

ФГБОУ ВО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шишкова Ксения Юрьевна

**Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293
10 хромосомы
с развитием фибрилляции предсердий**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Никулина Светлана Юрьевна

Красноярск – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
----------------------	----------

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез фибрилляции предсердий.....	12
1.2 Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий.....	20
1.2.1 Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий.....	24
1.3 Оперативное лечение фибрилляции предсердий методом катетерной аблации устьев легочных вен.....	29

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования.....	32
2.2 Общая клиничко- морфологическая характеристика обследуемых лиц.....	33
2.3 Методы исследования.....	47
2.3.1 Клиничко – инструментальные методы исследования.....	47
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	50
2.3.3. Молекулярно –генетический анализ.....	51
2.3.4 Методы статистического анализа.....	53

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические особенности пациентов с первичной и вторичной фибрилляцией предсердий.....	56
---	-----------

3.2.1 Полиморфные аллельные варианты A\G полиморфизма гена <i>SYNPO2L</i> у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы.....	61
3.2.2 Полиморфные аллельные варианты A\C полиморфизма гена <i>MYOZ1</i> у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы.....	70
3.3 Полиморфные аллельные варианты при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	87
3.3.1 rs10824026 Gene <i>SYNPO2L</i>	87
3.3.2 rs3740293 Gene <i>MYOZ1</i>	95
3.4 Исходы оперативного лечения ФП. Эффективность хирургического лечения ФП по данным генетического исследования.....	100
3.4.1 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs10824026 гена <i>SYNPO2L</i>	107
3.4.2 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs3740293 гена <i>MYOZ1</i>	112
3.4.3 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs10824026 гена <i>SYNPO2L</i> в группе первично и повторно госпитализируемых пациентов.....	118
3.4.4 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs3740293 гена <i>MYOZ1</i> в группе первично и повторно госпитализируемых пациентов.....	122
3.5 Множественная логистическая регрессия в прогнозировании развития фибрилляции предсердий.....	126

3.6 Компьютерная модель программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».....	135
3.7 Клинические примеры семей с ФП, ассоциированных с rs10824026, rs3740293.....	141
Глава IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выводы.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Фибрилляция предсердий (ФП) - нарушение ритма сердца, характеризующееся нескоординированной электрической активностью предсердий с частотой 350-700 в минуту, с отсутствием Р волны на ЭКГ и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков [15], что приводит к нарушению механической функции сердца [155]. В 2010 г. число людей с диагнозом ФП в мире составляло более 33 млн. человек. В настоящее время популяционная распространенность фибрилляции предсердий около 1-2% и эти цифры, скорее всего, изменятся в сторону увеличения в ближайшие 50 лет [50, 75, 122].

В Российской Федерации распространенность ФП около 6%, что превышает аналогичные зарубежные показатели в 1,5 раза [126, 130]. Популяционная частота ФП нарастает с возрастом – от <0,5% в возрастной декаде 40-50 лет до 5-15% в возрастной группе 80 лет. По прогнозам специалистов, к 2030 г. ФП разовьется у каждого четвертого взрослого человека среднего возраста в Европе и США, к 2030 г. только в Европе ожидается 14–17 млн. пациентов с ФП [5, 50, 72, 116].

ФП существенно ухудшает качество жизни пациента и повышает риск развития хронических заболеваний почек, инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, старческой деменции, внезапной сердечной смерти и значительно повышает общую смертность [22, 24, 79].

В определенном % случаев (около 30%) ФП регистрируется без определенной связи с какими – либо сердечно-сосудистыми или иными заболеваниями пациента. В литературных источниках данная ФП называется идиопатическая (изолированная) ФП. Генеалогические исследования семей с ФП и генетические исследования генома пациентов с идиопатической ФП предполагают генетическую детерминированность данной патологии [1, 33, 111].

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

В 1997 году В. Brugada et al. впервые представили результаты исследований о кандидатных генах, кодирующих развитие ФП [5]. Ученые высказали гипотезу, что генами – кандидатами ФП могут быть гены β - адренорецепторов *ADRB1*, α -адренорецепторов *ADRA2*, и гены G-протеин сцепленной киназы *GPRRS*, локализованные на 10 хромосоме. В то же время за последнее десятилетие фокус исследований смещен в сторону такого кандидатного гена ФП, как однонуклеотидный полиморфизм rs10824026 гена *SYNPO2L* (синаптодин 2), также локализованного на 10 хромосоме. Ген экспрессируется в сердечной мышце и локализуется в структурах Z – диска, расположенных рядом с саркомерами. Нарушение функции этого гена, предположительно, ведет к запуску механизма re-entry и развитию ФП.

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

В связи с этим **цель** настоящего исследования: разработать и обосновать персонифицированную оценку рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов с учетом полиморфизмов rs10824026 и rs3740293 10 хромосомы.

Задачи исследования:

1. Оценить клинико –ЭКГ проявления ФП у пациентов с первичной и вторичной формами ФП.

2. Проанализировать встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов rs10824026 гена *SYNPO2L* и rs3740293 гена *MYOZ1* среди пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы.

3. Оценить ассоциации полученных генетических данных однонуклеотидного полиморфизма генов *SYNPO2L* rs10824026, *MYOZ1* rs3740293 с особенностями клинического течения фибрилляции предсердий, половозрастными характеристиками пациентов с ФП, размерами левого предсердия.

4. Оценить эффективность хирургического лечения при ФП и проанализировать генетические особенности пациентов с рецидивом ФП.

5. Провести логистический регрессионный анализ для выявления прогностической значимости изучаемых генетических предикторов на факт развития фибрилляции предсердий, учитывая половозрастные и клинико-электрокардиографические формы ФП.

6. Разработать и апробировать компьютерную программу «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».

Научная новизна

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

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

С помощью логистического регрессионного анализа доказана предиктивная значимость генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной формы. Наиболее значимо данная зависимость

реализуется для пациентов женского пола и проведенным хирургическим лечением ФП.

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

Практическая значимость

В результате поиска ассоциаций полиморфизма гена *SYNPO2L* rs10824026, *MYOZ1* rs3740293 был найден генетический маркер риска развития ФП, а разработанная компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» позволит улучшить раннюю диагностику ФП, спрогнозировать вероятность рецидива ФП после оперативного лечения, и, следовательно, будет способствовать персонализированной профилактике заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику

По теме диссертационного исследования разработана компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» с учетом анамнеза и клинико-генетических характеристик пациента.

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с первичной (идиопатической/ изолированной) формой ФП характеризуются более легким клиническим течением ФП по шкале EHRA по сравнению с пациентами вторичной формой ФП.

2. Генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* повышает риск развития ФП. Редкий гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с ФП в группе лиц женского пола с проведенным хирургическим лечением.

3. Носительство гомозиготного генотипа G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциировано с увеличенным размером ЛП у пациентов с ФП.

4. Эффективность хирургического лечения ФП составляет 45% в группе первично госпитализируемых и 15,8% в группе повторно госпитализируемых пациентов. Редкий гомозиготный генотип G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* ассоциирован с развитием рецидива ФП.

5. Логистический регрессионный анализ подтверждает предиктивную значимость наличия генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной формы. Наиболее значимо данная зависимость реализуется при первичной форме ФП для пациентов женского пола.

6. Компьютерная программа «Персонафицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» - новая технология прогнозирования вероятности развития ФП.

Личный вклад автора

Диссертация является самостоятельным научным трудом, выполненным на базе кафедры факультетской терапии с курсом ПО, ФГБУ «Федеральный Центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Красноярск, КГБУЗ КМКБ №20 им. И. С. Берзона, «Научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии» Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого и в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний «Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в г. Новосибирске.

Автор осуществлял набор пациентов, врачебный осмотр с забором биоматериала (кровь), про- и ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт. Самостоятельно осуществлял экстракцию ДНК из венозной крови больных с последующим генотипированием исследуемых полиморфизмов. Автором сформирована база данных пациентов с фибрилляцией предсердий,

проведен статический анализ с последующей публикацией результатов, создан информационный продукт – компьютерная программа «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий», полностью написанна диссертация.

Апробация основных положений работы

Отдельные фрагменты и положения научной работы обсуждены на следующих конференциях:

1. Выступление 10.06.2017г. с докладом " Association of polymorphisms of 10 chromosomes with the atrial fibrillation" на Российско-Итальянской конференции в ФЦССХ г. Красноярск
2. Выступление 27.09.2018г. с докладом "Оценка эффективности РЧА у пациентов с ФП в зависимости от индивидуальных особенностей генотипа. Первый опыт" на российском национальном конгрессе кардиологов в г. Екатеринбург с участием профессора Никулиной С.Ю. (профессор, заведующая кафедры факультетской терапии с курсом ПО), Черновой А.А. (доцент кафедры факультетской терапии с курсом ПО)
3. Выступление 18.10.2019г. с докладом «Ассоциация полиморфизма rs10824026 в развитии фибрилляции предсердий» в конкурсе молодых ученых в рамках Всероссийской кардиологической конференции
4. Участие 20.09.2018 в Российско-японском медицинском симпозиуме со стендовым докладом на тему " Association of polymorphisms of 10 chromosomes with the atrial fibrillation ", г. Красноярск
5. Выступление 03.06.2019г. с докладом на английском языке «Development of the software and analytical complex of AF for PC» в рамках проведения внутриуниверситетской конференции.
6. Выступление 25.01.2020г. с докладом «Ассоциации полиморфизмов rs10824026 в развитии фибрилляции предсердий» на I Международном конгрессе «Генетика и сердце», г. Москва
7. Выступление 01.10.2020г. с докладом "Кандидатные гены фибрилляции предсердий" на российском национальном конгрессе кардиологов в г. Казань с

участием профессоров Никулиной С.Ю. (профессор, заведующая кафедры факультетской терапии с курсом ПО), Черновой А.А. (доцент кафедры факультетской терапии с курсом ПО).

8. Выступление 13.10.20г. в рамках IX съезда кардиологов Сибирского Федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» с докладом «Генетические предикторы фибрилляции предсердий».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 4 - в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 1 опубликована в международной печати (Web of Science), 1 авторское право на программно-аналитический комплекс

1. Putative role of Brugada syndrome genes in familial atrial fibrillation / Maltese P.E., Aldanova E., Kriuchkova N., et al. //European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2019. - Vol.23, №17. - P.7582-7598.
2. Роль однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена SYNPO2L в развитии фибрилляции предсердий в исследовании на восточносибирской популяции / С. Ю. Никулина, К. Ю. Шишкова, В. А. Шульман, и др. // CardioСоматика. - 2019. - Т.10, №4. - С.34-38.
3. Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий / С. Ю. Никулина, К. Ю. Шишкова, В. А. Шульман, и др.// CardioСоматика. - 2020. - Т.11, №2. - С.50-54.
4. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий (Обзор литературы) / С. Ю. Никулина, К. Ю. Шишкова, В. А. Шульман, и др. // Российский кардиологический журнал. -2021. Т.26, №7. – С116-120.
5. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий методом множественной логистической регрессии / С. Ю. Никулина, К. Ю. Шишкова, А. А. Чернова, В. А. Шульман. - DOI: 10.18565/therapy.2021.9.66-74 // Терапия. - 2021. - № 9. - С. 66-74.
6. Программно-аналитический комплекс Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий //№2020660353. 24.08.2020г.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) - наджелудочковая тахикардия с хаотической электрической активностью предсердий и, как следствие, их неэффективным сокращением [15]. Типичная картина ЭКГ при ФП представляет собой нерегулярные интервалы RR и отсутствие P- зубцов [1,15].

Различают пароксизмальную, персистирующую, длительно персистирующую и постоянную форму ФП [155]. Также различают клиническую и субклиническую ФП. Клиническая включает симптомную и бессимптомную форму, диагностируемую по типичной картине ЭКГ и наличию эпизодов аритмии продолжительностью не менее 30 секунд. Субклиническая диагностируется у лиц без симптомов аритмии, если клиническая форма ФП ранее не выявлялась, и может быть выявлена в процессе непрерывного кардиомониторинга [1, 15].

ФП в настоящее время является самой распространенной устойчивой аритмией [1, 15, 27, 78], приводящей к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как кардиоэмболия или развитие острого нарушения мозгового кровообращения [49, 119, 151], нарушение функции левого желудочка и сердечная недостаточность [36, 80], внезапная сердечная смерть [130]. Распространенность ФП в общей популяции в настоящее время достигает 2-4% [79]. В России процент пациентов с диагнозом по МКБ-10, код I48 (фибрилляция и трепетание предсердий) составляет около 8% от всех пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что соответствует 1–2% от всего населения [5].

На 2016 г. диагноз ФП был зарегистрирован у 43,6 млн человек в мире с преобладанием в США и Европе [15], а в 2019 г. – около 59,7 миллиона человек в общей популяции, и за период с 1990–2019 гг. число регистрируемых случаев ФП увеличилось вдвое [75]. Благодаря увеличению средней продолжительности жизни и повышению качества диагностики, в скором времени ожидается

дальнейший рост регистрируемых случаев ФП более чем вдвое [15, 149].

Ожидается, что в США к 2050 г. распространенность ФП достигнет 6-12 млн человек, а в Европе к 2060 г. – 17,9 млн человек [97]. Кроме того, рост числа случаев ФП ведет к увеличению затрат на здравоохранение [30].

Примерно треть пациентов с ФП имеют одну, а 10% – более 2-х госпитализаций в год, что вдвое чаще, чем у сопоставимых по возрасту и полу пациентов без ФП [6]. ФП связана с самой высокой частотой госпитализаций, особенно в пожилом возрасте [91]. На долю ФП в США по некоторым данным, приходится до 6,8% всех госпитализаций [50]. Число госпитализаций с первичным диагнозом ФП в США с 1996 г. по в 2010 г. увеличилось примерно в 1,4 раза [145]. Через год после установления диагноза, рецидив ФП случается в 10% случаев [4].

ФП ассоциирована с повышенным риском смертности от всех причин [32, 106], по данным авторов Мещериной и др. – с двукратным у женщин и 1,5-кратным у мужчин, что, прежде всего, связано с наличием коморбидной патологии [6]. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ на 2016 год, в России по причине ФП умерло около 2% населения среди всех смертей по причине сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Риск развития ФП удваивается с каждым прогрессивным десятилетием возраста и, по одним данным, превышает 20% к возрасту 80 лет [149], по другим – распространенность ФП достигает 9% после 65 лет и 17% у людей старше 80 лет [103, 152]. У людей младше 50 лет ФП встречается очень редко, менее, чем в 0,1% случаев [113]. В России популяционная частота ФП нарастает с возрастом, пик роста абсолютного числа случаев ФП отмечается в возрастном промежутке 75-79 лет [5].

В любом возрасте ФП чаще встречается у мужчин [126, 152]. Согласно опубликованному в 2015 г. Фрамингемскому исследованию, за прошедшие 50 лет частота возникновения и распространенность ФП увеличилась в 4,7 раз у мужчин и в 3,6 раз у женщин [50].

Риск развития ФП зависит от этнической принадлежности, и у представителей европеоидной расы он выше, чем у представителей негроидной расы даже при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [69, 96, 152]. Риск развития ФП также выше у лиц европейского происхождения в сравнении с азиатами и латиноамериканцами [70, 106, 134].

Факторы риска ФП можно разделить на неконтролируемые и контролируемые, а последние – на кардиологические и не кардиологические. К неконтролируемым относятся пожилой возраст, мужской пол, этническая принадлежность и генетические факторы. К контролируемым кардиологическим относятся различные патологические процессы в миокарде или нейрогуморальном аппарате, регулирующем деятельность сердечной мышцы. К не кардиологическим – заболевания дыхательной системы, эндокринные болезни, а также синдром обструктивного апноэ во сне, курение, ожирение, употребление алкоголя и уровень физической нагрузки [4, 15, 27, 42, 44, 48, 84, 103, 135, 152].

Множество патофизиологических механизмов участвует в развитии ФП, но решающую роль играют различные формы ремоделирования предсердий: сократительная, структурная и «электрическая» (определяющая гетерогенность электрических функций) [91, 111]. Структурное ремоделирование предсердий приводит к электрической диссоциации между мышечными волокнами и локальной неоднородности проведения возбуждения, что вызывает появление небольших очагов циркуляции возбуждения (механизм re-entry, инициирующий аритмию) [57, 91]. Структурное ремоделирование развивается вследствие изменений в кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе; одним из определяющих моментов является развитие фиброза предсердий [111], который может выявляться при проведении МРТ даже у пациентов с нормальными показателями эхокардиографии [137].

ФП может быть вызвана множеством факторов, которые нарушают нормальную электрическую проводимость [39]. Значительную роль в возникновении и развитии наджелудочковой аритмии отдана нарушениям электролитного баланса, таким как гипогликемия, гипергликемия,

гипомагниемия, а также изменения работы парасимпатической и симпатической нервной системы, в частности, неравномерное распределение катехоламинов в миокарде [47, 100, 122]. Стойкая тахикардия может быть причиной электрического ремоделирования предсердий за счет изменений внутриклеточного содержания ионов кальция и экспрессии белков ионных каналов [39, 111].

Выделяют изолированную и вторичную по отношению к другим заболеваниям ФП [95, 98]. В 30% случаев состояние характеризуют как идиопатическое, возникающее вследствие генетической предрасположенности [137]. Оставшиеся 70% относят к вторичной форме.

Вторичная ФП может быть связана со структурным поражением миокарда: приобретёнными или врожденными (например, клапанными) патологиями; такие коморбидные состояния, как ИБС, АГ, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, ИМ ведут к развитию воспалительных процессов, фиброзированию и в итоге к ремоделированию предсердий [39, 137].

