемой группой; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – при сравнении с группой сравнения-1; <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  – при сравнении с группой сравнения-2.

Ожирение встречалось достоверно чаще у пациентов с АГ и с/без ФП по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ). В исследуемой группе 4 пациента (6,7%) имели нормальный ИМТ, 19 (31,7%) – избыточную массу тела, 37 (61,7%) – ожирение. У пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП распределение по степени тяжести ожирения было следующим ( $n=37$ ): I степень – 28 (75,7%), II – 6 (16,2%), III – 3 (8,1%). В группе сравнения-1 ожирение было выявлено у 29 пациентов (48,3%), избыточная масса – у 25 (41,7%), нормальный ИМТ – 6 (10%). Распределение по степени тяжести ожирения у пациентов с АГ без ФП было следующим ( $n=29$ ): I степень – 22 (75,9%), II – 6 (20,7%), III – 1 (3,4%). Среди здоровых добровольцев 13 имели нормальный ИМТ, что составило 65%, 7 (35%) – избыточную массу тела. Ожирение в группе сравнения-2 не обнаружено. Абдоминальное ожирение встречалось с одинаковой частотой в исследуемой группе и в группе сравнения-1, а в группе сравнения-2 диагностировалось реже ( $p=0,0001$ ).

Гиперхолестеринемия была самым распространенным ФР во всех группах. Результаты оценки липидного профиля крови представлены в таблице 9. По уровню ОХ, ХС-ЛПНП группы не различались. Уровень ТГ был достоверно ниже в группе сравнения-2 по сравнению с исследуемой группой ( $p=0,03$ ) и группой сравнения-1 ( $p=0,02$ ). Уровень ХС-ЛПВП в крови был ниже ( $p=0,05$ ) у пациентов с АГ и ФП. У пациентов исследуемой группы гипертриглицеридемия диагностирована чаще, чем у пациентов группы сравнения-2 ( $p=0,045$ ).

Таблица 9 – Уровни липидов крови в группах обследованных

| Параметр         | Исследуемая группа (n=60)   | Группа сравнения-1 (n=60)   | Группа сравнения-2 (n=20)     |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| ОХ, ммоль/л      | 5,45 [4,5; 6,1]             | 5,5 [5,0; 6,6]              | 5,3 [4,4; 6,2]                |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 3,5 [2,5; 3,9]              | 3,6 [2,9; 4,2]              | 3,4 [2,7; 4,0]                |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 1,3 [1,1; 1,6] <sup>2</sup> | 1,6 [1,3; 1,8] <sup>1</sup> | 1,3 [1,0; 1,9]                |
| ТГ, ммоль/л      | 1,4 [1,0; 1,9] <sup>3</sup> | 1,5 [1,1; 1,9] <sup>3</sup> | 0,9 [0,7; 1,4] <sup>1,2</sup> |

Примечание – <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – при сравнении с исследуемой группой; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – при сравнении с группой сравнения-1; <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  – при сравнении с группой сравнения-2.

По уровню мочевой кислоты пациенты изучаемых групп достоверно не различались. Гиперурикемия в исследуемой группе и группе сравнения-1 встречалась в 2 раза чаще по сравнению с группой здоровых, однако эти различия – статистически не значимые.

При изучении взаимосвязей между исследуемыми показателями выявлено наличие положительной корреляционной связи между ИМТ и уровнем ТГ ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ), мочевой кислотой и ТГ ( $r=0,27$ ,  $p=0,04$ ), ОХ и ТГ ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ) в исследуемой группе. В группе сравнения-1 выявлена положительная корреляционная связь между ИМТ и ТГ ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ), ОТ и уровнем мочевой кислоты ( $r=0,47$ ,  $p=0,0002$ ), ОТ и ТГ ( $r=0,50$ ,  $p=0,00005$ ), ОБ и ТГ ( $r=0,34$ ,  $p=0,008$ ), соотношением ОТ/ОБ и уровнем мочевой кислоты ( $r=0,43$ ,  $p=0,0007$ ), уровнем мочевой кислоты и ТГ ( $r=0,26$ ,  $p=0,04$ ) и отрицательная корреляционная связь между ОТ и ХС-ЛПВП ( $r=-0,29$ ,  $p=0,02$ ). У пациентов исследуемой группы с абдоминальным ожирением обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и ХС-ЛПВП ( $r=-0,39$ ,  $p=0,006$ ). Схожие результаты по взаимосвязи между аналогичными параметрами получены в группе сравнения-2 ( $r=-0,37$ ,  $p=0,01$ ). Установленные взаимосвязи у пациентов с АГ свидетельствуют о том, что показатели липидного (ТГ) и пуринового (мочевая кислота) обмена прямо, а ХС-ЛПВП – обратно корреляционно взаимосвязаны с ожирением (ИМТ, ОТ, ОБ). Это позволяет предположить, что коррекция одного ФР может привести к ослаблению действия другого.

## Глава 3

# УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ 1 И ЕГО СВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

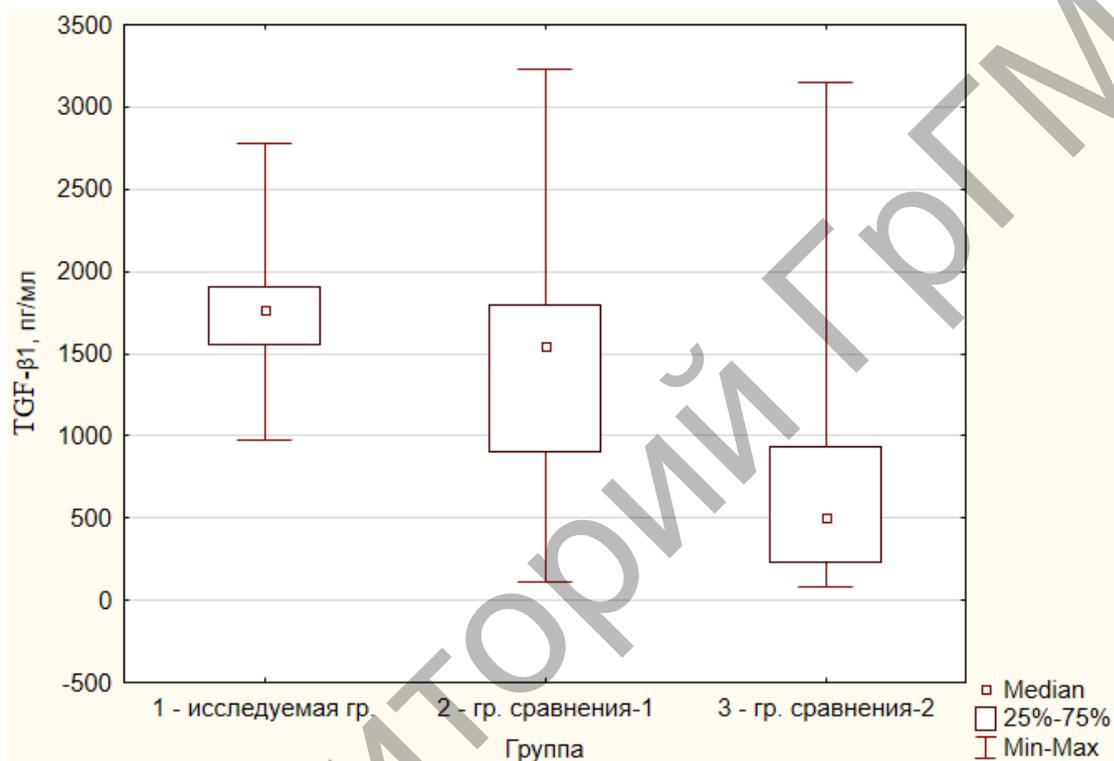
### 3.1 Уровень трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 у пациентов изучаемых групп

Метод определения TGF- $\beta$ 1 основан на твердофазном «сэндвич»- варианте иммуноферментного анализа (ИФА). Количественное определение уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови проводилось с помощью набора для ИФА Human TGF- $\beta$ 1 ELISA Kit Cat. № EH0287. В начале анализа подготавливали серию разведений стандартов заданной концентрации для построения калибровочной кривой. Затем проводили подготовку образцов сыворотки крови. При этом образцы крови разводили с помощью буфера для разведения образцов 1:1 в дополнительном планшете.

Планшет с иммобилизованными антителами к TGF- $\beta$ 1 промывали на микропланшетном промывателе Columbus Pro TECAN, после чего в лунки вносили 100 мкл подготовленных стандартов и 100 мкл обработанных образцов. Далее следовала стадия инкубации 90 минут при 37 °С на термошейкере BIOSAN. Затем после очередной промывки в лунки планшета добавляли 100 мкл рабочего раствора биотин-антител, после чего планшет помещали в термошейкер на инкубацию 60 минут при 37 °С. Далее после очередной промывки вносили в лунки планшета 100 мкл рабочего раствора HRP-стрептавидин-конъюгата. Следующая стадия инкубации – 30 минут при 37 °С с последующей промывкой. Затем вносили 90 мкл раствора тетраметилбензидина, после чего при инкубации (10-20 минут при 37 °С) развивалось синее окрашивание. Цветная реакция останавливалась при внесении 50 мкл стоп-раствора. Раствор окрашивался в желтый цвет. Интенсивность окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образцах TGF- $\beta$ 1.

Количественное определение уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови с построением калибровочной кривой проводилось на ИФА анализаторе Sunrise TECAN. Затем обрабатывались полученные данные, выводились средние показатели TGF- $\beta$ 1.

Уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови в исследуемой группе, группах сравнения-1 и сравнения-2 составил 1762,3 [1556,0; 1906,8], 1541,3 [900,8; 1800,0] и 504,3 [231,7; 933,0] пг/мл, соответственно (рис. 1).



**Рисунок 1 – Сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1 в изучаемых группах**

У пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1 была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с АГ без ФП ( $p=0,003$ ) и у здоровых добровольцев ( $p=0,0000$ ). Содержание TGF- $\beta$ 1 в группе сравнения-1 также было выше, чем в группе сравнения-2 ( $p=0,003$ ).

По данным ROC-анализа и бинарной логистической регрессии, уровень TGF- $\beta$ 1 более 1643,47 пг/мл статистически значимо повышал вероятность выявления ФП у пациентов с АГ (чувствительность 68,3%, специфичность 55,0%). Значение площади под кривой ROC составило 0,679 (95% ДИ 0,583-0,775).

При повышении сывороточной концентрации TGF- $\beta$ 1 более 1643,47 пг/мл у пациентов с АГ риск ФП был в 2,4 раза выше, чем у пациентов с АГ и более низким уровнем маркера (ОШ=2,44, 95% ДИ 1,17-5,12).

### **3.2 Взаимосвязь уровня трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 с эхокардиографическими показателями и клиническим течением фибрилляции предсердий**

Эхо-КГ выполнялось трансторакально ультразвуковым аппаратом высокого класса на аппарате GE Vivid 7 Pro (США); фазированным секторным датчиком с частотой 2-4 мГц. Исследование выполнялось в стандартных эхокардиографических позициях: парастернальная длинная ось ЛЖ, парастернальная короткая ось аортального клапана, парастернальная короткая ось ЛЖ на уровне митрального клапана и на уровне папиллярных мышц, апикальная четырехкамерная позиция, апикальная пятикамерная позиция, апикальная двухкамерная позиция, апикальная трехкамерная позиция (длинная ось ЛЖ) и цветного доплеровского картирования. Трансторакальное эхокардиографическое исследование включало: М-модальное и двухмерное исследование, цветное, импульсно-волновое и непрерывно-волновое доплеровское исследование кровотоков через митральный, аортальный, трикуспидальный клапаны и клапан легочной артерии. Основные оцениваемые показатели: толщина стенок, ММЛЖ, размеры ЛЖ, ФВ ЛЖ, размеры правого желудочка, легочной артерии, ЛП (ПЗР ЛП, объем ЛП), правого предсердия, состояние клапанного аппарата и наличие регургитации, определение систолического давления в легочной артерии, оценка диастолической дисфункции ЛЖ по данным импульсно-волнового и тканевого доплера.

В таблице 10 представлены данные Эхо-КГ пациентов исследуемых групп. Диаметр восходящей аорты имел наименьшее значение у здоровых добровольцев и достоверно отличался от такового в исследуемой группе и в группе сравнения-1.

Объем ЛП индексировался к ППТ и росту во второй степени. Дилатация ЛП определялась при объеме ЛП/рост<sup>2</sup> >18,5 мл/м<sup>2</sup> у мужчин и >16,5 мл/м<sup>2</sup> у женщин [86]. Нормальное значение объем ЛП/ППТ составляет 34 мл/м<sup>2</sup> и менее для обоих полов [87].