АГ – самый известный фактор риска развития ФП, связана с увеличением в 1,8 раза риска развития впервые возникшей ФП и 1,5-кратным увеличением риска перехода в постоянную форму [13, 57]. Длительно существующая гипертоническая болезнь с годами приводит к развитию гипертрофии левого желудочка [25]. В результате развившейся гипертрофии ЛЖ, снижается эластичность мышечной ткани и увеличивается её ригидность, в результате этих процессов меняется давление наполнения левого желудочка, развивается диастолическая дисфункция и ремоделирование левого предсердия, его дилатация и фиброзирование [30, 25, 13]. Одним из предполагаемых механизмов, лежащих в основе развития ФП при АГ, является ремоделирование предсердий в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, стимулирующей процессы фиброзирования миокарда и увеличение диастолической нагрузки на левое предсердие [2, 28, 30].

Сердечная недостаточность является одновременно фактором риска ФП и неблагоприятным клиническим исходом, связанным с ФП (в большей степени), что объясняется общими механизмами, обеспечивающими нейрогормональные и провоспалительные изменения [37]. Это характерно и для ИБС, и для ИМ: наличие этих патологий как увеличивают риск ФП, так и создает петлю положительной обратной связи, в результате работы которой патологические изменения в сердечно-сосудистой системе прогрессируют [31, 37].

Сердечная недостаточность, ИМ и ФП также имеют общие факторы риска, такие как АГ, сахарный диабет (СД), ИБС и пороки клапанов сердца [15, 37]. Распространенность ФП у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 13-27% [37], и согласно Фрамингемскому исследованию, ассоциируется с увеличением риска ФП в 4,5 раза у мужчин и в 5,9 раз у женщин [89]. По данным авторов Staerk et al., сердечная недостаточность увеличивает риск ФП в диапазоне от 2,67 до 3,37 раз [37]. Установлено, что сердечная недостаточность является ведущей причиной смерти через год после начала ФП [29].

У 17–47% пациентов с ФП также выявляется ИБС, а у 1–5% пациентов с ИБС также диагностируют ФП [118]. ФП связывают с двукратным повышением риска ИМ. Частота ишемических эпизодов в миокарде наиболее высока в течение первого года после возникновения ФП [37]. ИМ при ФП может быть связан с тромбозом коронарной артерии; ишемия миокарда может возникать из-за измененной гемодинамики при связанной с ФП тахикардии, а также ИМ ведет к ремоделированию левого желудочка, что запускает цепочку событий, в результате которой может развиваться ФП [37].

Клапанные патологии сердца ассоциированы с ФП и являются фактором риска ее развития. Примерно 30% пациентов с диагнозом ФП имеют поражение клапанного аппарата сердца, часто выявляемую только при эхокардиографии [14, 15, 148]. ФП клапанного генеза чаще всего развивается в результате тяжелой патологии митрального либо аортального клапана [2, 13, 14, 15]. Прогноз течения ФП хуже у тех пациентов, у кого в анамнезе проведено хирургическое лечение на

клапанах сердца [88]; у пациентов, страдающих ФП, патология клапанов повышает риск тромбоза и инсульта [15].

У больных с неустойчивыми пароксизмальными тахикардиями, в том числе на фоне синдрома LGL (Лауна-Ганонга-Левайна) [140] или WPW (Вольфа-Паркинсона-Уайта), могут возникать пароксизмы ФП [147]. Риск развития пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий вдвое выше у женщин по сравнению с мужчинами и растет с возрастом. Кроме того, пароксизмальные тахикардии могут возникать после ИМ, при ревматической болезни сердца, пролапсе митрального клапана, пневмонии, хронических заболеваниях легких и перикардите [117].

Ожирение является мощным прогностическим фактором возникновения ФП, что подтверждается многочисленными исследованиями. В целом, ожирение увеличивает риск развития ФП на 49% [37]. Мета-анализ 25 исследований, в которых приняли участие около 2,5 млн человек, показал, что увеличение ИМТ на 5 единиц увеличивает суммарный относительный риск ФП в 1,28 раза [45]. Ожирение, само по себе, фактор риска развития диастолической дисфункции ЛЖ, и приводит к увеличению размера ЛП [37]. Согласно результатам недавних клинических исследований, выявлено, что, толщина и объем эпикардальной жировой ткани являются риском развития ФП [114]. Таким образом, снижение веса может помочь снизить вероятность развития ФП. Известно, что значительное снижение веса (до 15 кг) и контроль над другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ведет к снижению количества рецидивов ФП [14].

Генетическая предрасположенность к повышенному уровню кортизола в плазме крови связана с повышенным риском развития ФП. Повышенный уровень кортизола связан с развитием АГ и ожирения, являющимися предикторами структурных изменений левого желудочка [120].

С развитием ФП связана дисфункция щитовидной железы [13,14], ФП является наиболее частым тяжелым осложнением гипертиреоза [125]. Частота пароксизмов ФП повышается при сниженном уровне тиреотропного гормона

(ТТГ) и нормальном значении тиреоидных гормонов, данные клинически выражаются в субклиническом гипертиреозе [13,14]. Предикторами тиреотоксической ФП являются пожилой возраст, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и мужской пол; распространенность тиреотоксической ФП составляет 7–8% среди пациентов среднего возраста, 10–20% среди пожилых людей и 20–35% среди пациентов с ИБС или патологией клапанов сердца [40, 125]. Ожирение, хроническая болезнь почек, протеинурия, повышенный уровень печеночных трансаминаз и С-реактивного белка повышают риск тиреотоксической ФП, а использование бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антиаритмических препаратов – снижают этот риск [125]. Что касается уровня гормонов щитовидной железы, данные противоречивы. Как правило связи уровня в крови Т3 и Т4 с частотой тиреотоксической ФП не выявляется [40, 125], но в некоторых исследованиях показано, что уровень Т3 и Т4, либо только Т4 у таких пациентов повышен [81].

Сахарный диабет представляет собой существенный фактор риска ФП. СД и нарушенный обмен глюкозы увеличивает риск развития ФП на 34%, и риск развития ФП увеличивается на 3% с каждым годом заболевания [27, 37]. Молекулярный механизм связи резистентности к инсулину и патологии сердца сложен и включает нарушение митохондриальной функции и окислительный стресс, определяющие изменение экспрессии ряда генов [37].

ХОБЛ повышает риск развития ФП [37]. Синдром обструктивного апноэ во время сна - провоцирующий фактор риска развития ФП, поскольку апноэ изменяет работу вегетативной нервной системы, и влияет на размер ЛП и его давление [13, 14].

Пациенты с хроническими заболеваниями почек (ХБП) больше других подвержены развитию ИБС и сердечной недостаточности. ХБП ассоциирована с АГ, гипертрофией левого желудочка и системным воспалением. ФП регистрируется у 15-20% пациентов с ХБП [13, 14]. Alonso et al. изучили ассоциацию хронической болезни почек с ФП у 10328 мужчин и женщин. Они обнаружили, что снижение функции почек и наличие альбуминурии имело

сильную корреляционную связь с распространенностью ФП в течение 10 лет наблюдения [43].

Мета-анализ семи когортных исследований, в которых исследовали 12554 случаев ФП, показал, что употребление алкоголя повышает риск ФП у всех употребляющих, и увеличение риска составило 1,08 на каждые 12 г в день увеличения среднего потребления алкоголя [133]. По другим данным, небольшой уровень потребления алкоголя (до 1 стандартной порции в день) не связан с развитием ФП [20]. В еще одном исследовании показано, что у людей, пьющих меньше 56 гр. алкоголя в неделю, риск развития ФП значительно меньше, по сравнению с абсолютными трезвенниками [132]. Однако регулярное употребление умеренного и большого количества алкоголя может оказывать прямое токсическое действие на сердечную мышцу и способствовать развитию кардиомиопатии, которая будет способствовать развитию ФП [62]. Для женщин количество и длительность приема алкоголя, способные вызвать патологический эффект на миокард, меньше, чем для мужчин [133].

Что касается употребления кофе, считается, что напитки с кофеином повышают риск аритмий. Но недавние данные указывают на существование более сложных закономерностей. В одном из исследований показано, что только эпизодическое употребление кофе связано с умеренно повышенным риском развития ФП, а привычное употребление кофе – не связано [90]. В другом исследовании, в когорте из 18960 человек, показан эффект зависимости от дозы: употребление от 1 до 3 чашек кофе в день, в отличие от большего количества, даже снижало риск развития ФП [21].

Известно, что у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, повышен риск заболеваний, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [132]. Напротив, регулярная физическая активность оказывает благотворное влияние на многие факторы риска. Физическая активность связана с уменьшением систолического артериального давления на 3–5 мм рт. ст., со снижением массы тела, что профилактирует ИБС и развитие ФП [129]. С другой стороны, существуют свидетельства, что чрезмерные физические нагрузки увеличивают

риск возникновения ФП [15, 53]. Проспективное исследование «случай-контроль» показало, что у людей, которые «накопили» около 2000 часов интенсивных упражнений за свою жизнь, риск ФП был снижен, по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни, но риск ФП у тех, кто упражнялся больше 2000 часов, был повышен [53].

Эпизод ФП может быть вызван такими факторами, как электротравма [131] или оперативное вмешательство [16]. В этом случае устранение основной причины позволяет предотвратить рецидив пароксизма ФП.

В последние десятилетия активно обсуждаются генетические предпосылки риска развития ФП, появилось значительное количество публикаций, посвященных генетической детерминированности ФП и достигнуты значимые успехи в верификации генетических вариантов, связанных с ФП [3, 23, 34, 66, 110, 134].

1.2 Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий.

С генетической предрасположенностью связывают примерно 30% случаев ФП, рассматривая ее как идиопатическую (lone atrial fibrillation) [137]. Генетические варианты связаны с началом и прогрессированием ФП, опосредуя структурные и электрофизиологические изменения миокарда [23, 38].

Генетический базис ФП начали исследовать с семейных случаев этого заболевания, которые документируются еще с 1936 г. [66] С тех пор в литературе представлен ряд исследований, доказывающих генетическую обусловленность развития ФП в семьях, в первую очередь изолированной формы.

В ряде исследований были обследованы несколько семей из Испании, в которых были задокументированы случаи ФП в нескольких поколениях [66, 143]. Однако семейный характер ФП был подтвержден лишь в 1942 г. [35]. Аналогичное исследование было проведено в Исландии: в когорте из 5269 пациентов был подтвержден и идентифицирован 1,77-кратный повышенный риск ФП у родственников первой степени родства [35, 58]. В 1957 г. Н. Gould сообщил

о 5 поколениях семьи, состоящей из 22 человек, у которых при отсутствии других сердечных заболеваний развилась ФП [115].

В 1996 г. во Франции Poret P. составил портрет семьи, где в трех поколениях у пяти родственников прослеживалась ФП в молодом возрасте [12]. Одновременно немецкий ученый Bertram H. [61] сообщил об идиопатической семейной ФП в семье, проживающей в Германии, обследовав 4 поколения этой семьи. В предоставленных результатах было описано 5 человек с брадиаритмией и 3 – с идиопатической ФП, диагностированной в раннем возрасте. Тогда же Brugada R. и его коллеги описали первый генетический локус для ФП – SCN5A, который кодирует α -субъединицу натриевого канала NaV1.5 [85]. Спустя год Girona J. et al. наблюдал за 2 испанскими семьями, и выявил ФП у 20 из 50 обследованных, что также говорит о генетически детерминированной ФП [11]. В 1998 г. Tikanoja T. et al. впервые задокументировали результаты развития ФП у женщин, находящихся на момент исследования во 2 триместре беременности, при этом по факту рождения у обоих детей зафиксирована постоянная форма ФП [60].

В 2003 г. была зафиксирована генетически обусловленная ФП в азиатской популяции. Chen Y. H. et al. впервые описали генетическую мутацию, локализованную в хромосоме 11p15.5 мутацию Ser140Gly в гене KCNQ, которая кодирует альфа-субъединицу калиевого канала [93]. В 2004 г. Fox C.S., ссылаясь на результаты своего наблюдения, сообщил, что в случае обнаружения ФП у родителей, у потомства, с высокой долей вероятности разовьется ФП [116].

Результаты Фрамингемского исследования показали, что семейная история ФП удвоила у потомков риск возникновения ФП. Также частота встречаемости ФП оказалась в два раза выше для монозиготных близнецов, в сравнении с дизиготными (22,0 % против 11,6%, $P < 0,0001$) [59].

В последние десятилетия в мировой литературе представлено довольно много исследований на тему генетической детерминации. Сейчас изучение молекулярно-генетических вариантов развития ФП представляет собой выявление генов, мутации в которых ведут к возникновению аритмии, и изучение полиморфизма генов-предикторов (генов-кандидатов), ответственных за развитие

ФП [72]. Однако верификация мутаций, определяемых при моногенных формах наследственной ФП, позволила получить важную информацию о патогенезе ФП. Согласно литературным данным, чаще всего семейные формы ФП определяют мутации генов, кодирующих субъединицы калиевых и натриевых каналов, как усиливая их функцию, так и приводя к ее потере [105].

Несколько типов калиевых каналов, экспрессируемых в кардиомиоцитах, отвечают за поддержание мембранного потенциала покоя, а также играют роль в реполяризации и формировании механизма повторного обратного входа импульса (re-entry) [66, 72]. Мутации, связанные с потерей функции калиевых каналов, также являются триггерами механизма re-entry и запуска ФП, а ошибочное блокирование уже нефункциональных калиевых каналов Kv1.5 может привести к переходу ФП в хроническую форму [127]. Подобный механизм развития ФП наблюдается и при мутациях, кодирующих белки натриевых каналов [127].

Идентификации мутаций и полиморфизмов генов, связанных с ФП, сильно способствовали генетические достижения последних десятилетий. Значительного прогресса в понимании генетических основ ФП удалось достигнуть с появлением методики полногеномного поиска ассоциаций – genome-wide association studies (GWAS) [33, 34, 65, 66, 86, 134].

GWAS представляет собой генотипирование сотен тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), распределенных по всему геному, и сравнение частоты этих полиморфизмов у больных с различными заболеваниями и в контрольной группе. В отличие от семейного анализа, GWAS позволяет анализировать целые популяции, и благодаря GWAS, проводившемуся в последние годы с постоянно увеличивающимися размерами выборок, стало возможным идентифицировать все возрастающее число кандидатных генетических вариантов, связанных с ФП [23, 64, 132].

Первое описание связи между ФП и SNP, расположенном на хромосоме 4q25, с использованием GWAS было выполнено в 2007 г. [66, 72]. Наиболее значимые для развития ФП SNP обнаружены в некодирующей области хромосомы 4q25, примерно на 150 тыс. п.о. выше гена, кодирующего

гомеобоксодержащий фактор транскрипции Pitx2 [23, 146]. У рыбок данио рерио, нокаутных по Pitx2, наблюдается фенотип, обладающий значительным сходством с патологиями, наблюдаемыми у пациентов с ФП [51].

Благодаря GWAS появилось больше данных о мутациях в генах, кодирующих ионные каналы. Так был верифицирован значимый для развития ФП ген KCNN3, кодирующий перенос ионов калия через мембрану кардиомиоцита. Связанный с ФП ОНП rs13376333, с высокой значимостью, оказался локализован на хромосоме 1q21 в интроне гена KCNN3 [23, 150]. Появились новые сведения о гене HCN4, кодирующем активируемый катионный канал, определяющий работу пейсмекеров сердечной мышцы [76]. Мембранный белок CAV1, кодирующий белок кавеолин-1, в свою очередь ответственный за передачу сигналов в клетке через ионные каналы в мембране кардиомиоцита [76].

С помощью GWAS была получена разгадка странного парадокса, наблюдающегося в США на протяжении многих лет. Частота артериальной гипертонии и ожирения (метаболический синдром) в США значительно чаще встречается у афроамериканцев по сравнению с лицами европеоидной расы (белые американцы). В то же время, частота встречаемости ФП на 31,7% выше у белых американцев по сравнению с афроамериканцами [69, 141]. В работу, проведенную Roberts et.al., было включено три крупных популяционных проспективных когортных исследования, начатых в США между 1987 и 1997 гг.: CHS – исследование здоровья сердечно-сосудистой системы (n = 3969, возраст участников старше 65 лет), ARIC – исследование риска атеросклероза (n = 12341, возраст участников 45-64 года) и Health ABC – исследование «здоровье, старение и состав тела» (n = 1015, возраст участников 70-79 лет). Участниками исследований были как белые американцы, так и афроамериканцы, а также люди смешанного происхождения, имеющие разный генетический вклад разных рас, у которых была диагностирована ФП [69]. В результате было выявлено 9 SNP, связанных с риском развития ФП у участников из групп CHS и ARIC. Три из них: rs2200733, rs3807989 и rs10824026 были непосредственно генотипированы в исследовании CHS, а два: rs2200733 и rs2106261 – в исследовании ARIC. Анализ

показал, что SNP rs10824026 (хромосома 10: позиция 73661450) повышает риск развития ФП у европеоидов в сравнении с афроамериканцами на 11,4% (95% ДИ 2,9-29,9%) [69].

Работа Roberts et al. еще раз подчеркнула проблему того, что подавляющее большинство участников генетических исследований ФП имели европейское происхождение, что ведет к нерепрезентативности выборки [134]. Сейчас такие исследования активно проводятся среди разных этнических групп [26, 70, 109, 134, 139].

В 2017 г. были опубликованы результаты крупных исследований с использованием поиска GWAS, выполненных на корейских и японских когортах [134]. Были выявлены этнические различия в азиатской популяции: несколько генетических локусов оказались связаны с развитием ФП именно в азиатских когортах [87].

Несмотря на распространенность факторов риска ФП среди латиноамериканцев, распространенность самой ФП в этой популяции низкая. В когорте латиноамериканцев (103 случая ФП и 610 человек в контрольной группе) исследовали влияние 9 основных SNP, связанных с ФП у пациентов европейского происхождения. Это SNP на хромосомах 1q21: rs13376333, и rs6666258, на 1q24: rs3903239, на 4q25: rs2200733 и rs10033464, на 10q22: rs10824026, на 14q23: rs1152591 и на 16q22: rs2106261 и rs7193343. Только SNP rs10033464 на хромосоме 4q25 (около гена PITX2) оказался достоверно связан с развитием ФП в этой выборке [70].

Недавно исследовали несколько SNP, являющихся факторами риска ФП у лиц европейского происхождения, в когорте китайского происхождения: rs593479 на хромосоме 1q24, rs3807989 – на 7q31, rs6479562 – на 9q22, rs10824026 – на 10q22, rs1152591 – на 14q23 и rs7164883 – на 15q24. Только SNP rs3807989 в гене, кодирующем CAV1, ассоциировался со снижением риска ФП; ассоциаций между другими локусами, включая rs10824026, и риском ФП выявлено не было [139, 144].

Начиная с 2018 г. темпы роста идентифицированных с помощью GWAS новых локусов, связанных с ФП, резко возросли. К настоящему времени с помощью метода GWAS идентифицировано более 170 SNP, связанных с ФП [23, 33, 65]. Несмотря на это, четкого понимания вклада генетических факторов риска ФП в заболеваемость пока нет, как и четкого понимания связи между полигенными и моногенными вариантами предрасположенности к ФП [104].

1.2.1 Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий.

Связанный с ФП локус rs10824026, обнаруженный на хромосоме 10q22, в последнее время обращает на себя особое внимание исследователей [8, 23, 66, 74, 77, 150, 109, 154].

Еще в ранних исследованиях генетических предпосылок развития ФП на примере одной из испанских семей из 26 человек, члены которой в нескольких поколениях были подвержены ФП по аутосомно-доминантному типу, было показано, что ген, ответственный за ФП, расположен на хромосоме 10q в области 10q22-q24 [85]. Позже был сделан вывод, что связь с ФП в этой области в большей степени опосредована SNP, расположенными в последовательности генов *SYNPO2L* и *MYOZ1* [56, 66, 154]. Это локус rs10824026 и находящиеся с ним в тесном сцеплении ассоциированные с ФП rs3812629, rs34163229, rs60632610 и rs3740293 [74, 150]. В 2014 г. Honghuang Lin et al. опубликовали статью, в которой сообщалось, что SNP rs3740293 непосредственно связан с геном *MYOZ1* [63].

Вариант rs3812629, также обнаруженный в гене *SYNPO2L*, по одним данным связан с ФП [68], по другим – описан как связанный с увеличением длительности электрокардиографической Р-волны и со снижением риска развития ФП [107].

Более поздние исследования уточнили роль SNP, расположенных на хромосоме 10, и генов *SYNPO2L* и *MYOZ1* в предрасположенности к ФП. Сейчас на 10 хромосоме человека известно, как минимум 12 SNP, ассоциированных с ФП

(табл. 1.2.1.1). Большая часть из них связана с местом нахождения генов *SYNPO2L* и *MYOZ1*, белковые продукты которых вовлечены в патогенез ФП.

SNP rs10824026, ассоциированный с риском развития ФП, расположен в генетическом локусе 10q22.2, на 5 т.п.н. выше гена *SYNPO2L* и 20 т.п.н. выше гена *MYOZ1* [69, 74, 77, 121]. Белки, кодируемые генами *MYOZ1* и *SYNPO2L*, активно экспрессируются в тканях сердца, а также в скелетных мышцах. Они локализуются на Z-диске и определяют сердечную саркомерную функцию [23, 67, 69].

Таблица 1.2.1.1

Связь ФП и ОНП, расположенных на 10 хромосоме

Rsid	Локус	Ближайший ген	Элемент	Источник
rs10824026	10q22.2	<i>SYNPO2L</i>	Интрон	[36, 118, 126]
		<i>MYOZ1</i>		[36, 126]
rs3740293	10q22	<i>SYNPO2L</i>	3'-нетранслируемая область	[123, 127]
		<i>MYOZ1</i>		
rs3812629	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[121, 124, 125]
rs34163229	10q22.2	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[121]
rs60632610	10q22	<i>SYNPO2L</i>	Миссенс-мутация	[121]
rs12415501	10q24.33	<i>NEURL1</i>	Интрон	[83, 118]
rs6584555	10q24.33	<i>NEURL1</i>	Интрон	[83, 118]

rs6480708	10q22.2	<i>VCL</i>		[105]
		<i>SYNPO2L</i>	Интрон	[118]
rs7919685	10q21.3	<i>REEP3</i>	Интрон	[112, 118]
rs11001667	10q22.3	<i>LRMDA</i>	Интрон	[118, 128]
rs1044258	10q24.32	<i>ARMH3</i>	3'- нетранслируемая область	[112, 118]
rs4746140	10q	<i>SYNPO2L/A</i> <i>GAP5</i>	Межгенный участок	[129]

Белок миозенин-1, кодируемый геном *MYOZ1*, по-видимому, участвует в передаче сигналов кальциневрина и взаимодействует с белками Z-диска саркомера, включая α -актинин и γ -филамин, обеспечивая стабильность структур саркомеров мышечных [73, 121]. Ген *SYNPO2L* кодирует синаптоподин-2-подобный белок, первоначально описанный в кардиомиоцитах, происходящих из плюрипотентных стволовых клеток. Синаптоподин-2-подобный белок, также как миозенин-1, взаимодействует с α -актинином [67].

Нарушение регуляции белков Z-диска часто приводит к кардиомиопатии [154]. Известно, что гиперэкспрессия фетальной изоформы *SYNPO2L* у мышей вызывает гипертрофические изменения сердца, интерстициальный фиброз, и это сопровождается нарушением атриовентрикулярной проводимости и диастолической дисфункцией [154]. Кроме того, rs10824026 расположен рядом с локусом длинной некодирующей РНК AC073389.2, антисмысловой по отношению к транскриптам генов *SYNPO2L* и *AGAP5* [77] и, возможно, участвующей в их регуляции, что также может опосредовать риск развития ФП.

Картирование локусов количественных признаков eQTL, выполненное в образцах ткани предсердий человека, позволило установить наличие ассоциации между rs3740293 и экспрессией гена *MYOZ1* [67], что служит еще одним косвенным свидетельством роли этого белка *MYOZ1* в патогенезе ФП. Исследование экспрессии генов в левом предсердии человека (ткани, являющейся

главной мишенью ФП) показало, что SNP rs10824026 является значимым цис-eQTL как для гена *SYNPO2L*, так и для гена *MYOZ1*. Более значимым цис-eQTL rs10824026 оказался для гена *MYOZ1*, ген *SYNPO2L* – на втором месте. При этом связь оказалась направлена противоположным образом: rs10824026 связан со сниженной экспрессией гена *MYOZ1*, но с повышенной экспрессией гена *SYNPO2L* [67].

Целью исследовательской группы Hall et al. было выяснить, как именно обнаруженные с помощью методики GWAS связанные с ФП локусы в некодирующих областях влияют на развитие ФП. Для этого они исследовали организацию ДНК в пространстве клеточного ядра, так как, вероятно, влияние происходит путем изменения активности связывания с ДНК пространственно удаленных от целевой последовательности ДНК энхансеров, репрессоров или факторов транскрипции. Они идентифицировали 15545 энхансерных последовательностей, специфичных для левого предсердия, и построили модель регуляторной сети генов, лежащей в основе предрасположенности к ФП. Эта сеть включает в себя многие кандидатные гены, связанные с предрасположенностью к ФП, включая *SYNPO2L* [55].

При анализе материалов, полученных в рамках проекта FinnGen (Финляндия), составляющих 12859 случаев ФП и 73341 человек в контрольной группе, в гене *SYNPO2L* был обнаружен вариант сайта сплайсинга, определяющий потерю функции *SYNPO2L*, расположенный в ассоциированном с ФП локусе на хромосоме 10. Этот вариант был связан с повышенным риском ФП с относительно высоким отношением шансов 3,5 [99].

Анализ экспрессии генов *MYOZ1* и *SYNPO2L*, показал, что предполагаемый вариант риска ФП rs10824026 связан с 0,39-кратным снижением экспрессии *MYOZ1*; при этом связи уровня экспрессии *SYNPO2L* с этим генным вариантом не обнаружено [71]. По данным, полученным в исследовании FinnGen, значительного обогащения генных вариантов *MYOZ1* при ФП не обнаружено, что исследователи объясняют тем, что *MYOZ1* в первую очередь экспрессируется в скелетных мышцах, а уровень мРНК *MYOZ1* в миокарде очень низкий [99].

Паттерны метилирования ДНК могут играть важную роль в предрасположенности к развитию ФП. В исследовании, в котором были проанализированы данные 2639 человек из когорты потомков участников Фрамингемского исследования, было обнаружено семь сайтов CpG, метилирование по которым значимо связано с развитием ФП [102]. Есть данные о более низком уровне экспрессии и гиперметилировании гена *SYNPO2L* у лиц, страдающих ФП по сравнению с контрольной группой [110].

Результаты мета-анализа исследований GWAS составляющих 47309 случаев ФП и 930014 человек в контрольной группе, оценивающих роль генетических факторов в развитии сердечной недостаточности, обнаружили 12 связанных с сердечной недостаточностью генетических вариантов в 11 геномных локусах, включая варианты генов *MYOZ1* и *SYNPO2L* (rs4746140) [73].

В целом можно предположить, что идентифицированный риск развития ФП у носителей минорных вариантов SNP, расположенных в структурной последовательности или регуляторных участках генов *SYNPO2L* и *MYOZ1*, связан с изменением свойств саркомеров и нарушением молекулярной механики мышечного сокращения [8].

На Российской популяции до настоящего времени исследования ассоциации полиморфизма rs10824026, rs3740293 хромосомы 10q22 с развитием ФП не проводились.

1.3 Оперативное лечение фибрилляции предсердий методом катетерной аблации устьев легочных вен.

Сегодня проблема эффективности методов лечения аритмий, является одной из наиболее актуальных проблем в практической кардиологии, и, несмотря на достижения медицины последних десятилетий, отмечается ограниченная эффективность профилактических стратегий и методов лечения ФП, так как

антиаритмические препараты недостаточно эффективны и имеют побочные эффекты [4, 15, 41, 101].

В качестве первой линии лечения ФП обычно применяют медикаментозную терапию. Катетерная абляция появилась как альтернатива медикаментозному лечению и представляет собой локальное повреждение ткани миокарда с целью нарушения основных триггеров и субстратов ФП [41, 108, 153].

Структура легочных вен, характеризующаяся коротким рефрактерным периодом, является ключевым звеном в возникновении и поддержании ФП. В области устьев легочных вен находятся ФП-зависимые триггерные зоны, которые участвуют в развитии ФП. Выполнение абляции в этой области способствует эффективному подавлению аритмии [13, 14, 136].

Оперативное лечение ФП предложили использовать еще в 1996 г., уже тогда Haissaguerre M. et al. устраняли патологические очаги в устьях легочных вен с помощью радиочастотной абляции [13, 14, 112]. Эффект от проведенной операции был положительным, только в случае наличия одного эктопического очага, в виду небольшой эффективности от хирургического лечения ФП, спустя 15 лет этими же учеными была предложена стратегия выбора объема операции в зависимости от течения аритмии [112].

Оптимальной целью выполнения катетерной абляции является полная изоляция легочных вен на уровне предсердия [14, 142]. Существует несколько вариаций выполнения процедуры абляции при ФП. «Золотым стандартом» считается процедура Cox-Maze III, а ее распространенный вариант Cox-Maze IV представляет собой замену разрезов оригинальной методики на нанесение абляционных линий с применением различных источников энергии, таких как радиочастотная и криоэнергия. Применяются также минимально инвазивные торакоскопические операции и гибридные подходы [7, 82, 153].

Процедура катетерной абляции является инвазивной и может вызывать осложнения, такие как рецидив ФП, который встречается у 20-40% пациентов, и прогрессирование болезни до персистирующей формы, встречающееся у 6,2% [92, 138, 142].

Вместе с тем, катетерная абляция является эффективным методом лечения, во многих случаях позволяющим предупреждать рецидивы ФП [1]. По некоторым данным, катетерная абляция может снизить на 40% риск смертности и инсульта [24]. Согласно результатам исследования SABANA, катетерная абляция улучшила выживаемость и качество жизни и снизила частоту рецидивов ФП по сравнению с лекарственной терапией: через 4 года после абляции – 52,1% против 70,8% при медикаментозной терапии [52].

Накопленные данные показывают, что абляционная терапия может превосходить медикаментозную, хотя ее преимущества в отношении эффективности и безопасности еще предстоит доказать в рандомизированных контролируемых исследованиях [22, 82]. К настоящему моменту по данным SABANA через 5 лет после абляции исход в виде смерти составил 5,2% для абляции против 6,1% при медикаментозной терапии; в виде серьезного инсульта – 0,3% для абляции против 0,6% при медикаментозной терапии; в виде смертности от всех причин – 4,4% для абляции против при медикаментозной терапии. Смерть или госпитализация по причине сердечно-сосудистых заболеваний через 5 лет после абляции составила 51,7% для абляции против 58,1% для медикаментозной терапии [13, 14, 19, 128].

Однако радиочастотная катетерная абляция сегодня является стандартной стратегией лечения ФП и рекомендуется в качестве терапии второй линии для пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, устойчивыми к антиаритмической терапии [4, 41, 92, 128, 142, 155]. Эффективность комплексной абляции устьев легочных вен закрепляется с помощью антиаритмических препаратов [83].

Известно, что некоторые генетические варианты коррелируют с клиническими исходами после катетерной абляции. Полиморфизм M-235T гена, кодирующего ангиотензиноген, может быть связан с повышенным риском рецидива ФП после катетерной абляции [28]. Вариант rs1799983 гена eNOS3 (эндотелиальной синтазы оксида азота) связан с ранним (в течение 3 месяцев) рецидивом ФП после радиочастотной катетерной абляции [54]. Таким образом,

генотипирование может быть полезным для выявления пациентов с более высоким риском рецидива ФП после катетерной аблации и для разработки оптимальных стратегий последующего наблюдения, индивидуализированных в зависимости от генотипа пациента [54, 72]. Ассоциация между SNP предрасположенности к ФП и рецидивом ФП после катетерной аблации обнаружена для ряда SNP, но связи локуса восприимчивости к ФП rs10824026 (10q22, *SYNPO2L*) с рецидивом ФП после аблации, обнаружено не было [18].

Наше исследование позволит определить группы пациентов с ФП, наиболее подверженных РЧА с максимальным и пролонгированным удержанием синусового ритма.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Основная группа нашего исследования составила 224 пациента с ФП, находящихся на стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Красноярска: ФГБУ «Федеральный Центр сердечно – сосудистой хирургии» г. Красноярска (139 пациентов) и в кардиологических отделениях КГБУЗ КМКБ №20 им И.С. Берзона (85 пациентов). Из 224 пациентов, 139 (62,05%) пациентам была выполнена катетерная аблация. У 37 пациентов с проведенным оперативным вмешательством из 139 (26,61%) верифицирована первичная (изолированная форма), 102 пациента из этой подгруппы (45,54%) имели вторичную форму ФП. У 82 пациентов с ФП, которым не проводилось оперативное вмешательство, из 224 (36,6%) диагностирована вторичная форма ФП, у 3 пациентов с ФП (1,33%),

которым не проводилось оперативное вмешательство, диагностирована первичная форма ФП.

Клинический осмотр и лабораторно – инструментальные исследования осуществлялись в стационаре как до, так и после оперативного вмешательства. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось через 1, 6 и 12 месяцев.

Для включения пациентов в основную группу использовались следующие критерии включения:

- Лица мужского и женского пола;
- Пациенты с подтвержденным диагнозом ФП согласно рекомендации РКО, ЕКО (при записи ЭКГ – нерегулярные интервалы RR, наличие F- волны, отсутствие зубцов Р перед комплексом QRS);
- Наличие у обследуемого впервые выявленной /пароксизмальной /персистирующей /длительно персистирующей или постоянной формы ФП;
- Проживание обследуемого в г. Красноярске или Восточносибирском федеральном округе;
- Принадлежность к европейской популяции;
- Способность обследуемого выполнять условия исследования;
- Добровольное информированное согласие на исследование, в том числе проведение молекулярно-генетического исследования.

Критерии исключения:

- Наличие у обследуемого ФП, ассоциированной с клапанной патологией;
- Больные с неуточненным диагнозом НРС;
- Проживание вне Восточносибирского федерального округа;
- Принадлежность пациента к иным расам;
- Неспособность обследуемого выполнить необходимые условия;
- Отказ от участия в исследовании

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

2.2 Общая клинико-морфологическая характеристика обследуемых лиц

Согласно дизайну исследования, в основную группу нашего исследования вошли 224 пациента с ФП, из них у 139 пациентаов (62,05%) выполнено оперативное вмешательство (РЧА), 85 пациентов (37,95%) лечились консервативно. Все обследованные пациенты относились к европеоидной расе и длительное время проживали на территории г. Красноярска и Красноярского края. Молекулярно-генетическое исследование выполнено для 224 пациентов из основной группы и для 171 человека из группы контроля. Исследование проводилось на базе генетической лаборатории НИИ Терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» г. Новосибирска, а также в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии на базе КрасГМУ.

Для сравнения полиморфизмов изучаемых генов - предикторов, на основе договора с НИИ Терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН, была сформирована контрольная группа нашего исследования путем анализа и отбора части данных пациентов международного проекта HAPPIE (Health, Alcohol and Psychological factors In Eastern Europe), который проводился на популяционной выборке жителей г.Новосибирска. Из 9400 человек, составлявших популяционную выборку жителей, в наше исследование был отобран 171 пациент, согласно половозрастной характеристике пациентов из основной группы. С целью исключения заболеваний сердечно-сосудистой системы, пациентам из контрольной группы была записана ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, производился контроль АД и представлены результаты липидного спекта. Для верификации стенокардии напряжения использовался стандартный опросник J. Rose. Все пациенты контрольной группы не состояли в

родственных связях с пациентами основной группы, а также у всех 171 пациента не диагностирована ФП.

Основная группа составила 224 пациента и включала 111 мужчин и 113 женщин, что составило 49,6% и 50,4% соответственно. Лица контрольной группы составили 171 человек, среди которых 88 мужчин (51,5%) и 83 женщины (48,5%).