Размеры ЛП были достоверно больше у пациентов исследуемой группы. Увеличение объема ЛП/ППТ определялось у 22 пациентов исследуемой группы (36,7%), в то время как у пациентов группы сравнения-1 в два раза реже – 11 человек (18,3%) ( $p < 0,05$ ). Увеличение размеров камеры ЛП по индексу объем ЛП/рост<sup>2</sup> выявлено у 57 пациентов исследуемой группы (95%) и у 45 пациентов группы сравнения-1 (75%) ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов группы сравнения-2 параметры ЛП не выходили за пределы нормы. Более выраженные признаки ремоделирования ЛП в исследуемой группе подтверждают тот факт, что дилатация камеры способствует возникновению и поддержанию ФП.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика групп по данным эхокардиографии

| Параметр                                       | Исследуемая группа (n=60)              | Группа сравнения-1 (n=60)           | Группа сравнения-2 (n=20)           |
|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Аорта восх., мм                                | 36,0<br>[33,0; 39,0] <sup>3</sup>      | 35,0<br>[33,0; 37,0] <sup>3</sup>   | 32,5<br>[31,0; 35,0] <sup>1,2</sup> |
| ПЗР ЛП, мм                                     | 39,5<br>[36,5; 41,0] <sup>2,3</sup>    | 37,0<br>[35,5; 40,0] <sup>1</sup>   | 36,0<br>[33,8; 38,0] <sup>1</sup>   |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>                | 33,0 [29,0; 36,0] <sup>2,3</sup>       | 29,5<br>[25,5; 31,5] <sup>1</sup>   | 25,5<br>[23,5; 29,0] <sup>1</sup>   |
| Объем ЛП/рост <sup>2</sup> , мл/м <sup>2</sup> | 22,1<br>[19,7; 25,8] <sup>2,3</sup>    | 20,4<br>[18,1; 22,7] <sup>1,3</sup> | 16,3<br>[14,2; 18,1] <sup>1,2</sup> |
| КДР, мм  | 51,8<br>[48,5; 54,6] <sup>2,3</sup>    | 48,0<br>[45,0; 51,5] <sup>1</sup>   | 47,0<br>[44,5; 49,0] <sup>1</sup>   |
| КДР ЛЖ/рост, см/м                              | 3,0 [2,9; 3,1] <sup>2,3</sup>          | 2,9 [2,7; 3,0] <sup>1</sup>         | 2,7 [2,6; 2,8] <sup>1</sup>         |
| КСР, мм  | 32,0<br>[30,0; 34,3] <sup>2,3</sup>    | 30,0<br>[28,0; 33,0] <sup>1</sup>   | 28,5<br>[27,0; 32,0] <sup>1</sup>   |
| КДО, мл  | 126,0<br>[107,0; 142,0] <sup>2,3</sup> | 109,0<br>[92,0; 126,5] <sup>1</sup> | 103,5<br>[90,0; 114,5] <sup>1</sup> |
| КДО/ППТ, мл/ м <sup>2</sup>                    | 62,3<br>[54,9; 69,9] <sup>2</sup>      | 54,8<br>[47,4; 63,6] <sup>1</sup>   | 54,0<br>[49,4; 63,2]                |
| КСО, мл  | 41,0<br>[34,5; 49,5] <sup>2,3</sup>    | 34,0<br>[29,0; 42,5] <sup>1</sup>   | 31,0<br>[27,0; 39,0] <sup>1</sup>   |
| КСО/ППТ, мл/ м <sup>2</sup>                    | 20,5<br>[17,1; 24,3] <sup>2,3</sup>    | 17,8<br>[15,0; 21,0] <sup>1</sup>   | 17,0<br>[15,2; 20,0] <sup>1</sup>   |

Продолжение таблицы 10

| Параметр                                      | Исследуемая группа (n=60)            | Группа сравнения-1 (n=60)            | Группа сравнения-2 (n=20)           |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| УО, мл  | 86,0<br>[70,0; 97,0] <sup>2,3</sup>  | 74,0<br>[64,5; 85,5] <sup>1</sup>    | 71,5<br>[62,0; 77,0] <sup>1</sup>   |
| ФВ, %   | 66,0 [64,0; 71,0]                    | 67,5 [64,0; 71,0]                    | 68,0 [66,0; 72,0]                   |
| ТМЖП, диаст., мм                              | 12,0<br>[10,0; 14,0] <sup>3</sup>    | 13,0<br>[11,0; 14,0] <sup>3</sup>    | 10,0<br>[9,0; 11,3] <sup>1,2</sup>  |
| ТМЖП, сист., мм                               | 17,0<br>[16,0; 18,0] <sup>3</sup>    | 16,0<br>[15,0; 18,0] <sup>3</sup>    | 14,5<br>[13,0; 15,0] <sup>1,2</sup> |
| ТЗС ЛЖ, диаст., мм                            | 11,0<br>[10,0; 12,3] <sup>3</sup>    | 11,0<br>[10,0; 12,0] <sup>3</sup>    | 9,0<br>[8,3; 10,0] <sup>1,2</sup>   |
| ТЗС ЛЖ, сист., мм                             | 17,0<br>[15,0; 19,0] <sup>3</sup>    | 16,0<br>[15,5; 17,8] <sup>3</sup>    | 14,0<br>[14,0; 16,0] <sup>1,2</sup> |
| ММЛЖ, г                                       | 232,0<br>[196,0; 276,5] <sup>3</sup> | 217,0<br>[184,5; 250,5] <sup>3</sup> | 157,5 [139,5; 187,0] <sup>1,2</sup> |
| ММЛЖ/ППТ, г/м <sup>2</sup>                    | 110,6<br>[95,7; 132,5] <sup>3</sup>  | 108,0<br>[98,8; 125,0] <sup>3</sup>  | 84,5<br>[81,5; 92,5] <sup>1,2</sup> |
| ММЛЖ/рост <sup>2,7</sup> , г/м <sup>2,7</sup> | 53,9<br>[47,6; 67,0] <sup>3</sup>    | 53,9<br>[47,8; 64,4] <sup>3</sup>    | 37,9<br>[34,8; 42,2] <sup>1,2</sup> |
| ОТС   | 0,44<br>[0,39; 0,49] <sup>2</sup>    | 0,47<br>[0,43; 0,52] <sup>1,3</sup>  | 0,38<br>[0,34; 0,45] <sup>2</sup>   |
| Пик E, м/с                                    | 0,7 [0,6; 0,8]                       | 0,7 [0,5; 0,8]                       | 0,7 [0,6; 0,8]                      |
| Пик A, м/с                                    | 0,7 [0,6; 0,8] <sup>2</sup>          | 0,8 [0,7; 0,9] <sup>1,3</sup>        | 0,7 [0,6; 0,7] <sup>2</sup>         |
| E/A   | 1,0 [0,8; 1,2] <sup>2</sup>          | 0,9 [0,7; 1,0] <sup>1,3</sup>        | 1,1 [0,9; 1,3] <sup>2</sup>         |
| e' <sub>lat</sub> , см/с                      | 10,0 [7,9; 11,0]                     | 9,0 [7,0; 10,7] <sup>3</sup>         | 11,0 [10,0; 12,0] <sup>2</sup>      |
| E/e' <sub>lat</sub>                           | 7,4 [6,4; 8,4] <sup>3</sup>          | 7,5 [6,9; 8,8] <sup>3</sup>          | 6,5 [5,8; 7,0] <sup>1,2</sup>       |

Примечание – <sup>1</sup> – p<0,05 – при сравнении с исследуемой группой; <sup>2</sup> – p<0,05 – при сравнении с группой сравнения-1; <sup>3</sup> – p<0,05 – при сравнении с группой сравнения-2.

Параметры ЛЖ (конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО)) у пациентов исследуемой группы были достоверно выше, чем в группах сравнения-1 и сравнения-2. КДР ЛЖ индексировался к росту.

Нормальное значение КДР ЛЖ/рост определялось при 3,4 см/м и менее у мужчин, 3,3 см/м и менее – у женщин [86]. Индекс КДР/рост был достоверно больше в исследуемой группе по сравнению с группами сравнения-1 и сравнения-2 ( $p=0,008$  и  $p=0,0000$ , соответственно). Данная тенденция сохранялась при индексации КДО и КСО к ППТ. Индексы КДО/ППТ и КСО/ППТ также достоверно больше у пациентов с АГ и ФП по сравнению с гипертониками без ФП ( $p=0,008$  и  $p=0,03$ , соответственно). При этом в группе сравнения-1 данные показатели достоверно не отличались от таковых в группе сравнения-2.

ММЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux (1):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 [(ТМЖПд + КДР + ТЗСд)^3 - КДР^3] - 13,6, \quad (1)$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ;

ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

ММЛЖ индексировалась к ППТ и росту в степени 2,7. ММЛЖ/ППТ расценивался как нормальный при его значениях менее  $115 \text{ г/м}^2$  для мужчин и менее  $95 \text{ г/м}^2$  для женщин [86]. ГЛЖ определялась при ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> у мужчин более  $50 \text{ г/м}^{2,7}$  и у женщин более  $47 \text{ г/м}^{2,7}$  [86].

Пациенты исследуемой группы и группы сравнения-1 были сопоставимы по ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ, индексу ММЛЖ/ППТ, индексу ММЛЖ/росту<sup>2,7</sup>. По индексу ММЛЖ/ППТ в исследуемой группе ГЛЖ встречалась в 55% случаев, а в группе сравнения-1 – 61,7%. По индексу ММЛЖ/росту<sup>2,7</sup> доля лиц с ГЛЖ увеличилась до 68,3 и 75%, соответственно. У здоровых добровольцев ММЛЖ/ППТ и ММЛЖ/росту<sup>2,7</sup> не выходили за пределы нормальных значений.

Рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ по формуле (2):

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДР}, \quad (2)$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу;

КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ.

За норму ОТС ЛЖ принимали значения  $\leq 0,42$ .

С помощью ЭхоКГ архитектуру ЛЖ разделяли на четыре геометрические модели, используя показатели ИММЛЖ и ОТС ЛЖ: концентрическая гипертрофия – увеличение ИММЛЖ и увеличение ОТС; эксцентрическая гипертрофия – увеличение ИММЛЖ и нормальная ОТС; концентрическое ремоделирование – нормальный ИММЛЖ и увеличенная ОТС; нормальная геометрия – нормальный ИММЛЖ и нормальная ОТС [86].

В исследуемой группе нормальная геометрия ЛЖ определялась у 19 (31,7%) пациентов, у 8 (13,3%) было концентрическое ремоделирование, у 24 (40%) – концентрическая гипертрофия, у 9 (15%) – эксцентрическая гипертрофия. В группе сравнения-1 нормальную геометрию имели 6 (10%) пациентов, концентрическое ремоделирование – 17 (28,3%), концентрическую гипертрофию – 29 (48,3%), эксцентрическую гипертрофию – 8 (13,3%) (рис. 2).



**Рисунок 2 – Типы геометрии ЛЖ у пациентов с АГ с ФП и без таковой**

Таким образом, нормальная геометрия встречалась достоверно чаще у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой сравнения-1 ( $p < 0,05$ ), а концентрическое ремоделирование – чаще у пациентов группы сравнения-1 ( $p < 0,05$ ), что может быть

обусловлено лучшим контролем АД у пациентов с АГ и ФП (рис. 2). В группе сравнения-2 нормальная геометрия ЛЖ определялась у 13 (65,0%) обследованных, а концентрическое ремоделирование – у 7 (35%).

Показатели ДД ЛЖ изучались с помощью импульсно-волнового доплера по скорости трансмитрального диастолического потока крови. Регистрировали следующие показатели: максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (диастолу предсердий) ( $E$ , м/с), максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения (систола предсердий) ( $A$ , м/с), максимальную скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу ( $e'_{lat}$ , см/с). Рассчитывали соотношение  $E/A$  и  $E/e'_{lat}$ .

Выявлены достоверные различия между здоровыми добровольцами, пациентами исследуемой группы и группы сравнения-1 по соотношению скорости пика  $E$  трансмитрального диастолического потока к скорости движения латеральной части митрального кольца ( $e'_{lat}$ ), что свидетельствует о более выраженном нарушении процессов расслабления ЛЖ при АГ. Отношение  $E/A$  значимо снижалось в группе сравнения-1 по сравнению с исследуемой группой и группой сравнения-2 ( $p=0,03$ ,  $p=0,005$ ).

С целью оценки взаимосвязей между содержанием TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови и эхокардиографическими параметрами проведен корреляционный анализ Спирмена. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем маркера и размерами ЛП. В исследуемой группе обнаружена одинаковой силы корреляционная связь между сывороточной концентрацией TGF- $\beta$ 1 и объемом ЛП, индексированным как к ППТ, так и росту в степени 2 ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ). Более слабая корреляционная связь обнаружена между TGF- $\beta$ 1 и ПЗР ЛП ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ). Схожие результаты получены в группе сравнения-1: положительная корреляционная связь выявлена между сывороточной концентрацией TGF- $\beta$ 1 и объемом ЛП/ППТ ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ), объемом ЛП/рост<sup>2</sup> ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ).

В исследуемой группе обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем маркера и размерами ЛЖ: КДР ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ), КДО ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ). При индексации

указанных параметров взаимосвязь сохранялась только для КДО/ППТ ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ). Установлена также положительная корреляционная связь для ФВ ( $r=0,29$ ,  $p=0,02$ ) и УО ( $r=0,45$ ,  $p=0,0003$ ). Положительная корреляционная связь выявлена между сывороточной концентрацией TGF- $\beta$ 1 и ММЛЖ ( $r=0,33$ ,  $p=0,01$ ), однако она утрачивалась при индексации ММЛЖ как к ППТ, так и к росту в степени 2,7. В группах сравнения-1 и 2 взаимосвязи между уровнем маркера и параметрами, отражающими размеры и функцию ЛЖ, не установлено, что может быть связано с менее выраженным структурным ремоделированием сердца в указанных группах.

У пациентов исследуемой группы выявлены положительные корреляции между сывороточной концентрацией TGF- $\beta$ 1 и клиническим течением аритмии: с частотой пароксизмов аритмии ( $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ) и длительностью анамнеза ФП ( $r=0,32$ ,  $p=0,01$ ).

Достоверных корреляционных взаимосвязей между размерами ЛП и длительностью анамнеза аритмии не обнаружено. Была найдена положительная корреляционная связь между объемом ЛП/ППТ и частотой пароксизмов ( $r=0,26$ ,  $p=0,04$ ), в то время как для ПЗР ЛП она не выявлена.

## Глава 4

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА G/C (+915) TGFB1 У ПАЦИЕНТОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГРУПП

#### 4.1 Общая характеристика распределения частот генотипов и аллелей гена TGFB1 G/C (+915) в изучаемых группах

Лицам, включенным в исследование, выполнен молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов гена TGF- $\beta$ 1 (TGFB1) – определение олигонуклеотидного полиморфизма G/C (+915).