Средний возраст пациентов основной группы составил $61,47 \pm 10,62$ года, у мужчин $58,18 \pm 10,16$ лет, у женщин $64,70 \pm 10,09$ года. Медиана возраста основной группы 61,00 год [28,00; 89,00], у мужчин 58,00 лет [28,00; 84,00], у женщин 64,00 года [28,00; 89,00]. Половозрастная характеристика основной группы представлена в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1

Половозрастная характеристика пациентов основной группы

Пол	n	%	Me; [Q ₂₅ – Q ₇₅]
Мужчины	111	49,6	58,00 [28,00; 84,00]
Женщины	113	50,4	64,00 [28,00; 89,00]
Суммарно	224	100	61,00 [28,00; 89,00]

Средний возраст лиц контрольной группы – $56,00 \pm 8,27$ лет, у мужчин $54,00 \pm 9,40$ лет, у женщин $59,00 \pm 5,98$ лет. Медиана возраста контрольной группы 56,00 лет [32,00; 69,00], у мужчин 54,00 лет [32,00; 68,00], у женщин 59,00 лет [43,00; 69,00]. Половозрастная характеристика контрольной группы представлена в таблице 2.2.2.

Таблица 2.2.2

Половозрастная характеристика группы контроля

Пол	N	%	Me; [Q ₂₅ – Q ₇₅]
Мужчины	88	51,5	54,00 [32,00; 68,00]
Женщины	83	48,5	59,00 [43,00; 69,00]
Суммарно	171	100	56,00 [32,00; 69,00]

В соответствии с целью и задачами исследования, пациенты основной группы были разделены на подгруппы:

- в первую подгруппу (1.1) вошли пациенты с ФП и проведенным оперативным вмешательством (катетерная радиочастотная абляция/криоабляция) (139 человек – 62,05%), все пациенты проходили стационарное лечение в ФЦССХ г. Красноярск;

- во вторую подгруппу (1.2) - пациенты без оперативного вмешательства (85 человека- 37,95%)- пациенты из этой группы были на стационарном лечении в КМКБ №20 г. Красноярск.

В таблице 2.2.3 представлено распределение пациентов по подгруппам.

Таблица 2.2.3

Распределение пациентов с ФП по подгруппам

	ФП	
	абс.	%
Подгруппа 1.1	139	62,05
Подгруппа 1.2	85	37,95
Итого	224	100,0

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

В таблице 2.2.4 представлено распределение пациентов по варианту оперативного лечения.

Таблица 2.2.4

Распределение пациентов с ФП по варианту оперативного лечения

	Катетерная абляция	
	абс.	%
РЧА	110	79,2

ККА	29	20,8
Итого	139	100,0

Распределение на подгруппы согласно этиологии заболевания выглядело следующим образом:

- в первую подгруппу (2.1) вошли пациенты с изолированной (первичной) ФП (40 человек – 17,8%);

- во второй подгруппе (2.2) пациенты с вторичной ФП (184 человека - 82,2%);

В таблице 2.2.5 представлено распределение ФП согласно этиологии заболевания.

Таблица 2.2.5

Распределение пациентов с ФП по этиологии

	ФП	
	абс.	%
Первичная ФП (подгруппа 2.1)	40	17,8
Вторичная ФП (подгруппа 2.2)	184	82,2
Итого	224	100,0

Первичная форма ФП (идиопатическая или изолированная форма)

В группе с первичной формой ФП состояло 40 больных. Среди них у 14 из 40 человек (66,7%) зарегистрирована сопутствующая патологии в виде ГБ (ГБ 1 стадии – 7 человек, ГБ 2 стадии – 3 человека, ГБ 3 стадии – у 4 пациентов); у 7 из 40 человек (33,3%) зафиксировано наличие сопутствующей патологии в виде эндокринных заболеваний. При частном распределении эндокринных заболеваний, получились следующие данные: патология ЩЖ -4 человека, СД -1 человек, ожирение (ИМТ более 35 кг/м²) у 2 пациентов. ИБС, ПИКС и стенокардия не были выявлены.

У 15 пациентов (37,5% от всех больных с первичной ФП) регистрировалось наличие одного сопутствующего заболевания. Среди пациентов с первичной

формой ФП у 4 пациентов (10%) имелось сочетание двух и более патологий. 23 пациента (57,5%) не имели никакой сопутствующей патологии.

Вышеуказанные данные представлены в таблице 2.2.6.

Таблица 2.2.6

Распределение сопутствующей патологии у лиц с первичной ФП

	ФП	
	абс.	%
Гипертоническая болезнь	14	66,7
Патология эндокринной системы	7	33,3

Наглядное распределение стадий артериальной гипертензии у лиц с первичной формой ФП представлено ниже, в таблице 2.2.7.

Таблица 2.2.7

Гипертоническая болезнь у лиц с первичной ФП

Гипертоническая болезнь	Первичная ФП	
	абс.	%
1 стадия	7	50
2 стадия	3	21,4
3 стадия	4	28,6
Итого	14	100,0

Данные о пациентах с патологией эндокринной системы у лиц с первичной формой ФП представлены ниже, в таблице 2.2.8

Таблица 2.2.8

Пациенты с первичной ФП, имеющие заболевания эндокринной системы

Заболевания эндокринной системы	Первичная ФП	
	абс.	%
Патология щитовидной железы	4	57,2
Сахарный диабет 1 и 2 типа	1	14,2
Ожирение	2	28,6
Итого	7	100,0

Следует указать, что все сопутствующие заболевания у пациентов с первичной формой ФП были задокументированы по временным срокам позже верификации диагноза ФП, который был выявлен по записям в ранних амбулаторных картах и на ЭКГ.

Вторичная форма ФП

Вторичная ФП была обусловлена наличием следующих патологий:

- Гипертоническая болезнь (171 человек- что составило 91,9% от всех вторичных ФП и 76,3% всех обследованных); при этом ГБ была поделена по стадиям. Стадии основаны на наличии поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС), сахарного диабета и хронической болезни почек. Распределение ГБ по стадиям:

- ГБ 1 стадия (отсутствие ПОМ и АКС, возможное наличие факторов риска) была выставлена у 7 человек – 4,09% от всех вторичных ФП; 3,125% от всех ФП

- ГБ 2 стадия (подразумевает наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, связанного с АГ и/или ХБП С3 (СКФ 30–59 мл/мин), и/или СД без поражения органов мишеней и предполагает отсутствие АКС) у 48 человек- 28,0% от вторичной ФП и 21,4% от всех ФП;

- ГБ 3 стадия (определяется наличием АКС, в том числе ХБП С4–С5 стадии, и/или СД с поражением органов-мишеней) была диагностирована у 116 пациентов, что соответствовало 67,8% и 51,7% соответственно.

В таблице 2.2.9 представлено распределение ГБ среди пациентов с вторичной формой ФП

Таблица 2.2.9

Распределение ГБ среди пациентов с вторичной формой ФП

Гипертоническая болезнь	Вторичная ФП	
	абс.	%
ГБ 1 стадия	7	4
ГБ 2 стадия	48	28
ГБ 3 стадия	116	67,8

Итого	171	100,0
-------	-----	-------

- **ИБС**, в структуру которой вошла стенокардия I-III функционального класса, диагностирована у 41 человек – 22% от вторичной формы ФП, 18,3% от всех пациентов с ФП.

У пациентов с ИБС. Стенокардией были выявлены следующие функциональные классы стабильной стенокардии:

- Стенокардия I ф.к. (обычная, повседневная физическая активность (ходьба, подъем по лестнице) не вызывает приступов) у 8 пациентов - 19,5%

- Стенокардия II ф.к. (небольшое ограничение физической нагрузки) у 17 пациентов – 41,4%

- Стенокардия III ф.к. (выраженное ограничение физической нагрузки) у 16 пациентов – 39,1%.

В таблице 2.2.10 представлено распределение функциональных классов стенокардии среди пациентов с вторичной формой ФП.

Таблица 2.2.10

Распределение функциональных классов стенокардии среди пациентов с вторичной формой ФП

ИБС. Стенокардия	Вторичная ФП	
	абс.	%
Стенокардия I ф.к.	8	19,5
Стенокардия II ф.к.	17	41,4
Стенокардия III ф.к.	16	39,1
Итого	41	100

- **Хроническая сердечная недостаточность** диагностирована у 91 человек – 48,9 % от всех вторичных ФП и 40% обследуемых;

При анализе хронической сердечной недостаточности у пациентов с ФП были зарегистрированы следующие стадии данной патологии:

- ХСН 1 стадия (начальная стадия заболевания (поражения) сердца.

Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ) у 3 человек – 1,6% от вторичной формы ФП и 1,3% от всех ФП;

- ХСН 2 стадия (клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца.

Нарушения гемодинамики в одном или двух кругах кровообращения,

выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов) у 44 пациентов с ФП -23,6% и 19,6% от всех ФП;

- ХСН 3 стадия (конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения

гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-

мишений (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия

ремоделирования органов) у 44 человек – 23,9% и 19,6% от всех ФП.

В таблице 2.2.11 представлено распределение стадий сердечной недостаточности среди пациентов с вторичной формой ФП.

Таблица 2.2.11

Распределение стадий хронической сердечной недостаточности среди пациентов с вторичной формой ФП

Хроническая сердечная недостаточность	Вторичная ФП	
	абс.	%
ХСН 1 стадия	3	3,2
ХСН 2 стадия	44	48,3
ХСН 3 стадия	44	48,3
Итого	91	100,0

Пациенты с диагнозом ХСН распределены и на функциональные классы в соответствии с переносимостью физических нагрузок по международной Нью-Йоркской классификации ассоциации кардиологов – NYHA.

I ф.к. (Пациенты с заболеванием сердца, в которых выполнение обычных физических нагрузок не вызывает одышки, усталости или сердцебиение.) – пациентов с данным классом нет.

II ф.к. (Пациенты с заболеванием сердца и умеренным ограничением физической активности. Одышку, усталость, сердцебиение отмечают при выполнении обычных физических нагрузок.) – 59 пациентов, что составило 64,8% от всех пациентов с ХСН.

III ф.к. (Пациенты с заболеванием сердца и выраженным ограничением физической активности. В состоянии покоя жалобы отсутствуют, но даже при незначительных физических нагрузках возникают одышка, усталость, сердцебиение). – 31 пациент, что составляет 34% от всех пациентов с ХСН.

IV- ф.к. Пациенты с заболеванием сердца, в которых любой уровень физической активности вызывает указанные выше субъективные симптомы. Последние возникают также в состоянии покоя. - 3 пациента, что соответствует 3,2% от всех больных с ФП.

В таблице 2.2.12 представлено распределение функциональных классов сердечной недостаточности среди пациентов с ХСН

Таблица 2.2.12

Распределение функциональных классов сердечной недостаточности среди пациентов с ХСН

Ф.К. по NYHA	Вторичная ФП	
	абс.	%
I ф.к.	0	0
II ф.к.	59	64,8
III ф.к.	31	34
IV ф.к.	3	3,2
Итого	26	100,0

- **ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)** диагностирован у 24 человек - 12,9% от всех вторичных ФП и 10,7% всех больных с ФП);

- **Наличие сахарного диабета и заболеваний ЩЖ** было зафиксировано у 95 пациентов, что составило 51,2% и 42% от всех обследуемых. У пациентов с патологией эндокринной системы верифицированы следующие заболевания: у 34 человек сопутствующим заболеванием была патология ЩЖ (тиреотоксикоз, гипотиреоз), что составило 35,8%; у 17 человек – сахарный диабет, который в процентном соотношении составил 17,9%; ожирение (ИМТ более 35 кг/м²) у оставшихся 44 пациентов, и составил 46,3% от патологии всей эндокринной системы.

В таблице 2.2.13 представлено распределение патологии эндокринной системы среди пациентов с вторичной формой фибрилляции предсердий.

Таблица 2.2.13

Пациенты с вторичной формой ФП, имеющие заболевания эндокринной системы

Заболевания эндокринной системы	Вторичная ФП	
	абс.	%
Патология щитовидной железы	34	35,8
Сахарный диабет 1 и 2 типа	17	17,9
Ожирение	44	46,3
Итого	95	100,0

В таблице 2.2.14 представлена сопутствующая патология у лиц с вторичной формой ФП

Таблица 2.2.14

Сопутствующая патология у больных с вторичной формой ФП

Заболевания	абс.	% от вторичной ФП	% от всех ФП
Гипертоническая болезнь I стадия	7	3,76	3,125
Гипертоническая болезнь II стадия	48	25,8	21,4

Гипертоническая болезнь III стадия	116	62,3	51,7
ИБС. Стенокардии I функциональный класс	8	4,3	3,58
ИБС. Стенокардии II функциональный класс	17	9,1	7,58
ИБС. Стенокардии III функциональный класс	16	8,6	7,14
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз	24	12,9	10,7
ХСН I стадии	3	1,63	1,3
ХСН II стадии	44	23,9	19,6
ХСН III стадии	44	23,9	19,6
Эндокринная патология (СД, заболевания ЩЖ)	95	51,2	42

При этом сочетание 2 нозологий было зафиксировано у следующего

количества пациентов:

- ГБ+ХСН - у 90 пациентов;
- ГБ+ сопутствующая патология в виде заболеваний эндокринной системы у 89;
- ГБ +ИБС. ПИКС - у 23 человек с ФП;
- ГБ и ИБС. Стенокардия - у 7 пациентов с ФП.

Сочетание 3 и более нозологий:

- У 65 пациентов с ФП - ГБ+ИБС. ПИКС+ ХСН;
- У 17 пациентов с ФП - ГБ+ИБС. ПИКС+ заболевания эндокринной системы.

У 5 пациентов не зафиксировано никаких сопутствующих заболеваний, кроме ФП, однако имелось поражение сосудов атеросклерозом, в связи с чем эти пациенты и были отнесены к группе с вторичной формой ФП.

Отдельно выделено такое грозное осложнение течения ФП, как нарушение мозгового кровообращения (ОНМК\ТИА). Среди всех пациентов с диагнозом ФП (первичная и вторичная форма нарушения ритма) из 224 человек у 14 в анамнезе документировано ОНМК/ТИА. Среди них 1 пациент с первичной формой ФП, у 13 человек – вторичная форма ФП.

Всем пациентам произведен подсчет стратификации риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc. Также произведен подсчет шкалы риска развития кровотечения у пациентов с ФП – HAS BLED.

Согласно клиническим рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ «Фибрилляция и трепетание предсердий», 2020 г., с учетом количества баллов, полученных по шкале CHA₂DS₂VASc, пациентам, у которых риск развития инсульта был оценен в 0 баллов, антикоагулянтная терапия не назначалась, остальным были назначены пероральные антикоагулянты: как антагонисты витамина К («Варфарин») под контролем показателя МНО (2,0-3,0), так и оральные антикоагулянты (ОАК).

В нашем исследовании мы разделили пациентов с первичной формой фибрилляции предсердий по возрастному критерию – развитие первого пароксизма ФП до 40 лет и пациенты, возраст которых на момент возникновения пароксизма старше 40 лет.

- пациенты с развитием ФП до 40 лет (7 человек – 3,1% обследуемых);
- пациенты с первым пароксизмом ФП в возрасте старше 40 лет (217 человек- 96,9% обследуемых).

В таблице 2.2.15 представлено возрастное распределение пациентов с ФП. Процент встречаемости больных с фибрилляцией предсердий до 40 лет – 3,1%, пациенты с фибрилляцией предсердий старше 40 лет составляют 96,9% из всех пациентов с ФП в нашем исследовании.

Таблица 2.2.15

Возрастное распределение пациентов с ФП

	ФП	
	абс.	%
До 40 лет	7	3,1
Старше 40 лет	217	96,9
Итого	224	100,0

Среди пациентов с первичной формой ФП, при развитии заболевания до 40 лет, преобладали мужчины: 5 мужчин, средний возраст которых составил 33,6 лет; и 2 женщины, средний возраст которых составил 34 года, (таблица 2.2.16)

Таблица 2.2.16

Половозрастная характеристика пациентов до 40 лет

Пациенты до 40 лет	Первичная ФП		
	абс.	%	Средний возраст
Мужчины	5	71,4	33,6
Женщины	2	28,6	34
Итого	7	100,0	

Подгруппы пациентов с ФП согласно клинико - электрокардиографическим формам.

Среди всех пациентов с диагнозом ФП, данные распределились следующим образом:

- Впервые выявленная ФП – 0 пациентов;
- Пароксизмальная ФП (самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течении 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 суток) встречалась у 100 пациентов – 44,6% обследуемых;
- Персистирующая ФП (ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 суток и более) у 64 человек - 28,5%;
- Длительно персистирующая ФП (длительный эпизод ФП более 1 года, при условии выбора стратегии контроля ритма) у 13 человек - 5,8%;
- Постоянная ФП (форма ФП, когда совместно пациентом и врачом принято решение не осуществлять попыток восстановления синусового ритма) у 47 человек– 20,9% соответственно.

Клинико-электрокардиографическая характеристика пациентов с ФП представлена в таблице 2.2.17

Таблица 2.2.17

Клинико-электрокардиографическая характеристика пациентов с ФП

Формы ФП	ФП	
	абс.	%
Впервые выявленная ФП	0	0
Пароксизмальная ФП	100	44,6
Персистирующая ФП	64	28,5
Длительно персистирующая ФП	13	5,8
Постоянная ФП	47	20,8
Итого	224	100,0

Чаще всего у пациентов с ФП встречалась пароксизмальная форма ФП. Вероятнее всего это связано с тем, что набор пациентов в исследование проводился и в ФЦ ССХ, куда пациенты с пароксизмальной формой ФП поступали для оперативного вмешательства.

Формы ФП представлены в таблице 2.2.18

Таблица 2.2.18

Формы ФП

Формы ФП	ФП	
	абс.	%
Пароксизмальная ФП	100	44,6
Другие типы ФП	124	55,3
Итого	224	100,0

2.3. Методы исследования

Абсолютно все пациенты подверглись комплексному осмотру, который включал в себя:

Сбор анамнеза (в том числе семейный анамнез) и жалоб;

Объективный осмотр (измерение АД, пульса, перкуссия и аускультация сердца, перкуссия и аускультация легких, пальпация живота).

При сборе семейного анамнеза особое внимание уделялось наличию наследственных/ генетических заболеваний, в частности патологии сердечно-сосудистой системы: ГБ, нарушение ритма и проводимости, ранний анамнез ИМ и других коронарогенных заболеваний.

Клинико – инструментальные методы исследования, выполняемые пациентам основной и контрольной групп, указаны в следующей подглаве.

2.3.1 Клинико-инструментальные методы исследования

Клинико-инструментальные методы включали в себя:

- Электрокардиографию;
- Эхокардиографию;
- Коронароангиографию;
- Чреспищеводную эхокардиографию;
- Холтеровское мониторирование;
- Велоэргометрия;
- Рентгеноскопия желудка;
- Рентгенография ОГК;
- УЗИ щитовидной железы.

Электрокардиография была включена в обязательное исследование всем 224 обследуемым из основной группы и всем пациентам группы контроля.

На основании данных ЭКГ устанавливался диагноз ФП. Запись электрической активности сердца осуществлялась в 12 общепринятых отведениях: 3 стандартных отведения (I, II, III), 3 усиленных отведения (AVR, AVL, AVF), 6 грудных отведений (V1, V2, V3, V4, V5, V6).

Электрокардиографические критерии диагностики ФП:

- наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками (отсутствие зубца P, нерегулярные интервалы R-R, наличие волн F) длительностью не менее 30 секунд; Всем пациентам, включенным в исследование,

во время госпитализации проводилась электрокардиография на стационарных аппаратах.

Эхокардиография представляет собой не инвазивный метод ультразвукового исследования морфологических и анатомических структур сердца, а также его клапанного аппарата [164]. При проведении процедуры, в протокол вносились данные о размерах полостей камер сердца, толщина МЖП и ЗСЛЖ, фракция выброса ЛЖ.

Всем пациентам, в количестве 139 человек, госпитализируемым в ФЦССХ, перед проведением оперативного лечения ФП проводилось ЧПЭхоКС, с целью обеспечения более качественной визуализации ЛП и ушка ЛП, которые в свою очередь являются основными источниками тромбообразования.

После проведения оперативного вмешательства пациентам проводилась повторная ЭхоКС. В динамике оценивалось СДЛА, ФВ ЛЖ и размеры полостей камер сердца.

С целью исключения диагноза ИБС всем пациентам, проходившим лечение в ФЦ ССХ перед оперативным лечением, проводилась коронароангиография. КАГ – малоинвазивное оперативное вмешательство, целью которого является визуализация коронарных сосудов путем введения рентгенконтрастного вещества. Информация, получаемая в ходе этой процедуры, в первую очередь позволяет определить обструкцию сосудов сердца, определить характер поражения, их анатомическое строение и оценить кровоток. Кроме того, таким образом можно установить наличие и количество коллатеральных сосудов [27]. Из 139 пациентов у 28,3% (40 человек) ИБС не подтвердилась.

Для определения вариабельности ритма, динамики ЧСС, с целью уточнения наличия ишемических изменений в тканях миокарда и обстоятельств их возникновения, 100 пациентам проводилась 24 часовая запись ЭКГ (холтеровское мониторирование), запись осуществлялась системой для амбулаторного электрокардиографического мониторирования «Махаон», «Валента». [162, 163].

Пациентам, без абсолютных противопоказаний, для уточнения формы фибрилляции предсердий, помимо проведения инвазивной диагностики – КАГ,

проводилась не инвазивная - велоэргометрия (ВЭМ), с целью выявления сопутствующей патологии (ИБС, ГБ). Нагрузочная проба проводилась при положении пациента сидя. Перед началом проведения нагрузочной пробы у пациента оценивалось АД, производилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях. В течение первых 5 минут физическая нагрузка составляла 300 кгм/мин. В случае, если пациент не предъявлял жалоб, а АД и ЧСС увеличивались пропорционально силе физической нагрузки, то на каждом последующем этапе мощность увеличивалась на 150 кгм/мин до момента прекращения пробы. Во время проведения ВЭМ, запись ЭКГ регистрировалась каждые 30 секунд. По окончании пробы, пациенту предоставлялся 5 минутный отдых, в течение первых 2 минут ЭКГ регистрировалась непрерывно, в последующее время – каждые 30 секунд. После 5 минутного отдыха повторно измерялось АД и производилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Мощность нагрузок при проведении обследования доводили до субмаксимального (75-80% от возрастной максимальной ЧСС) или порогового уровня, критериями которого считали клинические и ЭКГ признаки, принятые ВОЗ. При выявлении нарушения ритма сердца, эпизодах ишемии, повышении артериального давления или превышения значений субмаксимальной ЧСС (80% от возрастной максимальной ЧСС), останавливали нагрузочную пробу и производили запись ЭКГ в течение более продолжительного периода.

Рентгеноскопию желудка проводили пациентам с характерными жалобами, для исключения язвенной болезни желудка и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Перед процедурой пациент соблюдал 12 часовую диету, а в качестве рентгенконтрастного вещества использовалась бариевая взвесь.

Для верификации хронических заболеваний бронхолегочной системы проводилась рентгенография грудной клетки или ФЛГ в двух проекциях, по необходимости – спиральная компьютерная томография грудной клетки, а для исключения обструктивных заболеваний органов дыхания – спирография с бронходилатационной пробой.

У пациентов с повышенными значениями гормонов щитовидной железы - ТТГ, Т3 своб., Т4 своб., с целью исключения патологии эндокринной системы, проводилось УЗИ.

Таблица 2.3.1.1.

Методы диагностики в основной группе пациентов

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

2.3.2 Лабораторные методы исследования

У всех 224 пациентов основной группы, помимо вышеописанных инструментальных обследований, проводились лабораторные методы исследования:

- клинический анализ крови: контролировали гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ – с целью исключить анемию и воспалительные заболевания. У мужчин допускался уровень значения НВ 130-160 г\л, у женщин 120-150 г\л. Эритроциты у мужчин $4,0-5,1 \cdot 10^9$, у женщин $3,7-4,7 \cdot 10^9$. Уровень лейкоцитов у мужчин и женщин $4-9 \cdot 10^{12}$. СОЭ не должно превышать 10 мм\ч у мужчин и 15 мм\ч у женщин

- биохимический анализ крови, в частности – билирубин, липидограмма (уровень ХС и его фракций), креатинин, мочевины, трансаминазы (АЛТ, АСТ). Все эти показатели необходимы для оценки функции печени и почек, и при наличии существующей проблемы, решение вопроса о проведении КАГ, оперативного вмешательства (катетерная абляция), а также для заполнения шкалы CHA₂DS₂VASc. Всем пациентам за сутки перед сдачей биохимического анализа крови рекомендовалась диета с отказом от жирного и жареного. Нормой считались показатели ХС ниже 4,9 ммоль\л, рекомендованные целевые показатели ХС ЛНП составляют <1,4 ммоль\л (<55 мг\дл) для лиц с очень высоким риском ССЗ, <1,8 ммоль\л (<70мг\дл) для высокого риска, <2,6 ммоль\л (<100 мг\дл) для умеренного и <3,0 ммоль\л (<116 мг\дл) для низкого риска развития ССЗ [145]. Билирубин до 20,5 мкмоль\л; креатинин 60-130 мкмоль\л; мочевины 3,5- 9 ммоль\л. АЛТ, АСТ до 30 и в норме не превышает трех норм. Помимо вышеописанных показателей, пациенты натощак сдавали глюкозу (3,3- 5,5 ммоль\л), гликированный Нв (% не превышает 6,5) –с целью исключения сахарного диабета.

- оценивали уровень гормонов ЩЖ (общий Т3 – 80-220 нг\дл; свободный Т4 - 0,7-1,9 нг\дл) и уровень тиреотропного гормона (ТТГ – 0,5-5,0 мМЕ\л) для исключения влияния дисфункции щитовидной железы, йододифицитного состояния и амиодарон – индуцированного тиреотоксикоза). Забор анализа проводился с утра, натощак;

- исследование крови на молекулярно - генетический анализ.

2.3.3. Молекулярно – генетический анализ

Молекулярно – генетическое исследование основной группы проводили в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии на базе КрасГМУ и в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний на базе генетической лаборатории НИИ Терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и

генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в г. Новосибирске. Объектом исследования являлся образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента. Геномную ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК. Экстракция ДНК производилась строго по инструкции, описанной в заводской упаковке ExtraPhen (ООО НПФ «АТГ-Биотех», Россия). Полученный осадок растворяли в дистиллированной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл. Супернатант, полученный в результате центрифугирования, использовали для постановки амплификации.

Генотипирование полиморфизма rs10824026 гена *SYNPO2L* проводили методом ПЦР с ПДРФ.

Для генотипирования по rs10824026 гена *SYNPO2L* использовали праймеры: 5'-GGAAATGCAAAGTGTTTCTGTTTC -3'(F) и 5'-TCAAGTAATCTATCTGCCTGCC-3'(R).

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl₂, по 0,6 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск).

Амплификацию проводили при следующем температурном режиме: 31 цикл, включающий денатурацию при 950С в течение 30 секунд, после чего отжиг праймеров при 600С в течение 30 секунд и затем элонгация при 720С в течение 30 секунд. Рестрикцию проводили с помощью 5 единиц активной рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом вертикального электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Полученный размер продукта амплификации соответствовал 161 п.н. После проведения рестрикции при генотипе А/А зарегистрирован продукт 161 п.н., при G/G генотипе - продукты 142 п.н. и 19 п.н., при гетерозиготном генотипе А/G все перечисленные продукты: 161п.н., 142 п.н., 19 п.н.

Генотипирование полиморфизма rs3740293 гена *MYOZ1* проводили методом ПЦР с ПДРФ.

Для генотипирования rs3740293 гена *MYOZ1* использовали праймеры: 5'-СТТТССААССААГТАТГТСТ -3'(F) и 5'-СТГТТТАСТТСТСАСТГААГАТТ-3'(R).

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl₂, по 0,6 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск).

Аmplификацию проводили в следующем температурном режиме: 31 цикл, включающий денатурацию при 95 С в течение 30 секунд, отжиг праймеров при 61С в течение 30 секунд и элонгация при 72 С в течение 30 секунд. Рестриксию проводили при помощи 5 единиц активной рестриктазы HinfI («СибЭнзим», Новосибирск). Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом вертикального электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Размер продукта амплификации 181 п.н. После проведения рестрикции при генотипе А/А детектировался продукт 181 п.н., при С/С генотипе - продукты 160 п.н. и 21 п.н., при гетерозиготном генотипе А/С все перечисленные продукты: 181 п.н., 160 п.н., 21 п.н.

2.3.4 Методы статистического анализа

Для выявления вклада наследственности в развитие ФП и ее отдельных форм был применен метод логистического регрессионного анализа. В качестве отклика рассматривались бинарные переменные, где 0 – пациенты без ФП (контрольная группа исследования, 1 – пациенты с ФП (или ее отдельных форм и вариантов)- основная группа исследования.

В исследование введен ряд предикторов, таких как пол больного и соответствующие генотипы rs10824026 и rs3740293. Нами определены бинарные переменные. Для гена rs10824026 указаны два варианта: 1) присутствие рецессивной гомозиготы по аллелю G/G против доминантного аллеля А (наличие

у пациента вариантов A/A или A/G); 2) присутствие гомозиготы A/A против тех генотипов, которые включают рецессивный аллель G (A/G или G/G). Для гена rs3740293, с учетом отсутствия в группах наблюдения гомозигот по рецессивному аллелю C, нами использована только одна бинарная переменная, содержащая два варианта генотипа A/A и A/C.

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

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,178 + 1,296x)}}$$

где,

p – вероятность прогнозируемого события,

e – основание натурального логарифма 2,72,

b₀ – константа модели,

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

n – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Прогностическая модель логистической регрессии была построена в 2 шага.

Первый шаг – использование многофакторного алгоритма с принудительным включением всех необходимых предикторов в модель для проверки статистической значимости их значимости (прогностической роли). На втором шаге методом пошагового включения обеспечено построение логистической регрессионной модели, которая включала только статистически значимые предикторы. Речь в данном случае может идти применительно как к однофакторной, так и к многофакторной модели. При построении моделей использовалась оценка значений коэффициента детерминации R², указывающего на долю влияния предикторов, которые были включены в модель на изменение зависимой переменной.

Оценка статистической значимости модели была осуществлена при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости модели не принималась.

Проверку модели исходным данным представляли с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ наиболее правильной являлась гипотеза о согласованности модели.

Параметры логистической регрессии оценивались на основании показателя отношения шансов (OR – odds ratio). При положительном коэффициенте b , значение OR больше 1, что указывает на повышение шансов наступления прогнозируемого события. Если коэффициент b является отрицательным, OR принимает значение меньше 1, что указывает на снижение шансов наступления прогнозируемого события. Значение отношения шансов считали статистически значимыми, если в его 95% доверительный интервал не попадала единица.

Результаты прогнозирования оценивали по логистическим регрессионным моделям при помощи ROC-анализа на основании данных об их чувствительности и специфичности. Количественная оценка результатов была интерпретирована по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой). Числовой показатель площади от 0,9 до 1 указывает на отличное качество модели, от 0,8-0,9 – соответствует очень хорошему качеству модели, 0,7-0,8 – хорошему, 0,6-0,7 – среднему, 0,5-0,6 – неудовлетворительному качеству модели.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические особенности пациентов с первичной и вторичной ФП

У пациентов основной группы с достоверно подтвержденным диагнозом ФП была произведена оценка клинических симптомов ФП по классификации European Heart Rhythm Association (EHRA – Европейская ассоциация сердечного ритма) (I класс – «нет симптомов», II класс поделен на IIa – «легкие симптомы», нормальная повседневная активность не нарушена и IIb – «средне выраженная симптоматика», ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается, III класс – «выраженная симптоматика», нормальная повседневная активность затруднена, IV класс – «инвалидизирующие симптомы», нормальная повседневная активность не возможна. Шкала EHRA предполагает только анализ субъективных ощущений пациентов, симптомов, включающих в себя головокружение, чувство перебоев в работе сердца, сердцебиение, повышенную утомляемость, одышку при привычной ранее физической нагрузке, снижение работоспособности, обморок, связанных с ФП, которые после восстановления синусового ритма (купирования пароксизма ФП) и эффективного контроля ритма (при пароксизмальной и персистирующей форме ФП) или частоты сердечных сокращений (при постоянной форме ФП) полностью проходят или имеют тенденцию к уменьшению [155,160]. В таблице 3.1.1. представлена оценка симптомов у пациентов с первичной ФП и вторичной ФП по шкале EHRA.

Среди пациентов с первичной ФП статистически значимо чаще преобладал I класс оценки тяжести симптомов ФП по шкале EHRA– «нет симптомов», что составило 47,5%. Среди пациентов с вторичной формой ФП статистически значимо чаще регистрировался III класс - «выраженная симптоматика» (32,6%). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждены для пациентов ФП с I и III классом оценки клинических симптомов по шкале EHRA, что свидетельствует о том, что наличие сопутствующей патологии утяжеляет течение ФП.

Таблица 3.1.1

Оценка клинических симптомов по шкале ЕНРА у пациентов с первичной и вторичной ФП, не зависимо от ее формы

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

При разделении II класса оценки клинических симптомов по шкале ЕНРА на подклассы а и б, то есть при использовании модифицированной шкалы ЕНРА, получились следующие результаты (таблица 3.1.2.):

Таблица 3.1.2

Оценка клинических симптомов по модифицированной шкале ЕНРА у пациентов с первичной и вторичной ФП, не зависимо от ее формы

Класс ЕНРА	Пациенты с ПФП (n=40)		Пациенты с ВФП (n=184)		p
	абс.	%	абс.	%	
I	19	47,5	49	26,6	0,017
II а	9	22,5	21	11,4	0,067
II б	9	22,5	36	19,6	0,674
III	3	7,5	60	32,6	0,04
IV	0	0,0	18	9,8	0,128

При оценке клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП, независимо от ее формы, при использовании модифицированной шкалы ЕНРА (таблица 3.1.2) не выявлено статистически значимых различий при подразделении II класса оценки симптомов на соответствующие подклассы.

Пациентам с различными формами ФП проведена аналогичная оценка по шкале EHRA. Ниже представлены полученные результаты.

В таблице 3.1.3. представлено распределение пациентов с пароксизмальной формой ФП по шкале симптомов EHRA.

Таблица 3.1.3

Оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с пароксизмальной ФП

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

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

В таблице 3.1.4. представлено распределение пациентов с персистирующей формой ФП по модифицированной шкале симптомов EHRA.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждены для пациентов с ФП I класса по модифицированной шкале EHRA при сравнении пациентов с персистирующей формой ПФП и ВФП, то есть среди пациентов с первичной формой ФП преобладают пациенты I класса клинических симптомов по шкале EHRA (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4

Оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с персистирующей ФП

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

В таблице 3.1.5. представлена оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП с длительно персистирующей формой ФП по шкале симптомов EHRA.

Таблица 3.1.5

Оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с длительно персистирующей формой ФП

Класс EHRA	Пациенты с ПФП, длительно персистирующая форма (n=4)		Пациенты с ВФП, длительно персистирующая форма (n=7)		p
	абс.	%	абс.	%	
I	2	50	4	57,1	0,819
II a	1	25	1	14,3	0,661
II b	1	25	0	0	0,289
III	0	0	2	28,6	0,4
IV	0	0	0	0	0,806
Итого	4	100%	7	100%	

При оценке клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA среди пациентов с длительно

персистирующей формой ФП статистически значимых различий выявлено не было.

Оценка клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с постоянной формой ФП не произведена, так как пациентов с первичной и постоянной формой ФП не было в нашем исследовании.