Экстракция геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводилась из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с этилендиаминуксусной кислотой и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции, производства ООО «Синтол», РФ «М-сорб».

Генотипирование олигонуклеотидных SNP-полиморфизмов выполнялось методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле в соответствии с протоколами реакции фирмы производителя НПК «Литех», РФ.

При анализе полиморфизмов гена TGFB1 G/C (+915) методом горизонтального электрофореза с образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Из компонентов комплекта готовятся амплификационные смеси реагентов из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси и 0,2 мкл Taq-полимеразы (вносится в последнюю очередь, перед внесением смесь рекомендуется перемешать). Готовятся 2 амплификационные смеси: с реакционной смесью аллель 1 и с реакционной смесью аллель 2. При приготовлении рабочей амплификационной смеси необходимо все компоненты добавлять отдельными наконечниками с аэрозольными фильтрами. Такие же наконечники необходимо использовать и для внесения в пробирки препарата ДНК. После добавления Taq-полимеразы, которое производится

в последнюю очередь, необходимо тщательно перемешивать смесь вортексированием. Добавить по 20 мкл соответствующей рабочей амплификационной смеси во все соответствующие пробирки, подготовленные для амплификации. Затем во все пробирки добавить по 1 капле (около 25 мкл) минерального масла. После этого вносится по 5 мкл образца из обработанной анализируемой пробы в пробирку с амплификационной смесью аллель 1 и в пробирку с амплификационной смесью аллель 2 под слой масла. В качестве отрицательного контрольного образца вносится разбавитель в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси. Пробирки закрываются и центрифугируются в течение 3-5 секунд при 1500-3000 об/мин при комнатной температуре на микроцентрифуге-вортексе. После этого пробирки переносятся в прогретый до температуры +94 °С программируемый термостат, где проводится амплификация по стандартной программе (табл. 11).

Таблица 11 – Стандартная программа амплификации

| Т, °С | Время   | Количество циклов |
|-------|---------|-------------------|
| 94    | Pause   |                   |
| 93    | 1 мин   | 1                 |
| 93    | 10 сек  | 35                |
| 64    | 10 сек  |                   |
| 72    | 20 сек  |                   |
| 72    | 1 мин   | 1                 |
| 10    | Storage |                   |

Разделение продуктов амплификации проводится в 3% агарозном геле, приготовленном на ТАЕ буфере методом горизонтального электрофореза. Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя вносится 1% раствор бромистого этидия из расчета 5 мкл на 50 мл расплавленного геля, который встраивается в двухцепочечные цепи ДНК и флуоресцирует при ультрафиолетовом облучении. Фрагменты анализируемой ДНК проявляются в виде светящихся оранжево-красных полос под ультрафиолетовым излучением с длиной волны 310 нм.

Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически

прибором SpectroStar Nano, BMG LABTECH, (Германия) при длине волны 260 нм.

Распределение частот генотипов и аллелей изучаемого гена TGFB1 G/C (+915) соответствовало равновесию Харди – Вайнберга во всех группах ( $p > 0,05$ ) и представлено в таблице 12. Было показано, что частота генотипа CC выше у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами (28,3 и 5%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Аллель С встречался статистически значимо чаще у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой сравнения-2 (52,5 и 30%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей гена G/C (+915) TGFB1 между исследуемой группой и группой сравнения-1 не обнаружено. Следует отметить, что генотип CC встречался в 4,3 раза чаще у пациентов с АГ без ФП по сравнению со здоровыми добровольцами, однако эти различия не достигли статистически значимого уровня (21,7% против 5%,  $p > 0,05$ ).

Таблица 12 – Распределение генотипов и аллелей гена TGFB1 G/C (+915) у пациентов изучаемых групп

| Генетический вариант | Исследуемая группа (n=60) |      | Группа сравнения-1 (n=60) |      | Группа сравнения-2 (n=20) |      |
|----------------------|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|
|                      | n                         | %    | n                         | %    | n                         | %    |
| Генотип GG           | 14                        | 23,3 | 20                        | 33,3 | 9                         | 45,0 |
| Генотип GC           | 29                        | 48,3 | 27                        | 45,0 | 10                        | 50,0 |
| Генотип CC           | 17*                       | 28,3 | 13                        | 21,7 | 1                         | 5,0  |
| Аллель G             | 57                        | 47,5 | 67                        | 55,8 | 28                        | 70,0 |
| Аллель С             | 63*                       | 52,5 | 53                        | 44,2 | 12                        | 30,0 |

Примечание – \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) частот генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения-2.

Выполнен анализ распространенности моделей наследования гена TGFB1 G/C (+915) в исследуемой группе, группе сравнения-1 и группе сравнения-2. Результаты представлены в таблице 13. Установлено, что в исследуемой группе чаще встречается носительство генотипа CC по сравнению с группой сравнения-2 (кодоминантная модель наследования,  $\chi^2=4,68$ ,  $p=0,03$ ).

Таблица 13 – Сравнительный анализ моделей наследования гена G/C (+915) TGFB1 у пациентов изучаемых групп

| Модель наследования  | Генотип | Исследуемая группа, n (%) | Группа сравнения-1, n (%) | Группа сравнения-2, n (%) | p       |
|----------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| Кодоминантная модель | CC      | 17 (28,3)                 | 13 (21,7)                 | 1 (5,0)                   | p=0,043 |
|                      | GC      | 29 (48,3)                 | 27 (45)                   | 10 (50,0)                 | ≥0,05   |
|                      | GG      | 14 (23,3)                 | 20 (33,3)                 | 9 (45,0)                  | ≥0,05   |
| Доминантная модель   | CC      | 17 (28,3)                 | 13 (21,7)                 | 1 (5,0)                   | ≥0,05   |
|                      | GC, GG  | 43 (71,7)                 | 47 (78,3)                 | 19 (95,0)                 |         |
| Рецессивная модель   | CC, GC  | 46 (76,7)                 | 40 (66,7)                 | 11 (55,0)                 | ≥0,05   |
|                      | GG      | 14 (23,3)                 | 20 (33,3)                 | 9 (45,0)                  |         |
| Сверхдоминантная     | GG, CC  | 31 (51,7)                 | 33 (55,0)                 | 10 (50,0)                 | ≥0,05   |
|                      | GC      | 29 (48,3)                 | 27 (45)                   | 10 (50,0)                 |         |

#### 4.2 Взаимосвязь G/C (+915) полиморфизма TGFB1 гена с уровнем трансформирующего фактора роста-β1 в сыворотке крови и риском развития фибрилляции предсердий

На следующем этапе исследования нами сопоставлена сывороточная концентрация TGF-β1 с разными генотипами и аллелями в изучаемых группах (табл. 14). Однако статистически значимых различий не получено ни в одной из групп.

Таблица 14 – Сывороточная концентрация TGF-β1 при разных генотипах гена TGFB1 G/C (+915) в изучаемых группах

| Генотипы и аллели | Исследуемая группа         | Группа сравнения-1         | Группа сравнения-2      |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Генотип GG        | 1701,7<br>[1411,9; 1908,0] | 1316,3<br>[903,7; 1710,9]  | 556,1<br>[377,0; 904,5] |
| Генотип GC        | 1775,7<br>[1559,2; 1905,6] | 1756,3<br>[483,7; 1813,3]  | 408,0<br>[224,4; 961,5] |
| Генотип CC        | 1764,6<br>[1648,7; 1903,4] | 1438,0<br>[1196,3; 1797,7] | 220,7<br>[220,7; 220,7] |
| Аллель G          | 1760,0<br>[1536,4; 1908,0] | 1565,7<br>[854,3; 1802,3]  | 520,0<br>[239,1; 961,5] |
| Аллель C          | 1766,9<br>[1567,8; 1905,6] | 1740,7<br>[900,8; 1807,8]  | 296,1<br>[220,7; 961,5] |

Полученные результаты могут быть связаны с влиянием медикаментозной терапии. Результаты исследования, выполненного И. В. Сергиенко и соавт., показали, что прием розувастатина у пациентов с ИБС уже через 3 месяца приводил к статистически значимому снижению уровня TGF- $\beta$ 1 вне зависимости от дозы препарата [88]. В ряде исследований показано влияние блокаторов РААС на сывороточную концентрацию TGF- $\beta$ 1. В исследовании, выполненном Л. А. Князевой и соавт., установлено, что у пациентов с метаболическим синдромом и АГ на фоне терапии телмисартаном в дозе 80 мг/сутки в течение 6 месяцев было значимое снижение уровня TGF- $\beta$ 1, которое составило  $20,5 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) [89]. В исследовании, выполненном Z. L. Wu et al., у пожилых пациентов с АГ и ГЛЖ после терапии лозартаном в течение 6 месяцев отмечалось значимое снижение уровня TGF- $\beta$ 1 ( $p < 0,01$ ) [72].

ОШ развития ФП у пациентов с АГ и аллелем С гена TGFB1 G/C (+915) составило 2,6 (95% ДИ: 1,5-4,4) по сравнению со здоровыми добровольцами. В то время как носительство генотипа СС повышало шанс развития ФП в 7,5 раза (95% ДИ: 2,3-33,7) по сравнению со здоровыми добровольцами.

#### 4.3 Взаимосвязь G/C (+915) полиморфизма TGFB1 гена со структурно-функциональным ремоделированием сердца

Пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от генотипа (СС против GG и GC) гена TGFB1 G/C (+915). Общая характеристика подгрупп исследуемой группы представлена в таблице 15. Анализ данных показал, что группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, ЧСС ( $p > 0,05$ ).

Таблица 15 – Общая характеристика исследуемой группы в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915)

| Параметр             | Генотип СС<br>(n=17) | Генотипы GG и GC<br>(n=43) | p     |
|----------------------|----------------------|----------------------------|-------|
| Возраст, лет         | 61,0 [60,0; 63,0]    | 60,0 [56,0; 62,0]          | >0,05 |
| Женский пол, n (%)   | 7 (41,2)             | 24 (55,8)                  | >0,05 |
| Длительность АГ, лет | 19,0 [10,0; 22,0]    | 15,0 [12,0; 23,0]          | >0,05 |

Продолжение таблицы 15

| Параметр               | Генотип СС<br>(n=17)    | Генотипы GG и GC<br>(n=43) | p     |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|-------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 30,9 [25,5; 34,1]       | 30,7 [28,1; 34,0]          | >0,05 |
| ОТ, см                 | 108,0<br>[102,0; 110,0] | 105,0<br>[99,0; 113,0]     | >0,05 |
| ОБ, см                 | 117,0<br>[112,0; 120,0] | 112,0<br>[108,0; 121,0]    | >0,05 |
| ОТ/ОБ                  | 0,91 [0,9; 0,96]        | 0,92 [0,87; 0,96]          | >0,05 |
| САД, мм рт. ст.        | 136,0<br>[132,0; 140,0] | 130,0<br>[120,0; 140,0]    | >0,05 |
| ДАД, мм рт. ст.        | 86 [82,0; 90,0]         | 82,0 [80,0; 90,0]          | >0,05 |
| ЧСС, уд/мин            | 70 [62; 76]             | 68,0 [62,0; 72,0]          | >0,05 |

Результаты ЭхоКГ у пациентов исследуемой группы в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915) представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Эхокардиографические показатели в исследуемой группе в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915)

| Параметр                                       | Генотип СС<br>(n=17) | Генотип GG и GC<br>(n=43) | p     |
|--|----------------------|---------------------------|-------|
| Аорта восх., мм                                | 36,0 [33,0; 39,0]    | 35,5 [34,0; 39,0]         | >0,05 |
| ПЗР ЛП, мм                                     | 40,0 [39,0; 41,0]    | 39,0 [36,0; 41,0]         | >0,05 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>                | 33,0 [29,0; 36,0]    | 33,0 [28,0; 36,0]         | >0,05 |
| Объем ЛП/рост <sup>2</sup> , мл/м <sup>2</sup> | 22,8 [19,5; 25,5]    | 22,0 [19,8; 26,2]         | >0,05 |
| e' <sub>lat</sub> , см/сек                     | 7,9 [7,0; 10,0]      | 10,0 [9,0; 11,0]          | 0,03  |
| E/e' <sub>lat</sub>                            | 7,5 [6,9; 8,5]       | 7,4 [6,4; 8,1]            | >0,05 |
| КДР, мм  | 53,0 [45,7; 56,3]    | 51,0 [49,0; 54,0]         | >0,05 |
| КСР, мм  | 32,7 [27,5; 34,0]    | 32,0 [30,0; 35,0]         | >0,05 |
| КДО, мл  | 128,0 [97,0; 153,0]  | 124,0 [114,0; 141,0]      | >0,05 |
| КСО, мл  | 41,0 [28,0; 49,0]    | 41,0 [35,0; 51,0]         | >0,05 |
| УО, мл   | 83,0 [62,0; 100,0]   | 87,0 [71,0; 96,0]         | >0,05 |

Продолжение таблицы 16

| Параметр                  | Генотип СС<br>(n=17) | Генотип GG и GC<br>(n=43) | p      |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|--------|
| ФВ, %                     | 69,5 [65,0; 72,0]    | 66,0 [64,0; 71,0]         | >0,05  |
| ТМЖП, диаст., мм          | 14,0 [11,0; 14,0]    | 11,5 [10,0; 13,0]         | 0,02   |
| ТМЖП, сист., мм           | 16,0 [16,0; 19,0]    | 17,0 [15,0; 18,0]         | >0,05  |
| ТЗС ЛЖ, диаст., мм        | 13,0 [11,0; 14,0]    | 11,0 [10,0; 12,0]         | 0,0006 |
| ТЗС ЛЖ, сист., мм         | 16,0 [16,0; 17,0]    | 18,0 [15,0; 19,0]         | >0,05  |
| ММЛЖ, г                   | 271,0 [229,0; 306,0] | 221,0 [178,0; 261,0]      | 0,004  |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>   | 129,0 [109,0; 140,0] | 110,0 [93,0; 126,0]       | 0,02   |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2,7</sup> | 63,8 [48,9; 71,1]    | 53,7 [47,5; 61,9]         | >0,05  |
| ОТС                       | 0,5 [0,45; 0,56]     | 0,42 [0,38; 0,45]         | 0,0007 |
| Пик E, м/с                | 0,59 [0,55; 0,68]    | 0,71 [0,61; 0,82]         | 0,01   |
| Пик A, м/с                | 0,7 [0,64; 0,78]     | 0,71 [0,6; 0,81]          | >0,05  |
| E/A                       | 0,66 [0,76; 1,18]    | 1,0 [0,8; 1,1]            | >0,05  |

У носителей генотипа СС гена TGFB1 G/C (+915) ТМЖП и ТЗС ЛЖ была статистически значимо выше по сравнению с носителями GG и GC генотипов. Как следствие, за счет разницы в толщине стенок у носителей СС генотипа ММЛЖ и ММЛЖ/ППТ также имела значимо большие размеры. Выявлены различия в частоте встречаемости генотипа GG между пациентами с ГЛЖ и нормальным ИММЛЖ ( $\chi^2=3,855$ ,  $p=0,05$ ), в то время как частота встречаемости аллеля G значимо не различалась (40,9% против 55,6%;  $\chi^2=2,0$ ,  $p=0,16$ ). Скорость E трансмитрального диастолического потока и скорость движения латеральной части митрального кольца ( $e'_{lat}$ ) у носителей генотипа СС была достоверно ниже, чем у носителей генотипов GG и GC. Это свидетельствует о более выраженном нарушении диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП при носительстве генотипа СС.