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

И последнее распределение пациентов с ФП было связано с возрастом. Пациенты с ФП разделены на 2 подгруппы: 1- пациенты с развитием ФП в возрасте до 40 лет; 2 подгруппа - пациенты, возраст которых на момент возникновения был старше 40 лет. Полученные данные представлены в таблице 3.1.6

Таблица 3.1.6

Разделение пациентов с ФП по возрастной характеристике и модифицированной шкале EHRA

Класс EHRA	Пациенты с ФП до 40 лет (n=7)		Пациенты с ФП старше 40 лет (n=217)		p
	абс.	%	абс.	%	
I	5	71,6	62	28,5	0,031
II a	1	14,2	30	13,8	0,001
II b	0	0	45	20,7	0,349
III	1	14,2	62	28,5	0,422
IV	0	0,0	18	8,3	0,823

У лиц старше 40 лет статистически значимо преобладал IIa класс симптомов по шкале EHRA - «легкие симптомы», в сравнении с группой пациентов с развитием ФП до 40 лет. В возрасте старше 40 лет также установлена

тенденция к более высокому классу симптомов по шкале EHRA - IIb, III и IV классам, характеризующимся большей тяжестью клинических симптомов, однако эти данные не достигали статистической значимости.

3.2.1 Полиморфные аллельные варианты A/G полиморфизма гена *SYNPO2L* у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы

При проведении генотипирования, в случае с ОНП 10824026 известно, что среди 224 человек из основной группы, 139 пациентов с проведенным оперативным лечением, из которых 37 человек – первичная форма ФП, 102 – вторичная, а также 85 человек без оперативного вмешательства, среди которых 3 человека имели первичную форму ФП, остальные 82 – вторичную, пробы прошли только у 204 человек; среди которых – 139 пациентов в проведенной РЧА, 65 пациента без РЧА.

С целью изучения роли полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* в развитии фибрилляции предсердий, нами было обследовано 204 пациента с диагнозом ФП, из которых 139 пациентов с диагнозом ФП и проведенной хирургической операцией - катетерной аблацией ФП (РЧА ФП), а также 65 пациентов с диагнозом ФП без хирургического лечения ФП и 157 человек контрольной группы (лица без сердечно-сосудистой патологии).

Результаты анализа полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с ФП и лиц контрольной группой представлены ниже (табл. 3.2.1.1).

При обработке полученных данных генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* среди пациентов с ФП и лиц контрольной группы доказано статистически значимое преобладание генотипа G/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП (10,3%), по сравнению с пациентами контрольной группы – 2,5% (p- 0,007).

Таблица 3.2.1.1

**Верификация частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена
SYNPO2L среди больных с ФП и лиц контрольной группы**

Полиморфный аллельный вариант	ФП, n=204		Контроль, n=157		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	134	65,7	119	75,8	0,038
A/G	49	24,0	34	21,7	0,596
G/G	21	10,3	4	2,5	0,007
Итого	204	100,0	157	100,0	
Аллели					0,051
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	183	72,3	153	80,1	
Аллель G	70	27,7	38	19,9	
Итого	253	100,0	191	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,745 [0,414-1,017]				
G/G	21	10,3	4	2,5	0,007
A/A+A/G	183	89,7	153	97,5	
Итого	204	100,0	157	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	4,389 [1,474-13,063]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Среди пациентов из основной группы (пациенты с диагнозом ФП и проведенным хирургическим лечением ФП) и лиц контрольной группы показатели частот генотипов и аллелей распределились следующим образом, табл. 3.2.1.2.

При обработке полученных данных ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и проведенным хирургическим лечением и в группе контроля установлено, что частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных с фибрилляцией предсердий и проведенным хирургическим лечением составила 65,0%, число носителей гетерозиготного

генотипа A/G – 22,9%, а редкого гомозиготного генотипа G/G – 12,1%. В группе контроля преобладал распространенный генотип A/A – 75,8%, генотип A/G составил 21,7%, гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 2,5%. При математическом анализе данных верифицировано статистически значимое преобладание ($p = 0,0001$) редкого гомозиготного генотипа G/G ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и проведенным оперативным вмешательством по сравнению с лицами контрольной группы, что составило 12,1% в группе пациентов с ФП и хирургическим лечением против 2,5% в группе контроля, (табл. 3.2.1.2).

Таблица 3.2.1.2

Показатели частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с ФП и проведенным хир. лечением и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП и хир. лечение, n=139		Контроль, n=157		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	90	65,0	119	75,8	0,042
A/G	32	22,9	34	21,7	0,803
G/G	17	12,1	4	2,5	0,0001
Итого	139	100,0	157	100,0	
	абс.	%	абс.	%	0,056
Аллель А	122	71,5	153	80,1	
Аллель G	49	28,5	38	19,9	
Итого	171	100,0	191	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0.623 [0,383 - 1,013]				
GG	17	12,1	4	2,5	0,001
A/A+A/G	122	87,9	153	97,5	
Итого	139	100,0	157	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,195 [0,114- 0,344]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

В группе сравнения (пациенты с диагнозом ФП и консервативным лечением) и группы контроля, результаты анализа представлены в табл. 3.2.1.3.

Таблица 3.2.1.3

Верификация частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с ФП без хир. лечения и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП без хир. лечения, n=65		Контроль, n=157		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	44	67,2	119	75,8	0,191
A/G	17	26,6	34	21,7	0,433
G/G	4	6,3	4	2,5	0,195
Итого	64	100,0	157	100,0	
	абс.	%	абс.	%	0,271
Аллель А	61	74,1	153	80,1	
Аллель G	21	25,9	38	19,9	
Итого	81	100,0	191	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,709 [0,385 - 1,307]				
G/G	4	6,3	4	2,5	0,195
A/A+A/G	61	93,8	153	97,5	
Итого	65	100,0	157	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,550 [0,617 - 10,525]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и консервативным лечением и лицами контрольной группы частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных с фибрилляцией предсердий у пациентов без хирургического лечения составила 67,2%, гетерозиготного генотипа A/G – 26,6%, и редкого гомозиготного

генотипа G/G – 6,3%. В контрольной группе показатели распределились следующим образом: преобладал гомозиготный генотип A/A – 75,8%, количество носителей гетерозиготного генотипа A/G составило 21,7%, а гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 2,5% (табл. 3.2.1.3).

Результаты анализа полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных мужского пола с ФП и проведенным хирургическим лечением, и лиц мужского пола из группы контроля, представлены в табл. 3.2.1.4.

Таблица 3.2.1.4

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных мужчин с ФП и проведенным хир. лечением, и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП мужчины с хир лечением, n=75		Контроль мужчины, n=75		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	52	69,3	57	76,0	0,360
A/G	19	25,3	16	21,3	0,593
G/G	4	5,3	2	2,7	0,413
Итого	75	100,0	75	100,0	
	абс.	%	абс.	%	0,443
Аллель А	71	75,5	73	80,1	
Аллель G	23	24,5	18	19,9	
Итого	94	100,0	91	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0.761 [0,378 - 1,529]				
G/G	4	5,3	2	2,5	0,413
A/A+A/G	71	94,7	73	97,5	
Итого	75	100,0	75	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,056 [0,365-11,582]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов мужчин с ФП и проведенным хирургическим лечением и лицами контрольной группы частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных мужчин с ФП и проведенным хирургическим лечением составила 69,3%, гетерозиготного генотипа A/G – 25,3%, редкого гомозиготного генотипа G/G – 5,3%. В контрольной группе преобладало количество мужчин по гомозиготному типу A/A – 76,0%. Количество мужчин, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G/G составило 2,7%, а гетерозиготный генотип A/G был равен – 21,3% (табл. 3.2.1.4).

Результаты анализа полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных мужчин с ФП и консервативным лечением, и лиц мужского пола из группы контроля, представлены в табл. 3.2.1.5.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов мужчин с ФП и консервативным лечением и лицами из группы контроля, частота встречаемости гомозиготного генотипа A/A среди пациентов мужского пола с ФП без хирургического лечения составила 69,2%, гетерозиготного генотипа A/G – 30,8%, генотип G/G не зарегистрирован ни у одного пациента с ФП мужского пола. В контрольной группе преобладало количество мужчин по гомозиготному типу A/A – 76,0%. Количество мужчин, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G/G составило 2,7%, а гетерозиготный генотип A/G был равен – 21,3% (табл. 3.2.1.5).

При сранении частот генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* в подгруппе пациентов мужского пола с ФП и без проведенного хирургического лечения и лиц мужского пола из группы контроля, статистической значимости получено не было.

Таблица 3.2.1.5

Анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных мужчин с ФП без хирургического лечения и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП мужчины без хир. лечения, n=26		Контроль мужчины, n=75		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	18	69,2	57	76,0	0,497
A/G	8	30,8	16	21,3	0,332
G/G	0	0,0	2	2,7	0,706
Итого	26	100,0	75	100,0	
	абс.	%	абс.	%	0,646
Аллель А	26	76,5	73	80,2	
Аллель G	8	23,5	18	19,8	
Итого	34	100,0	91	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,801 [0,311 - 2,062]				
G/G	0	0,0	2	2,7	0,706
A/A+A/G	26	100,0	73	97,3	
Итого	26	100,0	75	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,554 [0,025 - 11,934]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Результаты анализа полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных лиц женского пола с фибрилляцией предсердий и проведенным хирургическим лечением, и лиц женского пола из группы контроля, представлены ниже, в таблице 3.2.1.6.

Таблица 3.2.1.6

Полученные частоты генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных женщин с ФП и хирургическим лечением и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП женщины и хир. лечение, n=64		Контроль женщины, n=82		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	32	55,2	62	75,6	0,012
A/G	13	22,4	18	22,0	0,948
G/G	13	22,4	2	2,4	0,001
Итого	58	100,0	82	100,0	
	абс.	%	абс.	%	0,017
Аллель А	45	63,4	80	80,1	
Аллель G	26	36,6	20	19,9	
Итого	71	100,0	100	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,432 [0,217-0,860]				
G/G	13	22,4	2	2,5	0,001
A/A+A/G	45	77,6	80	97,5	
Итого	58	100,0	82	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	11,555 [2,495-53,519]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G *SYNPO2L* статистически значимые различия (p -0,001) выявлены при сравнении частот генотипов в подгруппах пациенток с ФП и женщин контрольной группы. Частота редкого гомозиготного генотипа G/G гена *SYNPO2L* преобладала в группе больных женщин по сравнению с лицами контрольной группы, что составило 22,4% в основной группе против 2,4% в группе контроля (p – 0,001). Количество носителей лиц женского пола с ФП и проведенным хирургическим лечением гомозиготного генотипа A/A - 55,2%, гетерозиготного генотипа A/G – 22,4%. В контрольной группе преобладало количество лиц женского пола, носителей гомозиготного генотипа A/A – 75,6%. Количество женщин группы контроля, носителей гетерозиготного генотипа A/G – 22,0%, (табл. 3.2.1.6).

Результаты анализа полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных женщин с ФП без хирургического лечения, и лиц женского пола из группы контроля, представлены в табл. 3.2.1.7.

Таблица 3.2.1.7

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных женщин с ФП без хирургического лечения и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП женщины без хир. лечения, n=39		Контроль женщины, n=82		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	26	65,8	62	75,6	0,264
A/G	9	23,7	18	22,0	0,832
G/G	4	10,5	2	2,4	0,081
Итого	39	100,0	82	100,0	
	абс.	%	абс.	%	0,074
Аллель А	35	72,3	80	80,0	
Аллель G	13	27,7	20	20,0	
Итого	48	100,0	100	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,500 [0,233 - 1,070]				
G/G	4	10,5	2	2,4	0,081
A/A+A/G	35	89,5	80	97,6	
Итого	39	100,0	82	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	4,705 [0,822 - 26,923]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G *SYNPO2L* в группе пациенток с ФП без хирургического лечения и в группе лиц контрольной группы максимальный процент частоты встречаемости генотипов составляет генотип A/A - 65,8%, гетерозиготный генотип A/G – 23,7%, редкий генотип G/G – 10,5%.

В контрольной группе преобладало количество лиц женского пола, носителей гомозиготного генотипа A/A – 75,6%, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G/G составило 2,4%, а гетерозиготного генотипа A/G – 22,0%. (табл. 3.2.1.7).

Таким образом, при анализе результатов частот генотипов и аллелей ОНП A/G *SYNPO2L* выявлена ассоциация редкого гомозиготного генотипа rs10824026 гена *SYNPO2L* с развитием ФП в группе пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы (10,3% в основной группе против 2,5% в группе контроля, (p- 0,007). Установлено статистически значимое увеличение количества носителей гомозиготного генотипа G/G гена *SYNPO2L* среди лиц женского пола с диагнозом ФП и проведенным хирургическим лечением ФП по сравнению с пациентами контрольной группы. При сравнении частот генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* в подгруппах лиц мужского пола статистически значимых различий получено не было.

3.2.2 Полиморфные аллельные варианты A\C полиморфизма гена *MYOZ1* у пациентов с фибрилляцией предсердий и лиц контрольной группы

С целью изучения роли полиморфизма A\C гена *MYOZ1* в развитии фибрилляции предсердий нами было обследовано 204 пациента с диагнозом ФП, из которых 139 пациентов (основная группа) с диагнозом ФП и проведенной хирургической операцией - катетерной аблацией ФП (РЧА/ККА ФП), а также 65 пациентов (группа сравнения) с диагнозом ФП без проведения РЧА/ККА ФП и 171 человек контрольной группы (лица без сердечно-сосудистой патологии). Однако при проведении молекулярно-генетического исследования, из 204 проб основной группы результаты были получены только у 187 пациентов, из 171 человек контрольной группы – только у 109. Полученные результаты представлены ниже.

Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП (пациенты с проведенным оперативным лечением и без хирургического вмешательства) и лиц контрольной группой представлены ниже (табл. 3.2.2.1).

Таблица 3.2.2.1

Данные частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП, n=187		Контроль, n=109		p
	абс.	%	абс.	%	
А/А	139	74,3	87	79,8	0,285
А/С	48	25,7	22	20,2	0,285
С/С	0	0,0	0	0,0	0,788
Итого	187	100,0	109	100,0	
Аллели					p
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	187	79,6	109	80,1	0,397
Аллель С	48	20,4	22	19,9	
Итого	235	100,0	131	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,786 [0,450-1,372]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,788
А/А+А/С	187	100,0	109	97,5	
Итого	187	100,0	109	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,584 [0,011-29,643]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При обработке полученных данных ОНП А/С гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и в группе контроля установлено, что частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных с фибрилляцией предсердий составила 74,3%, число носителей гетерозиготного генотипа А/С –

25,7%, носителей с редким гомозиготным генотипом G/G не было. В группе контроля преобладал распространенный генотип A/A – 79,8%, носителей с гетерозиготным генотипом A/G -20,2%, носителей с редким гомозиготным генотипом C/C верифицировано не было, (табл. 3.2.2.1).

Данные, полученные при проведении молекулярно –генетического тестирования, у пациентов с диагнозом ФП и проведенным оперативным лечением и лиц контрольной группы представлены в табл. 3.2.2.2.

Таблица 3.2.2.2

Результаты анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена MYOZ1 среди больных с ФП и проведенным хир. лечением и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с ФП, хир. лечение, n=121		Контроль, n=109		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	90	74,4	87	79,8	0,329
A/C	31	25,6	22	20,2	0,329
C/C	0	0,0	0	0,0	0,958
Итого	121	100,0	109	100,0	
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	121	79,6	109	80,1	0,439
Аллель С	31	20,4	22	19,9	
Итого	152	100,0	131	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,787 [0,430-1,442]				
C/C	0	0,0	0	2,5	0,958
A/A+A/C	121	100,0	109	97,5	
Итого	121	100,0	109	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,901 [0,017-45,810]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена MYOZ1 в группе пациентов с ФП и проведенным хирургическим лечением и в контрольной группе

установлено, что среди больных с ФП и проведенным оперативным лечением частота встречаемости гомозиготного генотипа А/А -74,4%, гетерозиготного генотипа А/С – 25,6%, носителей с генотипом С/С не было. В группе контроля преобладал гомозиготный генотип А/А – 79,8%. Количество носителей гетерозиготного генотипа А/С составило 20,2%, генотип С/С не был верифицирован ни у одного испытуемого (табл. 3.2.2.2).

В группе сравнения (пациенты с диагнозом ФП и консервативным лечением ФП) и группы контроля, результаты анализа представлены в табл. 3.2.2.3.

При обработке полученных данных ОНП А/С гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и консервативным лечением и в группе контроля установлено, что частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных с фибрилляцией предсердий и консервативным лечением составила 74,2%, число носителей гетерозиготного генотипа А/С – 25,8%, носителей с редким гомозиготным генотипом С/С не было. В группе контроля среди носителей ОНП А/С гена *MYOZ1* преобладал распространенный генотип А/А – 79,8%, носителей с гетерозиготным генотипом А/С -20,2%, носителей с редким гомозиготным генотипом С/С верифицировано не было (табл. 3.2.2.3).

Обобщая полученные данные, установлено, что, при анализе результатов частот генотипов и аллелей ОНП А/С *MYOZ1* в группах пациентов с ФП с проведенным хирургическим лечением и в группе пациентов с ФП и с консервативным лечением, по сравнению с лицами контрольной группы, статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.2.2.3

Результаты анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП без хирургического лечения и лиц

контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с ФП без хир. лечения, n=66		Контроль, n=109		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	49	74,2	87	79,8	0,391
A/C	17	25,8	22	20,2	0,391
C/C	0	0,0	0	0,0	0,803
Итого	66	100,0	109	100,0	
Аллели					0,496
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	66	79,5	109	80,1	
Аллель С	17	20,5	22	19,9	
Итого	83	100,0	131	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,783 [0,388-1,582]				
C/C	0	0,0	0	2,5	0,803
A/A+A/C	66	54,5	109	97,5	
Итого	121	100,0	109	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,646 [0,032-83,977]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Результаты анализа полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных мужского пола с ФП и проведенным хирургическим лечением, и лиц мужского пола из группы контроля, представлены в табл. 3.2.2.4.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов мужского пола с ФП и проведенным хирургическим лечением и лицами контрольной группы частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных мужчин с ФП и проведенным хир. лечением составила 73,1%, гетерозиготного генотипа A/C – 26,9%, редкого гомозиготного генотипа C/C – 0,0%. В контрольной группе преобладало

количество мужчин по гомозиготному типу А/А – 84,0%. Количество мужчин, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю С/С, составило 0,0%, а процент пациентов с гетерозиготным генотипом А/С был равен – 16,0% (табл. 3.2.2.4).