Учитывая различия по ММЛЖ/ППТ и ОТС у пациентов исследуемой группы в зависимости от генотипа, оценены типы ремоделирования ЛЖ. Результаты представлены в таблице 17. Нормальная геометрия у носителей генотипа СС встречалась в 2,1 раза реже по сравнению с носителями генотипов GG и GC.

Концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ встречались в 2,5 и 1,8 раза, соответственно, чаще по сравнению с носителями генотипов GG и GC. Однако полученные различия были статистически не значимы. Эксцентрическая ГЛЖ не определена ни у кого из пациентов с генотипом CC, в то время как у носителей генотипов GG и GC она встречалась в 20,9% случаев, что было статистически значимо.

Таблица 17 – Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемой группы в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915)

| Тип ремоделирования             | Генотип CC (n=17) | Генотипы GG и GC (n=43) | p      |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Нормальная геометрия            | 3 (17,7%)         | 16 (37,2%)              | >0,05  |
| Концентрическое ремоделирование | 4 (23,5%)         | 4 (9,3%)                | >0,05  |
| Концентрическая ГЛЖ             | 10 (58,8%)        | 14 (32,6%)              | >0,05  |
| Эксцентрическая ГЛЖ             | -                 | 9 (20,9%)               | 0,0497 |

Пациенты группы сравнения-1 были разделены на 2 подгруппы в зависимости от генотипа (CC против GG и GC). Общая характеристика подгрупп группы сравнения-1 представлена в таблице 18. Анализ данных показал, что группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, ЧСС ( $p>0,05$ ).

Таблица 18 – Общая характеристика группы сравнения-1 в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915)

| Параметр               | Генотип CC (n=13)    | Генотипы GG и GC (n=47) | p     |
|------------------------|----------------------|-------------------------|-------|
| Возраст, лет           | 59,1 [57,0; 61,0]    | 59,4 [57,0; 62,0]       | >0,05 |
| Женский пол, n (%)     | 7 (53,8)             |                         | >0,05 |
| Длительность АГ, лет   | 13,0 [6,0; 15,0]     | 12,9 [7,0; 20,0]        | >0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 30,2 [28,9; 32,9]    | 29,7 [27,5; 32,7]       | >0,05 |
| ОТ, см                 | 102,0 [95,0; 106,0]  | 102,0 [96,0; 107,0]     | >0,05 |
| ОБ, см                 | 112,0 [108,0; 118,0] | 112,0 [107,0; 119,0]    | >0,05 |

Продолжение таблицы 18

| Параметр        | Генотип СС<br>(n=13) | Генотипы GG и GC<br>(n=47) | p     |
|-----------------|----------------------|----------------------------|-------|
| ОТ/ОБ           | 0,9 [0,85; 0,95]     | 0,9 [0,85; 0,95]           | >0,05 |
| САД, мм рт. ст. | 140,0 [130,0; 158,0] | 140,0 [130,0; 150,0]       | >0,05 |
| ДАД, мм рт. ст. | 90 [80,0; 92,0]      | 90,0 [84,0; 92,0]          | >0,05 |
| ЧСС, уд/мин     | 76 [72; 80]          | 76,0 [68,0; 82,0]          | >0,05 |

Результаты ЭхоКГ у пациентов группы сравнения-1 в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915) представлены в таблице 19. Однако при оценке структурно-функциональных параметров сердца достоверных различий между носителями генотипов (генотип СС против генотипов GG и GC) не установлено.

Таблица 19 – Эхокардиографические показатели в группе сравнения-1 в зависимости от генотипа гена TGFB1 G/C (+915)

| Параметр                                       | Генотип СС<br>(n=13) | Генотипы GG и GC<br>(n=47) | p     |
|--|----------------------|----------------------------|-------|
| Аорта восх., мм                                | 36,0 [33,5; 37,0]    | 35,0 [33,0; 37,0]          | >0,05 |
| ПЗР ЛП, мм                                     | 37,0 [36,0; 40,0]    | 37,0 [35,0; 39,0]          | >0,05 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>                | 30,0 [29,0; 31,0]    | 29,0 [25,0; 32,0]          | >0,05 |
| Объем ЛП/рост <sup>2</sup> , мл/м <sup>2</sup> | 21,4 [19,2; 21,7]    | 20,2 [15,9; 22,7]          | >0,05 |
| e' <sub>lat</sub> , см/сек                     | 10,0 [8,0; 10,0]     | 9,0 [7,0; 11,0]            | >0,05 |
| E/e' <sub>lat</sub>                            | 7,4 [7,0; 8,5]       | 7,8 [6,6; 8,8]             | >0,05 |
| КДР, мм  | 47,8 [46,5; 50,0]    | 48,0 [45,0; 52,0]          | >0,05 |
| КСР, мм  | 31,0 [29,0; 32,5]    | 30,0 [28,0; 33,0]          | >0,05 |
| КДО, мл  | 107,0 [100,0; 117,0] | 109,0 [91,0; 129,0]        | >0,05 |
| КСО, мл  | 37,0 [32,0; 41,0]    | 34,0 [28,0; 43,0]          | >0,05 |
| УО, мл   | 68,0 [64,0; 78,0]    | 77,0 [65,0; 88,0]          | >0,05 |
| ФВ, %  | 67,0 [64,0; 69,0]    | 68,0 [65,0; 72,0]          | >0,05 |
| ТМЖП, диаст., мм                               | 13,0 [12,0; 14,0]    | 13,0 [11,0; 14,0]          | >0,05 |
| ТМЖП, сист., мм                                | 16,0 [15,0; 17,5]    | 16,0 [15,0; 18,0]          | >0,05 |
| ТЗС ЛЖ, диаст., мм                             | 11,0 [11,0; 13,0]    | 11,0 [10,0; 12,0]          | >0,05 |
| ТЗС ЛЖ, сист., мм                              | 16,0 [16,0; 17,0]    | 16,0 [15,0; 19,0]          | >0,05 |

Продолжение таблицы 19

| Параметр                  | Генотип CC<br>(n=13) | Генотипы GG и GC<br>(n=47) | p     |
|---------------------------|----------------------|----------------------------|-------|
| ММЛЖ, г                   | 218,0 [190,0; 276,0] | 216,0 [184,0; 245,0]       | >0,05 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>   | 114,0 [99,5; 124,0]  | 107,0 [98,0; 126,0]        | >0,05 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2,7</sup> | 54,9 [46,6; 64,6]    | 53,4 [48,0; 64,1]          | >0,05 |
| ОТС                       | 0,47 [0,46; 0,52]    | 0,46 [0,42; 0,52]          | >0,05 |
| Пик E, м/с                | 0,7 [0,55; 0,8]      | 0,65 [0,54; 0,8]           | >0,05 |
| Пик A, м/с                | 0,74 [0,67; 0,9]     | 0,8 [0,65; 0,9]            | >0,05 |
| E/A                       | 0,85 [0,8; 1,0]      | 0,8 [0,7; 1,0]             | >0,05 |

С учетом полученных результатов пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа (n=33) – пациенты с ГЛЖ и 2-я подгруппа (n=27) – пациенты с нормальными значениями ММЛЖ/ППТ.

Общая характеристика подгрупп исследуемой группы представлена в таблице 20. Пациенты представленных подгрупп были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, ИМТ, ОБ, ДАД и ЧСС. ОТ и САД были достоверно выше у лиц с ГЛЖ.

Таблица 20 – Общая характеристика исследуемой группы в зависимости от наличия ГЛЖ

| Параметр               | ГЛЖ<br>(n=33)        | Нормальный индекс<br>ММЛЖ/ППТ<br>(n=27) | p     |
|------------------------|----------------------|---|-------|
| Возраст, лет           | 60,0 [56,0; 62,0]    | 61,0 [59,0; 63,0]                       | >0,05 |
| Женский пол, n (%)     | 17 (51,5)            | 14 (51,9)                               | >0,05 |
| Длительность АГ, лет   | 19,0 [12,0; 22,0]    | 15,0 [12,0; 23,0]                       | >0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 31,5 [29,1; 34,7]    | 30,1 [26,2; 32,9]                       | >0,05 |
| ОТ, см                 | 110,0 [104,0; 115,0] | 102,0 [97,0; 108,0]                     | 0,009 |
| ОБ, см                 | 116,0 [110,0; 121,0] | 112,0 [108,0; 121,0]                    | >0,05 |
| ОТ/ОБ                  | 0,93 [0,9; 0,98]     | 0,9 [0,86; 0,94]                        | 0,02  |
| САД, мм рт. ст.        | 136,0 [130,0; 146,0] | 132,0 [120,0; 140,0]                    | 0,045 |
| ДАД, мм рт. ст.        | 86 [80,0; 90,0]      | 82,0 [80,0; 86,0]                       | >0,05 |
| ЧСС, уд/мин            | 68 [62; 72]          | 70,0 [60,0; 76,0]                       | >0,05 |

Распределение генотипов и аллелей гена TGFB1 G/C (+915) у пациентов исследуемой группы в зависимости от наличия ГЛЖ представлено в таблице 21.

Таблица 21 – Распределение генотипов и аллелей гена TGFB1 G/C (+915) у пациентов исследуемой группы с ГЛЖ и без таковой

| Генотипы и аллели | ГЛЖ (n=33) | Нормальный индекс ММЛЖ/ППТ (n=27) | ОШ (95% ДИ)         |
|-------------------|------------|-----------------------------------|---------------------|
| Генотип GG        | 4 (12,1%)  | 10 (37%)                          | 0,24 (0,064-0,865)  |
| Генотип GC        | 19 (57,6%) | 10 (37%)                          | 2,3 (0,81-6,54)     |
| Генотип CC        | 10 (30,3%) | 7 (26%)                           | 1,24 (0,4-3,87)     |
| Аллель G          | 27 (40,9%) | 30 (55,6%)                        | 0,554 (0,268-1,146) |
| Аллель C          | 39 (59,1%) | 24 (44,4%)                        | 1,8 (0,87-3,74)     |

Носительство генотипа GG гена TGFB1 G/C (+915) ассоциировано со снижением шанса развития ГЛЖ у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП (ОШ=0,24, 95% ДИ 0,064-0,865) по сравнению с носителями генотипов CC и GC.

## Глава 5

### РОЛЬ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

#### 5.1 Общая характеристика распределения частот генотипов и аллелей гена ACE (I/D) и AGTR1 (A1166C) в изучаемых группах

Лицам, включенным в исследование, выполнен молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена-2 (AGTR1) – анализ олигонуклеотидного полиморфизма A1166C; гена АПФ (ACE) – определение инсерции/делеции Alu-элемента.

Экстракция геномной ДНК проводилась из образцов крови, набранных с применением вакуумных систем с этилендиаминуксусной кислотой и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции, производства ООО «Синтол», РФ «М-сорб».

Генотипирование олигонуклеотидных SNP-полиморфизмов выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM, QIAGEN, (Германия) для ACE (I/D) и AGTR1 (A1166C).

При анализе полиморфизмов методом ПЦР в режиме «реального времени» амплификационная смесь содержит праймеры, необходимые для амплификации участка, содержащего полиморфизм, и два аллель-специфичных гидролизных зонда, содержащих полиморфный сайт. Зонд, содержащий полиморфизм Аллель 1, мечен флуорофором HEX, Аллель 2 – флуорофором FAM. Дискриминация аллелей осуществляется за счет разной эффективности разрушения Taq-полимеразой комплементарного зонда. Детекция продуктов амплификации осуществляется прибором автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих

данных управляющая программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу.

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизмам изучаемых генов в исследуемой группе и группах сравнения соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Результаты, полученные при анализе генотипов и аллелей гена ACE (I/D), представлены в таблице 22. Показано, что частота генотипа II выше у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии (33,3 и 15,0%, соответственно;  $\chi^2 = 4,547$ ,  $p = 0,03$ ). Группа пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП по частоте генотипа II не отличалась от группы сравнения-2 (33,3 и 30%, соответственно;  $\chi^2 = 0,000$ ,  $p = 1,0$ ). Аллель I встречался достоверно чаще у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой сравнения-1 ( $\chi^2 = 4,818$ ,  $p = 0,03$ ). Характерна частая встречаемость генотипа II и аллеля I у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ без ФП (30% против 15% и 55% против 41,7%, соответственно), однако эти различия не достигли статистической значимости.