Таблица 3.2.2.4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена MYOZ1 среди больных мужчин с ФП и проведенным хирургическим лечением, и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП, мужчины, хир. лечение, n=67		Контроль, мужчины, n=50		P
	абс.	%	абс.	%	
А/А	49	73,1	42	84,0	0,166
А/С	18	26,9	8	16,0	0,166
С/С	0	0,0	0	0,0	0,803
Итого	67	100,0	50	100,0	
Аллели					0,264
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	50	80,1	50	80,1	0,264
Аллель С	8	19,9	8	19,9	
Итого	58	100,0	58	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,595 [0,239-1,479]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,803
А/А+А/С	67	55,4	50	97,5	
Итого	121	100,0	50	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,748 [0,014-38,350]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных мужчин с ФП без хирургического лечения и лиц мужского пола контрольной группы, представлены в табл. 3.2.2.5.

Таблица 3.2.2.5

Анализ частот генотипов и аллелей А/С гена *MYOZ1* среди больных мужчин с ФП без хирургического лечения и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП, мужчины, без хир. лечения, n=27		Контроль, мужчины, n=50		p
	абс.	%	абс.	%	
А/А	18	66,7	42	84,0	0,085
А/С	9	33,3	8	16,0	0,085
С/С	0	0,0	0	0,0	0,762
Итого	27	100,0	50	100,0	
Аллели					0,175
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	27	75,0	50	80,1	0,175
Аллель С	9	25,0	8	19,9	
Итого	36	100,0	58	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,480 [0,166-1,387]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,762
А/А+А/С	27	22,3	50	97,5	
Итого	121	100,0	50	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,836 [0,034-95,127]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Анализируя частоту встречаемости различных генотипов гена *MYOZ1* выявлено, что распространенный гомозиготный генотип А/А среди больных мужчин с ФП без хирургического лечения составил 66,7%, гетерозиготный генотип А/С – 33,3%, редкий гомозиготный генотип С/С – 0%. В контрольной группе преобладало количество мужчин по гомозиготному типу А/А – 84,0%. Количество мужчин, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю С/С, составило 0,0%, процент пациентов с гетерозиготным генотипом А/С – 16,0% (табл. 3.2.2.5). Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных женщин с ФП и проведенным хирургическим лечением, и лиц женского пола из группы контроля, представлены в табл. 3.2.2.6.

Таблица 3.2.2.6

Соотношение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных женщин с ФП и хирургическим лечением и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП, женщины, хир. лечение, n=54		Контроль, женщины, n=59		P
	абс.	%	абс.	%	
А/А	41	75,9	45	76,3	0,965
А/С	13	24,1	14	23,7	0,965
С/С	0	0,0	0	0,0	0,965
Итого	54	100,0	59	100,0	
Аллели					0,973
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	54	80,6	59	80,1	
Аллель С	13	19,4	14	19,9	
Итого	67	100,0	73	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,985 [0,425-2,283]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,965
А/А+А/С	54	44,6	59	97,5	
Итого	121	100,0	59	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,091 [0,021-55,978]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП А/С гена *MYOZ1* в группе пациенток с ФП и проведенным хирургическим лечением и лицами контрольной группы частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных женщин с фибрилляцией предсердий и проведенным хир. лечением составил 75,9%, гетерозиготного генотипа А/С – 24,1%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В контрольной группе преобладало количество лиц женского пола, носителей гомозиготного генотипа А/А – 75,3%. Количество женщин группы контроля, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю С/С составило 2,4%, а гетерозиготного генотипа А/С – 23,7% (табл. 3.2.2.6).

Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных женщин с ФП без хирургического лечения и лиц женского пола из группы контроля представлены в табл. 3.2.2.7.

Процент идентификации распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных женщин с фибрилляцией предсердий без хирургического лечения составил 79,5%, гетерозиготного генотипа А/С – 20,5%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В контрольной группе также преобладало количество лиц женского пола, носителей гомозиготного генотипа А/А – 76,3%. Количество женщин группы контроля, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю С/С составило 0,0%, а гетерозиготного генотипа А/С – 23,7% (табл. 3.2.2.7).

Обобщая полученные данные, установлено, что, при анализе результатов частот генотипов и аллелей ОНП А/С *MYOZ1* в группах пациентов с ФП и с проведенным хирургическим лечением, как в подгруппах мужчин, так и женщин, и в группе пациентов с ФП и с консервативным лечением, в подгруппах мужчин и женщин, по сравнению с лицами контрольной группы, статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.2.2.7

Данные о частотах генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных женщин с ФП без хирургического лечения и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ФП, женщины, без хир. лечения, n=39		Контроль, женщины, n=59		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	31	79,5	45	76,3	0,709
A/C	8	20,5	14	23,7	0,709
C/C	0	0,0	0	0,0	0,838
Итого	39	100,0	59	100,0	
Аллели					0,765
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	39	83,0	59	80,1	0,765
Аллель С	8	17,0	14	19,9	
Итого	47	100,0	73	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,156 [0,443-3,015]				
C/C	0	0,0	0	2,5	0,838
A/A+A/C	39	32,2	59	97,5	
Итого	121	100,0	59	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,506 [0,029-77,498]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП и проведенным хирургическим лечением между собой по половому признаку представлены в табл. 3.2.2.8.

Таблица 3.2.2.8

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП и проведенным хир. лечением между собой по половому признаку

Полиморфный аллельный вариант	ФП, мужчины, хир. лечение, n=67		ФП, женщины, хир. лечение, n=54		P
	абс.	%	абс.	%	
А/А	49	73,1	41	75,9	0,726
А/С	18	26,9	13	24,1	0,726
С/С	0	0,0	0	0,0	0,915
Итого	67	100,0	54	100,0	
Аллели					0,787
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	67	78,8	54	80,1	0,787
Аллель С	18	21,2	13	19,9	
Итого	85	100,0	67	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,896 [0,403-1,991]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,632
А/А+А/С	67	55,4	54	97,5	
Итого	121	100,0	54	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,807 [0,015-41,359]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Показатель частоты встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных с ФП у мужчин составил 73,1%, гетерозиготного генотипа А/С – 26,9%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В основной группе у женщин преобладали пациентки с распространенным гомозиготным генотипом А/А – 75,9%. Количество носителей редкого гомозиготного генотипа составило 0,0%, гетерозиготного генотипа А/С – 24,1% (табл. 3.2.2.8).

Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП без хирургического лечения между собой по половому признаку представлены в табл. 3.2.2.9.

Таблица 3.2.2.9

Результаты частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП без хирургического лечения с учетом полового диморфизма

Полиморфный аллельный вариант	ФП, мужчины, без хир. лечения, n=27		ФП, женщины, без хир. лечения, n=39		p
	абс.	%	абс.	%	
А/А	18	66,7	31	79,5	0,245
А/С	9	33,3	8	20,5	0,245
С/С	0	0,0	0	0,0	0,857
Итого	27	100,0	39	100,0	
Аллели					0,374
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	27	75,0	39	80,1	0,374
Аллель С	9	25,0	8	19,9	
Итого	36	100,0	47	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,615 [0,210-1,796]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,857
А/А+А/С	27	22,3	39	97,5	
Итого	121	100,0	39	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	1,436 [0,027-74,606]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Частота верификации распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных с ФП у мужчин составила 66,7%, гетерозиготного генотипа А/С – 33,3%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В группе сравнения у женщин преобладали пациентки с распространенным гомозиготным генотипом А/А – 79,5%. Носителей редкого гомозиготного генотипа по аллелю С/С выявлено

не было (0,0%), гетерозиготного генотипа А/С – 20,5% (табл. 3.2.2.9). Таким образом, не установлено статистически значимой разницы между носителями различных генотипов гена *MYOZ1* как у мужчин, так и у женщин.

Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с первичной (пациенты без ИБС и других сопутствующих заболеваний) ФП и больных с вторичной формой ФП, распределились следующим образом: больные с первичной формой ФП и вторичной формой ФП представлены ниже (табл. 3.2.2.10).

Таблица 3.2.2.10

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с первичной ФП и больных вторичной формой ФП

Полиморфный аллельный вариант	Первичная ФП, n=35		Вторичная ФП, n=152		P
	абс.	%	абс.	%	
А/А	23	65,7	116	76,3	0,198
А/С	12	34,3	36	23,7	0,198
С/С	0	0,0	0	0,0	0,468
Итого	35	100,0	152	100,0	
Аллели					0,333
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	35	74,5	152	80,1	0,333
Аллель С	12	25,5	36	19,9	
Итого	47	100,0	188	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,690 [0,326-1,461]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,468
А/А+А/С	35	28,9	152	97,5	
Итого	121	100,0	152	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	4,295 [0,083-220,216]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных с первичной формой фибрилляцией предсердий составила 65,7%, гетерозиготного генотипа А/С – 34,3%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В группе пациентов с вторичной формой ФП, аналогично основной группе, показатели распределились следующим образом- преобладал гомозиготный генотип А/А – 76,3%, количество носителей гетерозиготного генотипа А/С составило 23,7%, а гомозиготный генотип С/С по редкому аллелю – 0,0% (табл. 3.2.2.10).

При распределении по половому признаку полиморфизма А/С гена *MYOZ1*, среди мужчин с первичной и вторичной формой ФП, показатели распределились следующим образом: больные мужчины с первичной формой ФП и вторичной формой ФП представлены ниже (табл. 3.2.2.11).

Таблица 3.2.2.11

**Показатели частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена
MYOZ1 среди больных мужчин с первичной ФП и больных мужчин
вторичной формой ФП**

Полиморфный аллельный вариант	Первичная ФП (м), n=24		Вторичная ФП (м), n=70		P
	абс.	%	абс.	%	
А/А	15	62,5	52	74,3	0,273
А/С	9	37,5	18	25,7	0,273
С/С	0	0,0	0	0,0	0,599
Итого	24	100,0	70	100,0	
Аллели					0,423
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	24	72,7	70	80,1	
Аллель С	9	27,3	18	19,9	
Итого	33	100,0	88	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,685 [0,272-1,728]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,599
А/А+А/С	24	19,8	70	97,5	

Итого	121	100,0	70	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	2,877 [0,055-148,977]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Показатели частот встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных мужчин с первичной формой фибрилляции предсердий составили 62,5%, гетерозиготного генотипа А/С – 37,5%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В группе мужчин с вторичной формой ФП, аналогично группе пациентов мужского пола с первичной ФП, - преобладал гомозиготный генотип А/А – 74,3%, количество носителей гетерозиготного генотипа А/С составило 25,7%, гомозиготный генотип С/С по редкому аллелю – 0,0% (табл. 3.2.2.11). Однако статистически значимых различий при анализе генотипов и аллелей гена *MYOZ1* у мужчин с ФП выявлено не было.

При распределении по половому признаку полиморфизма А/С гена *MYOZ1*, среди женщин с первичной и вторичной формой ФП, нами получены следующие данные: больные женщины с первичной формой ФП и вторичной формой ФП представлены ниже (табл. 3.2.2.12).

Данные частот встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных женщин с первичной формой фибрилляции предсердий составили 72,7%, гетерозиготного генотипа А/С – 27,3%, редкого гомозиготного генотипа С/С – 0,0%. В группе женщин с вторичной формой ФП, показатели распределились следующим образом: гомозиготный генотип А/А составил 78,0%, генотипа А/С - 22,0%, пациенток с генотипом С/С верифицировано не было (табл. 3.2.2.12). При подведении результатов установлено, что статистически значимых различий при анализе генотипов и аллелей гена *MYOZ1* у пациенток с ФП, выявлено не было.

Таким образом, верифицировано, что, при оценке результатов частот генотипов и аллелей ОНП А/С *MYOZ1* в группе пациентов с ПФП, ВФП по сравнению с группой контроля, статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.2.2.12

Данные частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных женщин с первичной ФП и больных женщин вторичной формой ФП

Полиморфный аллельный вариант	Первичная ФП (ж), n=11		Вторичная ФП (ж), n=82		P
	абс.	%	абс.	%	
А/А	8	72,7	64	78,0	0,692
А/С	3	27,3	18	22,0	0,692
С/С	0	0,0	0	0,0	0,330
Итого	11	100,0	82	100,0	
Аллели					0,757
	абс.	%	абс.	%	
Аллель А	11	78,6	82	80,1	
Аллель С	3	21,4	18	19,9	
Итого	14	100,0	100	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,804 [0,203-3,182]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,330
А/А+А/С	11	9,1	82	97,5	
Итого	121	100,0	82	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	7,173 [0,135-379,442]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

Помимо прочего, мы разделили пациентов по возрасту. Результаты анализа полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных ФП моложе 40 лет, и больных, возраст которых на момент развития ФП был старше 40 лет, представлен ниже:

больные младше 40 лет и больные, возраст которых на момент возникновения ФП старше 40 лет.

Частота распространенного гомозиготного генотипа А/А среди больных пациентов младше 40 лет составила 50,0%, гетерозиготного генотипа А/С – 50,0%, генотип С/С не был зарегистрирован ни у одного пациента младше 40 лет. В группе среди больных, возраст которых старше 40 лет, показатели распределились следующим образом - преобладал гомозиготный генотип А/А – 75,3%, количество носителей гетерозиготного генотипа А/С составило 24,7%, а гомозиготный генотип С/С по редкому аллелю – 0,0% (табл. 3.2.2.13).

При распределении пациентов с ФП на подгруппы младше и старше 40 лет, статистически значимой связи с полиморфизмом гена *MYOZ1* rs3740293 выявлено не было. Однако следует отметить небольшой объем выборки пациентов до 40 лет.

Таблица 3.2.2.13

Результаты распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных младше 40 лет, и больных ФП, возраст которых на момент развития ФП старше 40 лет

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты до 40 лет, n=6		Пациенты после 40, n=182		p
	абс.	%	абс.	%	
А/А	3	50,0	137	75,3	0,182
А/С	3	50,0	45	24,7	0,182
С/С	0	0,0	0	0,0	0,102
Итого	6	100,0	182	100,0	
Аллели	абс.	%	абс.	%	0,332
Аллель А	6	66,7	182	80,1	
Аллель С	3	33,3	45	19,9	
Итого	9	100,0	227	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	0,494 [0,119-2,053]				
С/С	0	0,0	0	2,5	0,102

A/A+A/C	6	5,0	182	97,5	
Итого	121	100,0	182	100,0	
ОШ; 95%ДИ ОШ	28,076 [0,515-1528,825]				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля

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

3.3 Полиморфные аллельные варианты при сердечно-сосудистых заболеваниях

3.3.1 rs10824026 ген *SYNPO2L*

Распределение частоты встречаемости генотипа ОНП rs10824026 хромосомы 10q22 среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ, стенокардия, ПИКС, ХСН), а также пациентов с сопутствующей не сердечно-сосудистой патологией (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) представлены в виде таблиц.

При обработке полученных данных ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и сопутствующей ГБ установлено, что частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных с фибрилляцией предсердий и ГБ составили 64,8%, число носителей гетерозиготного генотипа A/G – 25,0%, а редкого гомозиготного генотипа G/G – 10,2%.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей ГБ преобладал распространенный гомозиготный генотип A/A – 69,4%, гетерозиготный генотип A/G составил 19,4%,

гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 11,2%, результаты анализа представлены в табл. 3.3.1.1

Таблица 3.3.1.1

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ГБ и без ГБ.

Генотип	Пациенты с ГБ (n=168)		Пациенты без ГБ (n=36)		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	109	64,8	25	69,4	0,447
A/G	42	25,0	7	19,4	0,489
G/G	17	10,2	4	11,2	0,859
Итого	168	100,0	36	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ГБ и без ГБ не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и сопутствующей ИБС.стенокардией частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 62,5%, A/G - 25% , G/G – 12,5%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей ИБС.стенокардии преобладал генотип A/A – 65,9%, A/G составил 23,9%, генотип G/G по редкому аллелю – 10,2%, 3.3.1.2

Таблица 3.3.1.2

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов со стенокардией и без стенокардии.

Генотип	Пациенты с ИБС.стенокардией (n=8)		Пациенты без ИБС.стенокардии (n=196)		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	5	62,5	129	65,9	0,846
A/G	2	25,0	47	23,9	0,947
G/G	1	12,5	20	10,2	0,834
Итого	8	100,0	196	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов со стенокардией и без стенокардии не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и перенесенным ПИКС частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 94,5%, A/G - 0% , G/G – 5,5%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и без ПИКС преобладал распространенный генотип A/A – 62,9%, A/G составил 26,4%, гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 10,7%, (табл 3.3.1.3)

Таблица 3.3.1.3

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ПИКС и без ПИКС.

Генотип	Пациенты с ПИКС (n=18)		Пациенты без ПИКС (n=186)		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	17	94,5	117	62,9	0,026
A/G	0	0,0	49	26,4	0,072
G/G	1	5,5	20	10,7	0,497
Итого	18	100,0	186	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ПИКС и без ПИКС не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и сопутствующей ХСН частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 75%, A/G – 17,2% , G/G – 7,8%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей ХСН преобладал распространенный генотип A/A – 60,1%, A/G составил 28,1%, гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 11,9%, таблица 3.3.1.4.