Таблица 22 – Распределение генотипов и аллелей гена ACE (I/D) у пациентов изучаемых групп

| Генетический вариант |    | Исследуемая группа (n=60) |      | Группа сравнения-1 (n=60) |      | Группа сравнения-2 (n=20) |    |
|----------------------|----|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|----|
|                      |    | n                         | %    | n                         | %    | n                         | %  |
| Генотип              | DD | 12                        | 20   | 19                        | 31,7 | 4                         | 20 |
|                      | ID | 28                        | 46,7 | 32                        | 53,3 | 10                        | 50 |
|                      | II | 20*                       | 33,3 | 9                         | 15,0 | 6                         | 30 |
| Аллель D             |    | 52                        | 43,3 | 70                        | 58,3 | 18                        | 45 |
| Аллель I             |    | 68*                       | 56,7 | 50                        | 41,7 | 22                        | 55 |

Примечание – \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) частот генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения и с группой-1.

Выполнен анализ распространенности моделей наследования гена ACE (I/D) в исследуемой группе, группе сравнения-1 и группе сравнения-2. Результаты представлены в таблице 23. Установлено, что в исследуемой группе в 2,2 раза чаще встречается носительство генотипа II по сравнению с группой сравнения-1 (рецессивная модель наследования  $\chi^2 = 6,0$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,0493$ ).

Таблица 23 – Сравнительный анализ моделей наследования гена ACE (I/D)

| Модель наследования     | Генотип  | Исследуемая группа, n (%) | Группа сравнения-1, n (%) | Группа сравнения-2, n (%) | p      |
|-------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Кодоминантная модель    | D/D      | 12 (20,0)                 | 19 (31,7)                 | 4 (20,0)                  | ≥0,05  |
|                         | I/D      | 28 (46,7)                 | 32 (53,3)                 | 10 (50,0)                 |        |
|                         | I/I      | 20 (33,3)                 | 9 (15,0)                  | 6 (30,0)                  |        |
| Доминантная модель      | D/D      | 12 (20,0)                 | 19 (31,7)                 | 4 (20,0)                  | ≥0,05  |
|                         | I/D, I/I | 48 (80,0)                 | 41 (68,3)                 | 16 (80,0)                 |        |
| Рецессивная модель      | D/D, I/D | 40 (66,7)                 | 51 (85,0)                 | 14 (70,0)                 | 0,0493 |
|                         | I/I      | 20 (33,3)                 | 9 (15,0)                  | 6 (30,0)                  |        |
| Сверхдоминантная модель | D/D, I/I | 32 (53,3)                 | 28 (46,7)                 | 10 (50,0)                 | ≥0,05  |
|                         | I/D      | 28 (46,7)                 | 32 (53,3)                 | 10 (50,0)                 |        |

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена AGTR1 (A1166C) представлена в таблице 24. Различия между группами по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена AGTR1 (A1166C) были статистически не значимы.

Таблица 24 – Распределение генотипов и аллелей гена AGTR1 (A1166C) у пациентов изучаемых групп

| Генетический вариант |    | Исследуемая группа (n=60) |      | Группа сравнения-1 (n=60) |      | Группа сравнения-2 (n=20) |      |
|----------------------|----|---------------------------|------|---------------------------|------|---------------------------|------|
|                      |    | n                         | %    | n                         | %    | n                         | %    |
| Генотип              | CC | 9                         | 15   | 4                         | 6,7  | 4                         | 20,0 |
|                      | AC | 26                        | 43,3 | 23                        | 38,3 | 9                         | 45,0 |
|                      | AA | 25                        | 41,7 | 33                        | 55,0 | 7                         | 35,0 |
| Аллель С             |    | 44                        | 36,7 | 31                        | 25,8 | 17                        | 42,5 |
| Аллель А             |    | 76                        | 63,3 | 89                        | 74,2 | 23                        | 57,5 |

Сравнение моделей наследования гена AGTR1 (A1166C) представлено в таблице 25. Однако статистически значимых различий между группами не установлено.

Таблица 25 – Сравнительный анализ моделей наследования гена AGTR1 (A1166C) у пациентов изучаемых групп

| Модель наследования     | Генотип | Исследуемая группа, n (%) | Группа сравнения-1, n (%) | Группа сравнения-2, n (%) | p     |
|-------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Кодоминантная модель    | CC      | 9 (15,0)                  | 4 (6,7)                   | 4 (20,0)                  | ≥0,05 |
|                         | AC      | 26 (43,3)                 | 23 (38,3)                 | 9 (45,0)                  |       |
|                         | AA      | 25 (41,7)                 | 33 (55,0)                 | 7 (35,0)                  |       |
| Доминантная модель      | CC      | 9 (15,0)                  | 4 (6,7)                   | 4 (20,0)                  | ≥0,05 |
|                         | AC, AA  | 51 (85,0)                 | 56 (93,3)                 | 16 (80,0)                 |       |
| Рецессивная модель      | CC, AC  | 35 (58,3)                 | 27 (45,0)                 | 13 (65,0)                 | ≥0,05 |
|                         | AA      | 25 (41,7)                 | 33 (55,0)                 | 7 (35,0)                  |       |
| Сверхдоминантная модель | CC, AA  | 34 (56,7)                 | 37 (61,7)                 | 11 (55,0)                 | ≥0,05 |
|                         | AC      | 26 (43,3)                 | 23 (38,3)                 | 9 (45,0)                  |       |

## 5.2 Взаимосвязь I/D полиморфизма гена ACE и A1166C полиморфизма гена AGTR1 с развитием фибрилляции предсердий в зависимости от наличия традиционных факторов риска

ОШ развития ФП у пациентов с АГ и генотипом II гена ACE (I/D) составило 2,83 (95% ДИ 1,19-7,18), соответственно, пациенты с АГ с генотипом II гена ACE (I/D) имеют в 2,8 раза выше шанс развития ФП, чем пациенты с АГ и генотипом ID или DD. В то же время носительство аллеля I у пациентов с АГ увеличивало риск развития ФП в 1,8 раза (ОШ=1,83, 95% ДИ 1,10-3,07) по сравнению с пациентами с АГ и аллелем D.

Не выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи полиморфизма A1166C гена AGTR1 с развитием ФП у пациентов с АГ.

Следующим этапом исследования стало изучение ассоциации I/D полиморфизма гена ACE и A1166C полиморфизма гена AGTR1 с развитием ФП в зависимости от наличия традиционных ФР. В таблице 26 представлено распределение генотипов гена ACE (I/D) в изучаемых группах при наличии или отсутствии таких ФР, как курение, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, общее и абдоминальное ожирение.

Таблица 26 – Встречаемость ФР в изучаемых группах в зависимости от генотипа гена ACE (I/D)

| Фактор риска или его отсутствие           | Исследуемая группа (n=60) |              |               | Группа сравнения-1 (n=60) |              |              | Группа сравнения-2 (n=20) |              |              |
|---|---------------------------|--------------|---------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|
|   | DD                        | ID           | II            | DD                        | ID           | II           | DD                        | ID           | II           |
| Курение, n (%)                            | 5<br>(21,7)               | 12<br>(52,2) | 6<br>(26,1)   | 6<br>(30,0)               | 11<br>(55,0) | 3<br>(15,0)  | 1<br>(25,0)               | 3<br>(75,0)  | -<br>(0,0)   |
| Не курящие, n (%)                         | 7<br>(18,9)               | 16<br>(43,2) | 14*<br>(37,8) | 13<br>(32,5)              | 21<br>(52,5) | 6*<br>(15,0) | 3<br>(18,75)              | 7<br>(43,75) | 6<br>(37,5)  |
| Абдоминальное ожирение, n (%)             | 7<br>(14,9)               | 24<br>(51,1) | 16<br>(34,0)  | 16<br>(34,0)              | 24<br>(51,1) | 7<br>(14,9)  | 1<br>(25,0)               | 3<br>(75,0)  | -            |
| Нормальная ОТ, n (%)                      | 5<br>(38,5)               | 4<br>(38,75) | 4<br>(38,75)  | 3<br>(23,1)               | 8<br>(61,5)  | 2<br>(15,4)  | 3<br>(18,75)              | 7<br>(50,0)  | 6<br>(46,15) |
| Ожирение, n (%)                           | 7<br>(18,9)               | 18<br>(48,6) | 12*<br>(32,4) | 9<br>(31,0)               | 17<br>(58,6) | 3*<br>(10,3) | -<br>(0,0)                | -<br>(0,0)   | -<br>(0,0)   |
| Без ожирения, n (%)                       | 5<br>(21,7)               | 10<br>(43,5) | 8<br>(34,8)   | 10<br>(32,3)              | 15<br>(48,4) | 6<br>(19,3)  | 4<br>(20,0)               | 10<br>(50,0) | 6<br>(30,0)  |
| Гиперурикемия, n (%)                      | 6<br>(30,0)               | 7<br>(35,0)  | 7<br>(35,0)   | 6<br>(28,6)               | 12<br>(57,1) | 3<br>(14,3)  | 2<br>(66,7)               | 1<br>(33,3)  | -<br>(0,0)   |
| Нормальный уровень мочевой кислоты, n (%) | 6<br>(15,0)               | 21<br>(52,5) | 13<br>(32,5)  | 13<br>(33,3)              | 20<br>(51,3) | 6<br>(15,4)  | 2<br>(11,8)               | 9<br>(52,9)  | 6<br>(35,3)  |
| Гиперхолестеринемия, n (%)                | 10<br>(19,2)              | 24<br>(46,2) | 18*<br>(34,6) | 17<br>(33,3)              | 26<br>(51,0) | 8*<br>(15,7) | 1<br>(8,3)                | 6<br>(50,0)  | 5<br>(41,7)  |
| Нормальный уровень ОХ, n (%)              | 2<br>(25,0)               | 4<br>(50,0)  | 2<br>(25,0)   | 2<br>(22,2)               | 6<br>(66,7)  | 1<br>(11,1)  | 3<br>(37,5)               | 4<br>(50,0)  | 1<br>(12,5)  |

Примечание – \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) частот генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения-1.

При ожирении у пациентов с АГ и пароксизмами ФП генотип II встречался в 3,2 раза чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с гипертониками без аритмии. Кроме того, при гиперхолестеринемии генотип II встречался в 2,2 раза чаще ( $p < 0,05$ ) у пациентов с АГ и пароксизмами ФП по сравнению с группой сравнения-1. Необходимо отметить, что не выявлено различий в частоте встречаемости генотипов гена ACE у курящих пациентов в изучаемых группах. Однако среди никогда не куривших пациентов установлено, что у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП генотип II встречался достоверно чаще, чем при АГ без аритмии ( $p < 0,05$ ).

Результаты расчета ОШ свидетельствовали об ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с риском развития ФП у носителей генотипа II гена ACE (I/D). Риск развития ФП при носительстве генотипа II у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией составил 2,8 (ОШ=2,79, 95% ДИ 1,13-7,38). Таким образом, учет уровня холестерина у носителей данного генотипа не повышал риск аритмии по сравнению с оценкой только генотипа II (ОШ=2,83, 95% ДИ 1,19-7,18). Наличие ожирения у носителей генотипа II при АГ сопровождалось большим повышением риска развития ФП (ОШ=4,16, 95% ДИ 1,16-19,87), чем носительство только генотипа II (ОШ=2,83, 95% ДИ 1,19-7,18).

Одновременный учет влияния 2 ФР на вероятность развития ФП может быть осуществлен путем построения модели двухфакторной логистической регрессии, где бинарная переменная «нет ФП/есть ФП» рассматривается как зависящая от 2 предикторов: бинарной переменной «генотип не II/генотип II» и бинарной переменной «нет ожирения/есть ожирение». В таблице 27 представлены статистики регрессионных коэффициентов и Area Under Curve (AUC) данной модели.

Таблица 27 – Статистики коэффициентов регрессионного уравнения и AUC модели

| Показатель         | Оценка  | Станд., отклонение | z      | p      | ОШ   | 95 ДИ для ОШ  | AUC (95% ДИ)               |
|--------------------|---------|--------------------|--------|--------|------|---------------|----------------------------|
| Своб., член        | -0,6748 | 0,2857             | -2,362 | 0,0018 | –    | –             | 0,631<br>(0,538-<br>0,724) |
| генотип II<br>`да` | 1,1105  | 0,3218             | 3,451  | 0,0006 | 3,04 | 1,63-<br>5,78 |                            |
| Ожирение<br>`да`   | 0,7535  | 0,3208             | 2,349  | 0,0188 | 2,12 | 1,14-<br>4,02 |                            |

Так как носителями генотипа «II» были только 24% испытуемых, то при определении коэффициентов регрессионного уравнения использовалась весовая функция W, принимавшая значение, равное 3, если испытуемый имел генотип «II», и 1 – если не имел (по переменным «нет ФП/есть ФП» и «нет ожирения/есть ожирение», выборка была сбалансированной).

Для проверки гипотезы о независимости переменных в описанном выше уравнении вычислен обобщенный фактор инфляции дисперсии для данной регрессионной модели GVIF, составивший 1,02.  $GVIF^2 < 4$ , что свидетельствует о математической независимости предикторов в уравнении, учитывающем их совместное влияние на исход (наличие ФП).

В таблице 28 представлена распространенность генотипов гена AGTR1 (A1166) в зависимости от присутствия средовых факторов. Однако достоверных различий между подгруппами при учете ФР не обнаружено.

Таблица 28 – Встречаемость ФР в изучаемых группах в зависимости от генотипа гена AGTR1 (A1166C)

| Фактор риска или его отсутствие | Исследуемая группа (n=60) |              |              | Группа сравнения-1 (n=60) |              |              | Группа сравнения-2 (n=20) |             |              |
|---------------------------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|-------------|--------------|
|                                 | CC                        | AC           | AA           | CC                        | AC           | AA           | CC                        | AC          | AA           |
| Курение, n (%)                  | 4<br>(17,4)               | 11<br>(47,8) | 8<br>(34,9)  | 2<br>(10,0)               | 8<br>(40,0)  | 10<br>(50,0) | 1<br>(25,0)               | 3<br>(75,0) | -<br>(0,0)   |
| Не курящие, n (%)               | 5<br>(13,5)               | 15<br>(40,5) | 17<br>(46,0) | 2<br>(5,0)                | 15<br>(37,5) | 23<br>(57,5) | 3<br>(18,75)              | 6<br>(37,5) | 7<br>(43,75) |
| Абдоминальное ожирение, n (%)   | 8<br>(17,0)               | 19<br>(40,4) | 20<br>(42,6) | 3<br>(6,4)                | 18<br>(38,3) | 26<br>(55,3) | -<br>(0,0)                | 3<br>(75,0) | 1<br>(25,0)  |
| Нормальная ОТ, n (%)            | 1<br>(7,7)                | 7<br>(53,8)  | 5<br>(38,5)  | 1<br>(7,7)                | 5<br>(38,5)  | 7<br>(53,8)  | 4<br>(25,0)               | 6<br>(37,5) | 6<br>(37,5)  |
| Ожирение, n (%)                 | 7<br>(18,9)               | 13<br>(35,1) | 17<br>(45,9) | 2<br>(6,9)                | 11<br>(37,9) | 16<br>(43,2) | -<br>(0,0)                | -<br>(0,0)  | -<br>(0,0)   |
| Без ожирения, n (%)             | 2<br>(8,7)                | 13<br>(56,5) | 8<br>(34,8)  | 2<br>(6,5)                | 12<br>(38,7) | 17<br>(54,8) | 4<br>(20,0)               | 9<br>(45,0) | 7<br>(35,0)  |

Продолжение таблицы 28

| Фактор риска или его отсутствие           | Исследуемая группа (n=60) |              |              | Группа сравнения-1 (n=60) |              |              | Группа сравнения-2 (n=20) |             |             |
|---|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|---------------------------|-------------|-------------|
|   | CC                        | AC           | AA           | CC                        | AC           | AA           | CC                        | AC          | AA          |
| Гиперурикемия, n (%)                      | 2<br>(10,0)               | 10<br>(50,0) | 8<br>(40,0)  | 1<br>(4,8)                | 8<br>(38,1)  | 12<br>(57,1) | 1<br>(33,3)               | 2<br>(66,7) | -<br>(0,0)  |
| Нормальный уровень мочевой кислоты, n (%) | 7<br>(17,5)               | 16<br>(40,0) | 17<br>(42,5) | 3<br>(7,7)                | 15<br>(38,5) | 21<br>(53,8) | 3<br>(17,6)               | 7<br>(41,2) | 7<br>(41,2) |
| Гиперхолестеринемия, n (%)                | 9<br>(17,3)               | 21<br>(40,4) | 22<br>(42,3) | 4<br>(7,8)                | 20<br>(39,2) | 27<br>(52,9) | 3<br>(25,0)               | 3<br>(25,0) | 6<br>(50,0) |
| Нормальный уровень ОХ, n (%)              | -<br>(0,0)                | 5<br>(62,5)  | 3<br>(37,5)  | -<br>(0,0)                | 3<br>(33,3)  | 6<br>(66,7)  | 1<br>(12,5)               | 6<br>(75,0) | 1<br>(12,5) |

Таким образом, у пациентов с АГ при наличии генотипа II гена ACE (I/D) в присутствии ожирения риск ФП увеличивается в 4,2 раза по сравнению с пациентами с АГ и нормальной или избыточной массой тела с генотипами DD и ID данного гена, что необходимо учитывать для выявления лиц высокого риска развития ФП и проведения последующих профилактических мероприятий.

## Глава 6

### МЕТОД ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

#### 6.1 Модель 1 оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

На основании полученных лабораторных, инструментальных данных и результатов генотипирования нами построены две статистические модели, позволяющие оценить вероятность развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет.

Первой была построена модель-1 множественной обобщенной линейной регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. В полученную модель вошли следующие предикторы: сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1, уровень ХС-ЛПВП, объем ЛП/ППТ, скорость пика А трансмитрального потока и генотип II гена ACE (табл. 29).

Таблица 29 – Оценки параметров модели-1 обобщенной линейной регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи, предсказывающей риск развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет

| Предиктор                       | Оценка  | Стандартное отклонение | Z-значение | p      |
|---------------------------------|---------|------------------------|------------|--------|
| Свободный член                  | -0,7176 | 1,8049                 | -0,3976    | 0,6909 |
| TGF- $\beta$ 1, пг/мл           | 0,0011  | 0,0005                 | 2,297      | 0,0216 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л                | -1,1631 | 0,58                   | -2,0055    | 0,0449 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup> | 0,1018  | 0,0439                 | 2,3184     | 0,0204 |
| Пик А, м/с                      | -3,7548 | 1,535                  | -2,4462    | 0,0144 |
| Генотип II гена ACE (Ins/Del)   | 1,1581  | 0,5391                 | 2,1482     | 0,0317 |

Как следует из таблицы 29, оценки коэффициентов предикторов, включенных в модель-1, были статистически значимыми.

Линейный предиктор уравнения модели-1 логистической регрессии, положенной в основу модели-1 прогнозирования риска развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет, для практического использования получил название «линейный предиктор вероятности развития ФП по модели 1 (ЛПВРФП-1)» и приобрел следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{ЛПВРФП-1} = & -0,7176 + 0,0011 \cdot \text{TGF-}\beta 1 - 1,1631 \cdot \text{ХС-ЛПВП} + \\ & + 0,1018 \cdot \text{Объем ЛП/ППТ} - 3,7548 \cdot \text{пик А} + \\ & + 1,1581 \cdot \text{генотип гена ACE (I/D)}, \end{aligned} \quad (3)$$

где TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1, пг/мл;  
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л;

объем ЛП/ППТ – объем левого предсердия/площадь поверхности тела, мл/м<sup>2</sup>;

пик А – скорость пика А транзитрального потока, м/с;

генотип гена ACE (I/D) – генотип II-1, генотип DD или ID-0;

-0,7176 – свободный член уравнения логистической регрессии.

Переход к расчету вероятности развития ФП модели 1 (ВРФП-1) осуществляется по формуле (4):

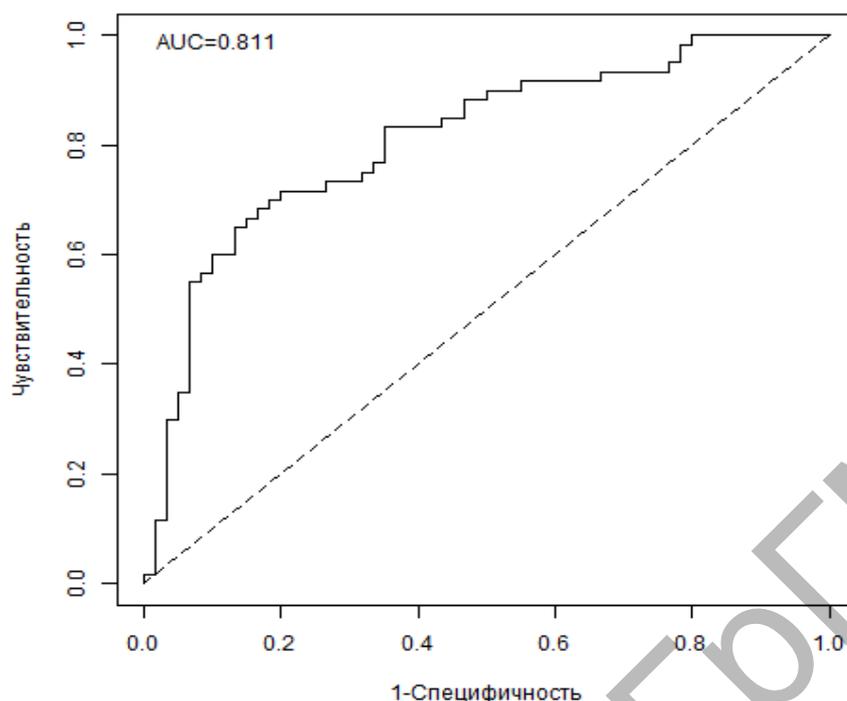
$$\text{ВРФП-1} = \exp(\text{ЛПВРФП-1}) / [1 + \exp(\text{ЛПВРФП-1})], \quad (4)$$

где ВРФП-1 – вероятность развития фибрилляции предсердий модели-1;

ЛПВРФП-1 – линейный предиктор вероятности развития фибрилляции предсердий модели-1.

При значении ВРФП-1  $\geq 0,505$  принимается решение об отнесении испытуемого к группе с высокой вероятностью развития ФП. При значении ВРФП-1  $< 0,505$  делается благоприятный прогноз о низкой вероятности развития ФП.

Пороговая вероятность для данной модели ( $P_0=0,505$ ) выбрана по результатам ROC-анализа. На рисунке 3 приведена ROC-кривая модели-1. Площадь под ROC-кривой составила: AUC=0,811 (95% ДИ: 0,733-0,889), что говорит об удовлетворительной предсказательной способности нашей модели. При указанном выше пороге отсечения чувствительность метода составляет 73,3%, специфичность – 73,3%, точность классификации – 73,3%.



**Рисунок 3 – ROC-кривая модели-1 риска развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет**

## **6.2 Модель 2 оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией**

В модель-2 вошли следующие предикторы: сывороточная концентрация ХС-ЛПВП, дилатация ЛП по индексу объем ЛП/рост<sup>2</sup>, КДР/рост, скорость пика А трансмитрального потока (табл. 30).

Таблица 30 – Оценки параметров модели-2 обобщенной линейной регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи, предсказывающей риск развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет

| Предиктор  | Оценка  | Стандартное отклонение | Z-значение | p      |
|--|---------|------------------------|------------|--------|
| Свободный член   | -3,4101 | 2,9534                 | -1,1546    | 0,2482 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л   | -1,0798 | 0,5619                 | -1,9217    | 0,054  |
| Дилатация ЛП по индексу объем ЛП/рост <sup>2</sup> , мл/м <sup>2</sup> | 1,7062  | 0,6946                 | 2,4565     | 0,014  |
| КДР/рост, см/м   | 1,9235  | 0,8991                 | 2,1393     | 0,0324 |
| Пик А, м/с   | -2,8583 | 1,3429                 | -2,1285    | 0,0333 |

Линейный предиктор уравнения модели-2 логистической регрессии, положенной в основу модели-2 прогнозирования риска развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет, для практического использования получил название «линейный предиктор вероятности развития ФП модели 2 (ЛПВРФП-2)» и приобрел следующий вид:

$$\text{ЛПВРФП-2} = -3,4101 - 1,0798 \cdot \text{ХС-ЛПВП} + 1,7062 \cdot \text{объем ЛП/рост}^2 + 1,9235 \cdot \text{КДР/рост} - 2,8583 \cdot \text{пик А}, \quad (5)$$

где ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л;

объем ЛП/рост<sup>2</sup> – объем левого предсердия/рост<sup>2</sup>, мл/м<sup>2</sup>: при объеме ЛП/рост<sup>2</sup> >18,5 мл/м<sup>2</sup> у мужчин и >16,5 мл/м<sup>2</sup> у женщин – 1, при объеме ЛП/рост<sup>2</sup> ≤18,5 мл/м<sup>2</sup> у мужчин и ≤16,5 мл/м<sup>2</sup> у женщин – 0;

КДР/рост – конечно-диастолический размер, см/м;

пик А – скорость пика А трансмитрального потока, м/с;

-3.4101 – свободный член уравнения логистической регрессии.

Переход к расчету ВРФП модели 2 (ВРФП-2) осуществляется по формуле (6):

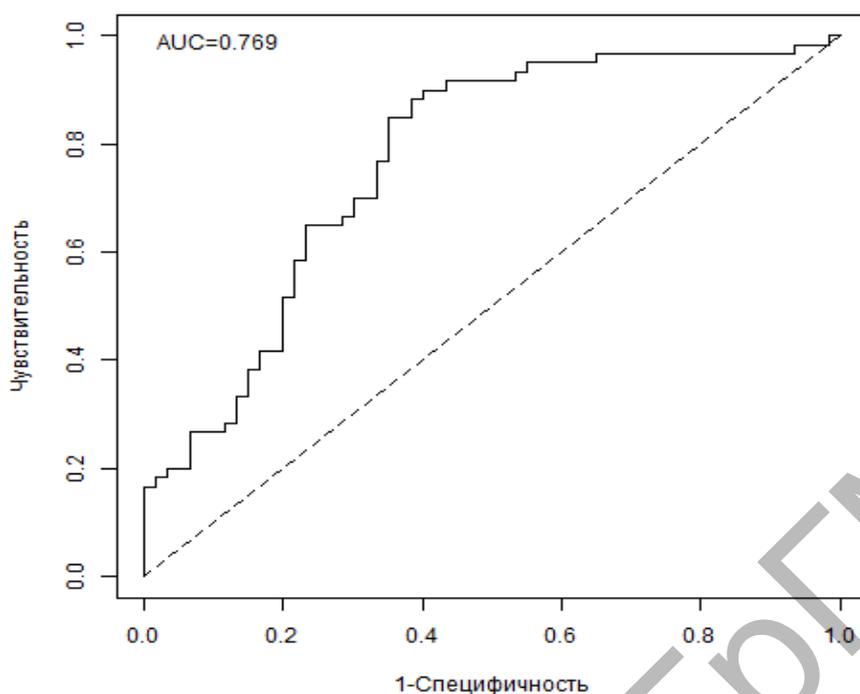
$$\text{ВРФП-2} = \exp(\text{ЛПВРФП-2}) / [1 + \exp(\text{ЛПВРФП-2})], \quad (6)$$

где ВРФП-2 – вероятность развития фибрилляции предсердий модели-2;

ЛПВРФП-2 – линейный предиктор вероятности развития фибрилляции предсердий модели-2.

При значении ВРФП-2 ≥0,525 принимается решение об отнесении испытуемого к группе с высокой вероятностью развития ФП. При значении ВРФП-2 <0,525 делается благоприятный прогноз о низкой вероятности развития ФП.

Пороговая вероятность для данной модели (P<sub>0</sub>=0,525) выбрана по результатам ROC-анализа. На рисунке 4 приведена ROC-кривая модели-1. Площадь под ROC-кривой составила: AUC=0,769 (95% ДИ: 0,683-0,856), что говорит об удовлетворительной предсказательной способности нашей модели. При указанном выше пороге отсечения чувствительность метода составляет 70,0%, специфичность – 70,0%, точность классификации – 70,0%.



**Рисунок 4 – ROC-кривая модели-2 риска развития ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет**

На основании предложенных моделей разработаны алгоритмы формирования групп риска по развитию ФП у пациентов с АГ I, II степени, которые представлены в Приложениях А и Б.

Разработанная модель прогнозирования у пациентов с АГ позволяет верифицировать лиц с высоким риском возникновения ФП. Пересмотр комбинированной АГТ, способной влиять на эхокардиографические показатели, включенные в модель, и коррекция липидограммы даст возможность улучшить прогноз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель данного исследования – разработка персонифицированного подхода к оценке риска развития ФП у пациентов с АГ. Выполнена оценка традиционных ФР, структурного ремоделирования сердца, уровня TGF- $\beta$ 1, полиморфных вариантов генов РААС и TGF- $\beta$ 1 в развитии ФП.

По частоте встречаемости курения, гиперхолестеринемии и гиперурикемии изучаемые группы были сопоставимы. Абдоминальное и общее ожирение встречалось достоверно чаще у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами вне зависимости от наличия аритмии. При анализе показателей липидограммы установлено, что уровень ХС-ЛПВП в крови был ниже ( $p=0,05$ ) у пациентов с АГ и ФП по сравнению с гипертониками без аритмии.

При оценке эхокардиографических показателей установлено, что размеры ЛП и ЛЖ были повышены у пациентов с АГ и ФП. Встречаемость дилатации ЛП в исследуемой группе достоверно выше по сравнению с группой сравнения-1 при использовании индекса объем ЛП/ППТ (36,7 и 18,3%, соответственно,  $p<0,05$ ) и индекса объем ЛП/рост<sup>2</sup> (95 и 75%, соответственно,  $p<0,05$ ). Параметры ЛЖ (КДР, КДР/рост, КСР, КДО, КДО/ППТ, КСО, КСО/ППТ, УО) у пациентов исследуемой группы были достоверно выше, чем в группе сравнения-1 и в группе сравнения-2 ( $p<0,05$ ).

Уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови в исследуемой группе, группе сравнения-1 и в группе сравнения-2 составил 1762,3 [1556,0; 1906,8], 1541,3 [900,8; 1800,0] и 504,3 [231,7; 933,0] пг/мл, соответственно. У пациентов исследуемой группы сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1 была статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения-1 ( $p=0,003$ ) и сравнения-2 ( $p=0,0000$ ). В исследуемой группе уровень TGF- $\beta$ 1 корреляционно взаимосвязан с размерами ЛП: ПЗР ЛП ( $r=0,31$ ,  $p=0,02$ ), индексом объем ЛП/ППТ ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ) и индексом ЛП/рост<sup>2</sup> ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ). Схожие результаты получены в группе сравнения-1: положительная корреляционная связь выявлена между сывороточной концентрацией TGF- $\beta$ 1 и объемом ЛП/ППТ ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ), объемом ЛП/рост<sup>2</sup> ( $r=0,39$ ,  $p=0,002$ ).

Показано, что частота генотипа СС гена TGFB1 G/C (+915) выше у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами (28,3 и 5%, соответственно;  $p < 0,05$ ), а аллель С встречался статистически значимо чаще у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой сравнения-2 (52,5 и 30%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Шанс ФП у пациентов с АГ и аллелем С гена TGFB1 G/C (+915) составил 2,6 (ОШ=2,6, 95% ДИ: 1,5 – 4,4) по сравнению со здоровыми добровольцами. В то время как носительство генотипа СС повышало вероятность ФП в 7,5 раза (95% ДИ: 2,3-33,7). В исследуемой группе у носителей генотипа СС гена TGFB1 G/C (+915) эхокардиографические параметры, отражающие ГЛЖ, такие как ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ и ММЛЖ/ППТ, были статистически значимо выше, чем у носителей GG и GC генотипов, а носительство генотипа GG гена TGFB1 G/C (+915) ассоциировано со снижением вероятности ГЛЖ у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП (ОШ=0,24, 95% ДИ 0,064-0,865).

Скорость E трансмитрального диастолического потока и скорость движения латеральной части митрального кольца ( $e'_{lat}$ ) у носителей генотипа СС была достоверно ниже, чем у носителей генотипов GG и GC гена TGFB1 G/C (+915), что свидетельствует о более выраженном нарушении ДД ЛЖ у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП при носительстве генотипа СС гена TGFB1 G/C (+915).

Показано, что частота генотипа II гена ACE (I/D) выше у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии (33,3 и 15,0%, соответственно;  $\chi^2=4,547$ ,  $p=0,03$ ). Вероятность ФП у пациентов с АГ и генотипом II гена ACE (I/D) увеличивалась 2,8 раза (ОШ=2,83, 95% ДИ 1,19-7,18). В то же время носительство аллеля I у пациентов с АГ увеличивало вероятность ФП в 1,8 раза (ОШ=1,83, 95% ДИ 1,10-3,07). Наличие ожирения у носителей генотипа II гена ACE (I/D) при АГ сопровождалось большим повышением риска (ОШ=4,16, 95% ДИ 1,16-19,87), чем носительство только генотипа II (ОШ=2,83, 95% ДИ 1,19-7,18). Не выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи полиморфизма A1166C гена AGTR1 с развитием ФП у пациентов с АГ.

На основании полученных лабораторных, инструментальных данных и результатов генотипирования нами построены две статистические модели, позволяющие оценить вероятность развития

ФП у пациентов с АГ I-II ст. в возрасте 45-65 лет. В модель-1 вошли следующие предикторы: сывороточная концентрация TGF- $\beta$ 1, уровень ХС-ЛПВП, индекс объема ЛП, скорость пика А трансмитрального потока и генотип II гена ACE. Площадь под ROC-кривой составила: AUC=0,811 (95% ДИ: 0,733-0,889), что говорит о ее удовлетворительной предсказательной способности. Чувствительность метода составляет 73,3%, специфичность – 73,3%.

В модель-2 вошли следующие предикторы: сывороточная концентрация ХС-ЛПВП, дилатация ЛП по индексу объем ЛП/рост<sup>2</sup>, КДР/рост, скорость пика А трансмитрального потока. Чувствительность и специфичность модели-2 – 70%, AUC – 0,769 (95% доверительный интервал 0,683-0,856).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рекомендации ESC2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) / G. Hindricks [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021. – Т. 26, № 9. – 4701 с.

2. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis / A. Kishore [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, № 2. – P. 520–526.

3. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management / J. Ball [et al.] // Heart. – 2013. – Vol. 99, № 8. – P. 542–547.

4. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 9. – P. 1042–1046.

5. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики / Н. Т. Виноградова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 4S. – С.4–10.

6. Mortality, Hospitalization, and Cardiac Interventions in Patients With Atrial Fibrillation Aged <65 Years / A. Bhonsale [et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2024. – Vol. 17, № 5. – P. e012143.

7. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies / A. R. Menezes [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 394–409.

8. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study / I. Grundvold [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 198–204.

9. Impact of the Duration and Degree of Hypertension and Body Weight on New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study / Y.G. Kim [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. e45–e51.

10. STEPS [Электронный ресурс] : Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь, 2020 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/358798>

11. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология,

сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 44–50.

12. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений / В. А. Ионин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 192–201.

13. Распространенность факторов риска развития фибрилляции предсердий среди лиц казахской национальности / Б. А. Ахыт [и др.] // Медицина (Алматы). – 2019. – № 7–8(205–206). – С. 10–17.

14. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении / М. А. Киргизова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 13–20.

15. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk [et al.] // Circ Res. – 2017. – Vol. 120, № 9. – P. 1501–1517.

16. Остроумова, О. Д. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз / О. Д. Остроумова, А. А. Извеков, Н. Ю. Воеводина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 871–879.

17. Белюк, Н. С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий / Н. С. Белюк, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 73–78.

18. Распространенность фибрилляции предсердий и ассоциированные факторы у больных артериальной гипертензией в условиях первичной медико-санитарной помощи / Ж. Ш. Тлегенова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 44–54.

19. Wang, Y. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem / Y. Wang, Q. J. Wang // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164, № 19. – P. 2126–34.

20. Kokubo, Y. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation / Y. Kokubo, C. Matsumoto // *Circ J.* – 2016. – Vol. 80, iss. 12. – P. 2415–2422.

21. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis / N. Wanahita [et al.] // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 155, № 2. – P. 310–5.

22. Шаханова, А. Т. Роль дислипидемии, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии / А. Т. Шаханова, Д. К. Кожаметова, А. У. Нуртазина // *Наука и здравоохранение.* – 2017. – № 2. – С. 144–158.

23. Cholesterol paradox in patients with paroxysmal atrial fibrillation / M. Annoura [et al.] // *Cardiology.* – 1999. – Vol. 92, № 1. – P. 21–7.

24. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study / F. L. Lopez [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 155–62.

25. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study / A. Alonso [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 5. – P. e001211.

26. Blood lipid profiles and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / B. Guan [et al.] // *J Clin Lipidol.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 133–142.e3.

27. Oktay, A. A. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat / A. A. Oktay, H. K. Akturk, E. Jahangir // *Curr Opin Cardiol.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 402–9.

28. Yu, W. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective / W. Yu, J. D. Cheng // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – 582680 p.

29. Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk / C. H. Zhang [et al.] // *Cell Physiol Biochem.* – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 1589–95.

30. Коваль, С. Н. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики / С. Н. Коваль, И. А. Снегурская // *Журнал артериальная гипертензия.* – 2016. – № 5 (49). – P. 61–69.

31. Буквальная, Н. В. Артериальная гипертензия и фибрилляции предсердий: молекулярно-генетические аспекты патогенеза и комплексной терапии, фокус на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему / Н. В. Буквальная, Л. В. Якубова, В. А. Снежицкий // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски* – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 986–993.

32. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension / D. Varvarousis [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1371–1378.
33. Козиолова, Н. А. Клиническое значение гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии / Н. А. Козиолова, И. М. Шатунова // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55, № 8. – С. 62–67.
34. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi [et al.] // *J Am Soc Hypertens*. – 2010. – Vol. 4, № 6. – P. 319–24.
35. Left ventricular hypertrophy and hypertension / M. Yildiz [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2020. – Vol. 63, № 1. – P. 10–21.
36. Соловьев, Д. А. Роль ремоделирования левого желудочка в оценке факторов риска пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / Д. А. Соловьев // *Студенты и молодые ученые Белорусского государственного медицинского университета – медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь: Сборник научных трудов студентов и молодых ученых / под редакцией А. В. Сикорского, О. К. Дорониной*. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет. – 2016. – С. 32–36.
37. Баранова, Е. И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией / Е. И. Баранова // *Артериальная гипертензия*. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 293–304.
38. Ингибиторы АПФ в ремоделировании миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / О. Н. Миллер [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 74–78.
39. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women / T. S Tsang [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 1636–44.
40. Левое предсердие в свете современных представлений о патогенезе гипертонической болезни / А. В. Барсуков [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19, № 1. – P. 18–26.
41. Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Н. Е. Григориади [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – Т. 68, № 11. – С. 26–29.
42. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network / M. A Losi [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol. 199. – P. 290–5.

43. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 1–28.

44. C-reactive protein, left atrial volume, and atrial fibrillation: a prospective study in high-risk elderly / G. Casacclang-Verzosa [et al.] // Echocardiography. – 2010. – Vol. 27, № 4. – P. 394–9.

45. 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.

46. Verdecchia, P. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Reboldi // Circ Res. – 2018. – Vol. 122, iss. 2. – P. 352–368.

47. Яцкевич, Е. С. Ассоциация полиморфизма – С/344Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с гипертрофией левого желудочка и уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Медицинский журнал. – 2015. – Т. 2, № 52. – С. 118–123.

48. Перспективы применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в профилактике фибрилляции предсердий (Обзор литературы и собственные данные) / Н. Т. Ватутин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 4(48). – С. 260–268.

49. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О. В. Шевченко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 083–087.

50. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies / R. Ma [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, iss. 4. – P. 793–800.

51. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis / Liu T. [et al.] // Europace. – 2011. – Vol. 13, iss. 13. – P. 346–354.

52. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study / D. K. Arnett [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, iss. 25. – P. 3374–3383.

53. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study / E. Bahramali [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, iss. 2. – e010282 p.

54. Functional polymorphisms in ACE and CYP11B2 genes and atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease / M. Huang [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2009. – Vol. 47, iss. 1. – P. 32–37.

55. Роль полиморфизма I/D гена ACE в развитии фибрилляции предсердий / А. В. Кускаева [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 5–9.

56. Полиморфизм A1166C гена рецепторов 1 типа ангиотензина II у белорусских пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова [и др.] // *Кардиология в Беларуси*. – 2013. – Т. 1, № 26. – С. 4–12.

57. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олдесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В. И. Целуйко [и др.] // *Украинский кардиологический журнал*. – 2013. – № 4. – С. 21–27.

58. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects / D. X. Liu [et al.] // *Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2015. – Vol. 16, iss. 4. – P. 898–909.

59. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism / Y. Jin [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2012. – Vol. 4. – P. 472–478.

60. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai / S. Hou [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, iss. 8. – P. 11803–11810.

61. Роль полиморфизма A/C гена AGTR1 в развитии фибрилляции предсердий / А. В. Кускаева [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 48–52.

62. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications / M. S. Dzeshka [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66, iss. 8. – P. 943–59.

63. Механизмы миокардиального фиброза / А. Х. Каде [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2021. – № 2. – 192 с.

64. Мосейчук, К. А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / К. А. Мосейчук, А. С. Синяева, Е. В. Филиппов // *Научно-практический медицинский рецензируемый журнал Доктор.Ру*. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 14–18.

65. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? / В. А. Ионин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 69–79.

66. Association between transforming growth factor  $\beta$ 1 and atrial fibrillation in essential hypertensive patients / X. Lin [et al.] // Clin Exp Hypertens. – 2015. – Vol. 37, iss. 1. – P. 82–87.

67. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation / A. E. Stanciu [et al.] // Cytokine. – 2018. – Vol. 103. – P. 63–68.

68. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS) / M. A. Rosenberg [et al.] // Am Heart J. – 2014. – Vol. 167, iss. 5. – P. 723–728.

69. Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А. И. Кочетков [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 170–179.

70. Association of Plasma Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / J. Li [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, iss. 5. – e0155275 p.

71. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 – факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? / Е. Л. Заславская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 281–292.

72. Wu, Z. L. [Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and plasma transforming growth factor-beta1 in elderly patients with hypertension] / Z. L. Wu, D. L. Xu, Y. Li // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2009. – Vol. 29, iss. 3. – P. 531–533.

73. MicroRNA-214 exerts a Cardio-protective effect by inhibition of fibrosis / H. Dong [et al.] // Anat. Rec. (Hoboken). – 2016. – Vol. 299, iss. 10. – P.1348–1357.

74. The rs1800470 polymorphism of the TGFB1 gene is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients / O. E. Gichkun [et al.] // Acta Naturae. – 2021. – Vol. 13, iss. 4. – P. 42–46.

75. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / И. Ма [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 93–100.

76. Wang, Y. Association between transforming growth factor  $\beta$ -1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects // Y. Wang // Journal of Biomedical Science. – 2010. – Vol. 17. – P. 23.

77. Буквальная, Н. В. Стратификация риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и возможности первичной профилактики: обзор литературы / Н. В. Буквальная, Л. В. Якубова, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 258-268.

78. Risk Score for Prediction of 10-Year Atrial Fibrillation: A Community-Based Study / D. Aronson [et al.] // Thromb Haemost. – 2018. – Vol. 118, iss. 9. – P.1556–1563.

79. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R. B. Schnabel [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 28, iss. 373(9665). – P. 739–45.

80. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). / A. M. Chamberlain [et al.] // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 107, iss. 1. – P. 85–91.

81. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / A. Alonso [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 18, iss. 2. – 000102e p.

82. Clinical Risk Score for the Prediction of Incident Atrial Fibrillation: Derivation in 7 220 654 Taiwan Patients With 438 930 Incident Atrial Fibrillations During a 16-Year Follow-Up / T. F. Chao [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10, iss. 17. – e020194 p.

83. A Simple Clinical Risk Score (C<sub>2</sub>HEST) for Predicting Incident Atrial Fibrillation in Asian Subjects: Derivation in 471,446 Chinese Subjects, With Internal Validation and External Application in 451,199 Korean Subjects / Y. G. Li [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 155, iss. 3. – P. 510–518.

84. New-onset atrial fibrillation prediction: the HARMS2-AF risk score / L. Segan [et al.] // Eur Heart J. 2023. – Vol. 23. – 375 p.

85. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams [et al.] // Kardiol Pol. – 2019. – Vol. 77, iss. 2. – P. 71–159.

86. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.

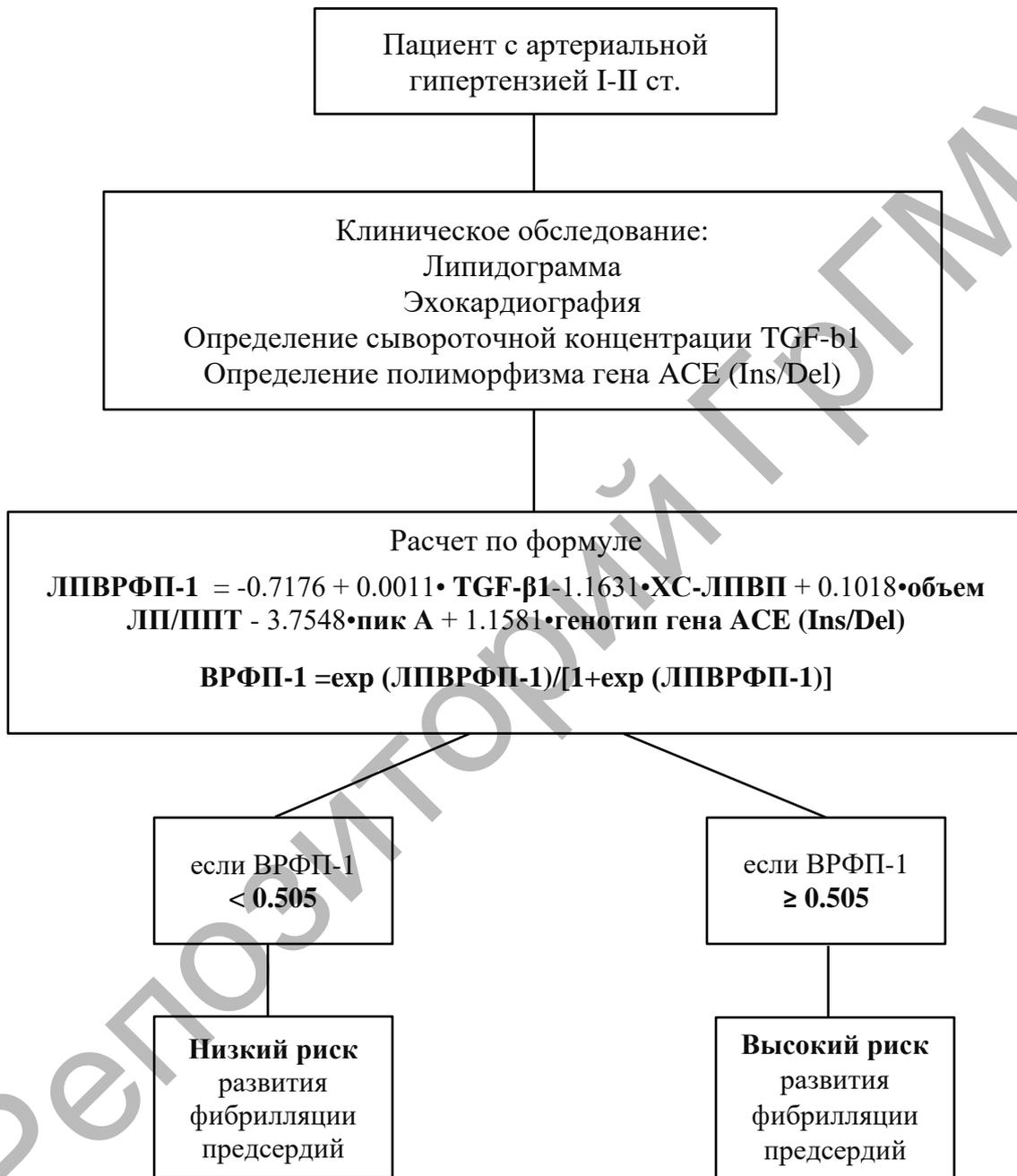
87. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, iss. 1. – P. 1–39.

88. Влияние различных доз статинов на коронарный ангиогенез у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 22–27.

89. Князева, Л. А. Влияние терапии на маркеры субклинического воспаления и ригидность сосудистого русла у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом / Л. А. Князева, А. С. Шишова, И. И. Горяинов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – 267 с.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

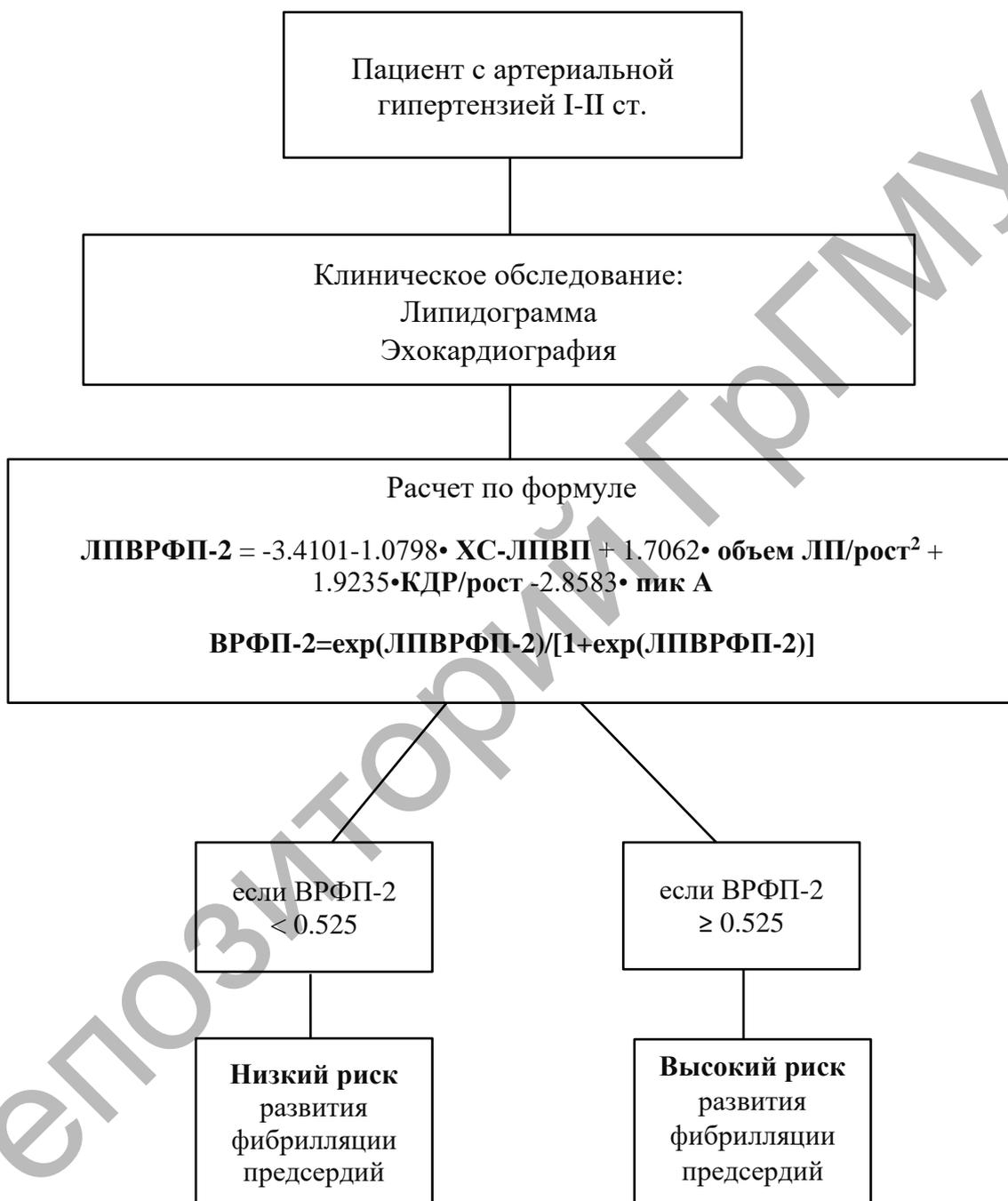
### Алгоритм-1 формирования групп риска по развитию ФП у пациентов с артериальной гипертензией I, II степени с учетом полиморфизма гена ACE (Ins/Del)



Примечание: ВРФП – вероятность развития фибрилляции предсердий; ЛП – левое предсердие; ЛПВРФП – линейный предиктор вероятности развития фибрилляции предсердий; ППТ – площадь поверхности тела; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста-β1; ACE – ангиотензин превращающий фермент

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Алгоритм-2 формирования групп риска по развитию ФП у пациентов с артериальной гипертензией I, II степени



Примечание: ВРФП – вероятность развития фибрилляции предсердий; КДР – конечно-диастолический размер; ЛП – левое предсердие; ЛПВРФП – линейный предиктор вероятности развития фибрилляции предсердий; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

Научное издание

**Снежицкий Виктор Александрович**  
**Буквальная Наталья Валерьевна**  
**Якубова Людмила Валерьевна и др.**

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ  
РАЗВИТИЯ АРИТМИИ**

Монография

Ответственный за выпуск М. Н. Курбат

Компьютерная верстка М. Я. Милевской  
Ст. корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 16.12.2024.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Ризография.  
Усл. печ. л. 4,65. Уч.-изд. л. 3,19. Тираж 30 экз. Заказ 169.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.