Таблица 3.3.1.4

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ХСН и без ХСН

Генотип	Пациенты с ХСН (n=76)		Пациенты без ХСН (n=128)		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	57	75,0	77	60,1	0,032
A/G	13	17,2	36	28,1	0,173
G/G	6	7,8	15	11,8	0,387
Итого	76	100,0	128	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ХСН и без ХСН не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и сопутствующей не сердечно-сосудистой патологией (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет) частота встречаемости

распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 63,5%, A/G – 29,4% , G/G – 7,1%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии преобладал распространенный генотип A/A – 67,2%, A/G составил 20,1%, гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 12,7%, таблица 3.3.1.5.

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с сопутствующей СС патологией и без сопутствующей СС патологии не было выявлено.

Таблица 3.3.1.5

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с сопутствующей патологией и без сопутствующей патологии

Генотип	Пациенты с сопутствующей не СС патологией (n=85)		Пациенты без сопутствующей не СС патологией (n=119)		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	54	63,5	80	67,2	0,583
A/G	25	29,4	24	20,1	0,129
G/G	6	7,1	15	12,7	0,204
Итого	85	100,0	119	100,0	

У пациентов с ФП и расширенным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие частоты генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L*: распространенный гомозиготный генотип A/A был у 103 пациентов, что составило 58,2%, гетерозиготный генотип A/G - у 43 человек и соответственно 24,2% обследуемых, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G - у 31 человека, что соответствовало 17,5%. Среди пациентов с нормальным размером ЛП частоты генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L* распределились следующим образом:

распространенный гомозиготный генотип A/A - у 25 человек (59,5%) обследуемых, гетерозиготный генотип A/G – у 15 пациентов (35,7%), гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G - у 2 пациентов, что составило 4,8%. Данные представлены в таблице 3.3.1.6.

При сравнении частот генотипов и аллелей ОНП A/G гена *SYNPO2L* в подгруппах пациентов с расширенным и нормальными размерами левого предсердия установлено, что гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю ОНП A/G гена *SYNPO2L* статистически значимо чаще преобладает в группе пациентов с расширенным ЛП по сравнению с пациентами с нормальными размерами ЛП (17,5% против 4,8%, $p=0,04$), что свидетельствует о том, что у пациентов с данным генотипом rs10824026 гена *SYNPO2L* выявлена ассоциация между фактом возникновения ФП и размером ЛП.

Таблица 3.3.1.6

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

Генотип	Пациенты с расширенным ЛП (n=177)		Пациенты с нормальным ЛП (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	103	58,2	25	59,5	0,874
A/G	43	24,3	15	35,7	0,134
G/G	31	17,5	2	4,8	0,04
Итого	177	100,0	42	100,0	

При разделении пациентов с ФП на подгруппу ПФП и ВФП получены следующие данные:

- в подгруппе пациентов с ПФП (n=40) расширенное ЛП было у 24 пациентов -61,5%, нормальные размеры ЛП у 15 человек -38,5%. Однако при

проведении молекулярно-генетического исследования, из 40 проб подгруппы пациентов с ПФП результаты были получены только у 39 пациентов.

У пациентов с ПФП и расширенным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие частоты генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L*: распространенный гомозиготный генотип A/A – 62,5%, гетерозиготный генотип A/G - 12,5% обследуемых, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G - 25%. У пациентов с ПФП и нормальным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие частоты генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L*: распространенный гомозиготный генотип A/A – 73,3%, гетерозиготный генотип A/G – 20,0% обследуемых, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G – 6,7%. Данные представлены в таблице 3.3.1.7

Таблица 3.3.1.7

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ПФП с расширенным ЛП и с нормальным ЛП

Генотип	Пациенты с ПФП с расширенным ЛП (n=24)		Пациенты с ПФП с нормальным ЛП (n=15)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	15	62,5	11	73,3	0,486
A/G	3	12,5	3	20,0	0,530
G/G	6	25,0	1	6,7	0,175
Итого	24	100,0	15	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ПФП с расширенным и с ПФП и с нормальными размерами ЛП не было выявлено.

- в подгруппе пациентов с ВФП (n=184) расширенное ЛП отмечалось у 153 пациентов с ФП -85%, нормальные размеры ЛП у 27 пациентов -15%. Однако при проведении молекулярно-генетического исследования, из 184 проб подгруппы

пациентов с ВФП результаты были получены только у 180 пациентов. У пациентов с ВФП и расширенным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие частоты генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L*: распространенный гомозиготный генотип A/A – 57,5%, гетерозиготный генотип A/G – 26,1% обследуемых, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G – 16,4%. У пациентов с ВФП и нормальным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие частоты генотипов ОНП A/G гена *SYNPO2L*: распространенный гомозиготный генотип A/A – 51,8%, гетерозиготный генотип A/G – 44,4% обследуемых, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G – 3,8%. Данные представлены в таблице 3.3.1.8

Таблица 3.3.1.8

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ВФП с расширенным ЛП и с нормальным ЛП

Генотип	Пациенты с ВФП с расширенным ЛП (n=153)		Пациенты с ВФП с нормальным ЛП (n=27)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	88	57,5	14	51,8	0,584
A/G	40	26,1	12	44,4	0,057
G/G	25	16,4	1	3,8	0,119
Итого	153	100,0	27	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ВФП с расширенным и с ВФП и с нормальным ЛП не было выявлено.

Мы также сравнили размеры ЛП между собой в разных подгруппах, результаты представлены в таблицах 3.3.1.9 и 3.3.1.10.

Таблица 3.3.1.9

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ФП и с расширенным ЛП

Генотип	Пациенты с ВФП и с расширенным ЛП (n=153)		Пациенты с ПФП и с расширенным ЛП (n=24)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	88	57,5	15	62,5	0,645
A/G	40	26,1	3	12,5	0,158
G/G	25	16,4	6	25,0	0,303
Итого	153	100,0	24	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ВФП с расширенным и с ПФП и с расширенным ЛП не было выявлено.

Таблица 3.3.1.10

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 у пациентов с ФП и с нормальным размером ЛП

Генотип	Пациенты с ВФП и с нормальным ЛП (n=27)		Пациенты с ПФП и с нормальным ЛП (n=15)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	14	51,8	11	73,3	0,180
A/G	12	44,4	3	20,0	0,122
G/G	1	3,8	1	6,7	0,670
Итого	27	100,0	15	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs10824026) A/G гена *SYNPO2L* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с ВФП с нормальным ЛП и с ПФП и с нормальным ЛП не было выявлено.

Статистически значимо преобладание генотипа G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* в группе пациентов с расширенным ЛП, при сравнении пациентов с нормальным ЛП ($p > 0,05$), по полученным данным можно сделать вывод, что у

пациентов с данным генотипом ассоциировано возникновение ФП при расширенном ЛП.

3.3.2 rs3740293 Gene *MYOZ1*

Распределение частоты встречаемости генотипа ОНП rs3740293 хромосомы 10q22 среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ, стенокардия, ПИКС, ХСН), а также пациентов с сопутствующей не сердечно-сосудистой патологией (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) представлены в виде таблиц.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП А/С гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и сопутствующей ГБ частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа А/А составила 71,3%, А/Г – 28,7% , С/С - 0%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП А/С гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей ГБ преобладал распространенный генотип А/А – 78,1 % , А/Г составил 28,9%, пациентов с генотипом С/С верифицировано не было, табл.

3.3.2.1

Таблица 3.3.2.1

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3740293 хромосомы 10q22 у пациентов с ГБ и без ГБ.

Генотип	Пациенты с ГБ (n=160)		Пациенты без ГБ (n=32)		P
	абс.	%	абс.	%	
A/A	114	71,3	25	78,1	0,429
A/C	46	28,7	7	28,9	0,429
C/C	0	0,0	0	0	0,426
Итого	160	100,0	32	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с сопутствующей ГБ и без сопутствующей ГБ не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и сопутствующей ИБС.стенокардией частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 62,5%, A/G – 37,5% , C/C - 0%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей ИБС.стенокардии преобладал распространенный генотип A/A – 74,8 %, A/G составил 25,2%, пациентов с генотипом C/C верифицировано не было, табл. 3.3.2.2

Таблица 3.3.2.2

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3740293 хромосомы 10q22 у пациентов с ИБС. Стенокардией и без данного сопутствующего заболевания

Генотип	Пациенты с ИБС.стенокардией (n=8)		Пациенты без ИБС.стенокардии (n=179)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	5	62,5	134	74,8	0,439
A/C	3	37,5	45	25,2	0,439
C/C	0	0,0	0	0,0	0,133
Итого	8	100,0	179	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с сопутствующей ИБС.стенокардией и без сопутствующей ИБС.стенокардии не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и сопутствующим ПИКС частота встречаемости

распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 81,2%, A/G – 18,8% , C/C - 0%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и без сопутствующего ПИКС преобладал распространенный генотип A/A – 73,7 %, A/G составил 26,3%, пациентов с генотипом C/C верифицировано не было, табл. 3.3.2.3

Таблица 3.3.2.3

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3740293 хромосомы 10q22 у пациентов с ПИКС и без ПИКС.

Генотип	Пациенты с ПИКС (n=16)		Пациенты без ПИКС (n=171)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	13	81,2	126	73,7	0,51
A/C	3	18,8	45	26,3	0,51
C/C	0	0,0	0	0,0	0,245
Итого	16	100,0	171	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с сопутствующим ПИКС и без сопутствующего ПИКС не было выявлено.

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и сопутствующей ХСН частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 75,6%, A/G – 24,4% , C/C - 0%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей ХСН преобладал распространенный генотип A/A – 73,5 %, A/G составил 26,5%, пациентов с генотипом C/C верифицировано не было, табл. 3.3.2.4.

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот

генотипов и аллелей среди пациентов с сопутствующей ХСН и без сопутствующей ХСН не было выявлено.

Таблица 3.3.2.4

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3740293 хромосомы 10q22 у пациентов с ХСН и без ХСН

Генотип	Пациенты с ХСН (n=74)		Пациенты без ХСН (n=113)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	56	75,6	83	73,5	0,733
A/C	18	24,4	30	26,5	0,733
C/C	0	0,0	0	0,0	0,833
Итого	74	100,0	113	100,0	

При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и сопутствующей не сердечно-сосудистой патологией (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет) частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A составила 70,3%, A/G – 29,7% , C/C - 0%. При анализе частот генотипов и аллелей ОНП A/C гена *MYOZ1* в группе пациентов с ФП и без сопутствующей не сердечно-сосудистой патологии (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет) преобладал распространенный генотип A/A – 77,3 %, A/G составил 22,7%, пациентов с генотипом C/C верифицировано не было, таблица 3.3.2.5

Таблица 3.3.2.5

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3740293 хромосомы 10q22 у пациентов с сопутствующей патологией и без сопутствующей патологии

Генотип	Пациенты с сопутствующей не СС патологией (n=81)		Пациенты без сопутствующей патологии (n=106)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	57	70,3	82	77,3	0,279

A/C	24	29,7	24	22,7	0,279
C/C	0	0,0	0	0,0	0,893
Итого	81	100,0	106	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей среди пациентов с сопутствующей не сердечно-сосудистой патологией и без сопутствующей не сердечно-сосудистой патологии не было выявлено.

У пациентов с ФП и расширенным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие данные: распространенный гомозиготный генотип A/A был у 123 пациентов, что составило 74,5%, A/C у 42 человек и соответственно 25,4% обследуемых, C/C у 0 человек. Среди пациентов с нормальным размером ЛП данные распределились следующим образом – A/A у 16 человек – 72,2% обследуемых; A/C – у 6 и 27,2%; C/C у 0 пациентов. Данные представлены в таблице 3.3.2.6.

Таблица 3.3.2.6

Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs3740293 хромосомы 10q22 у пациентов с расширенным ЛП и с нормальным ЛП

Генотип	Пациенты с расширенным ЛП (n=165)		Пациенты с нормальным ЛП (n=22)		p
	абс.	%	абс.	%	
A/A	123	74,5	16	72,7	0,854
A/C	42	25,4	6	27,2	0,854
C/C	0	0,0	0	0,0	0,321
Итого	165	100,0	22	100,0	

При проведении молекулярно-генетического исследования ОНП (rs3740293) A/C гена *MYOZ1* статистически значимых результатов преобладания частот

генотипов и аллелей среди пациентов с расширенным ЛП и нормальными размерами ЛП не было выявлено.

3.4. Исходы оперативного лечения ФП

Пациентам из основной группы, в количестве 139 человек, была проведена КА. Известно, что среди 139 человек, 19 (13,9%) были госпитализированы для повторного проведения оперативного лечения, 120 пациентов (86,3%) были госпитализированы впервые. Также известно, что 110 пациентам из 139 (79,1%) проведена радиочастотная абляция, 29 пациентам (20,9%) – криоабляция.

Среди пациентов, госпитализируемых повторно, распределение по типу ФП, было следующим:

- пароксизмальная форма ФП - 13 из 19 пациентов (68,4%);
- персистирующая форма ФП - 6 пациентов из 19 (39,6%);
- длительно персистирующая форма ФП - 0 пациентов;
- постоянная форма ФП – 0 пациентов.

Среди пациентов, госпитализированных для проведения оперативного лечения впервые, распределение по типу ФП было следующее:

- пароксизмальная форма ФП - 74 пациентов из 120 (61,7%);
- персистирующая форма ФП - 36 пациентов из 120 (30%);
- длительно персистирующая форма ФП - 10 пациентов из 120 (8,3%);
- постоянная форма ФП – 0 пациентов.

Наглядное изображение распределения повторно и впервые госпитализируемых пациентов по типу ФП приведено в виде таблицы 3.4.1.

Таблица 3.4.1

Распределение типов ФП среди повторно и впервые госпитализируемых пациентов с ФП, которым проведено оперативное лечение

ФП	Повторно госпитализируемые пациенты с ФП (n=19)		Пациенты, госпитализируемые впервые (n=120)		P
	абс.	%	абс.	%	
Пароксизмальная	13	68,4	74	61,7	0,572
Персистирующая	6	31,6	36	30	0,889
Длительно персистирующая	0	0	10	8,3	0,372
Постоянная	0	0	0	0	0,366

Согласно данным таблицы 3.4.1, статистически значимых различий в преобладании какого – либо типа ФП при повторной или первичной госпитализации пациентов с ФП для проведения оперативного вмешательства выявлено не было.

Из 139 пациентов с ФП, которым было проведено оперативное вмешательство, у 110 из них (79,14%) проведена РЧА, у 29 пациентов (20,86%) ККА.

У пациентов с верифицированной ФП, которым была проведена радиочастотная абляция, были зарегистрированы следующие формы ФП:

- пароксизмальная форма ФП - 68 пациентов из 110 (61,9%);
- персистирующая форма ФП – 35 пациентов из 110 (31,9%);
- длительно персистирующая форма ФП - 7 пациентов (6,2%);
- постоянная форма ФП – 0 пациентов.

У пациентов с верифицированной ФП, которым была проведена криоабляция, диагностированы следующие формы ФП:

- пароксизмальная форма ФП -18 пациентов из 29 (62,07%);
- персистирующая форма ФП - 8 пациентов из 29 (27,6%);
- длительно персистирующая форма ФП -3 пациента из 29 (10,33%);
- постоянная форма ФП – 0 пациентов.

Данные о типе ФП у пациентов с радиочастотной абляцией и криоабляцией приведены в таблице 3.4.2.

Распределение типов ФП у пациентов с радиочастотной аблацией и криоаблацией

ФП	Пациенты с радиочастотной аблацией (n=110)		Пациенты с криоаблацией (n=29)		P
	абс.	%	абс.	%	
Пароксизмальная	68	61,8	18	62	0,980
Персистирующая	35	31,8	8	27,5	0,661
Длительно персистирующая	7	6,4	3	10,3	0,433
Постоянная	0	0	0	0	0,511

Пациентам с проведенным оперативным лечением и первичной (изолированной/ идиопатической) формой ФП, было проведено 23 РЧА, 14 ККА.

При верификации типа ФП у пациентов с первичной ФП получены следующие данные:

- пароксизмальная форма ФП – у 25 пациентов (67,6%): 18 РЧА /7 ККА;
- персистирующая форма ФП – у 7 пациентов (18,9%): 2 РЧА /5 ККА;
- длительно – персистирующая форма ФП – у 5 пациентов (13,5%): 3 РЧА/ 2 ККА;
- постоянная форма ФП не зарегистрирована.

Вышеуказанные данные представлены в таблице 3.4.3. В подгруппе пациентов с первичной формой ФП (таблица 3.4.3) при персистирующем типе ФП статистически значимо чаще проводилась криоаблация (35,7% пациентов с криоаблацией против 8,7% пациентов, которым была проведена радиочастотная аблация).

Распределение типов ФП у пациентов с первичной ФП и проведенным оперативным лечением

ФП	Пациенты с ПФП, которым проведена радиочастотная абляция (n=23)		Пациенты с ПФП, которым проведена криоабляция (n=14)		P
	абс.	%	абс.	%	
Пароксизмальная	18	78,3	7	50	0,081
Персистирующая	2	8,7	5	35,7	0,003
Длительно персистирующая	3	13	2	14,3	0,914
Постоянная	0	0	0	0	0,811

Пациентам с вторичной формой ФП были проведены следующие оперативные вмешательства: 87 РЧА, 15 ККА.

При верификации типа ФП у пациентов с вторичной ФП получены следующие данные:

- пароксизмальная форма ФП – у 67 пациентов (65,7%): 55 РЧА/ 12 ККА;
- персистирующая форма ФП – у 29 пациентов (28,4%): 26 РЧА/ 3 ККА;
- длительно – персистирующая форма ФП – у 6 пациентов (5,9%): 6 РЧА/ 0 ККА;
- постоянная – 0.

Наглядная информация представлена в виде таблицы 3.4.4.

В подгруппе пациентов с ВФП статистической значимости не получено ($p>0,05$).

Таблица 3.4.4

Распределение типов ФП у пациентов с вторичной ФП и проведенным оперативным лечением

ФП	Пациенты с ВФП, которым проведена радиочастотная абляция (n=87)		Пациенты с ВФП, которым проведена криоабляция (n=15)		P
	абс.	%	абс.	%	
Пароксизмальная	55	62,1	12	80	0,261

Персистирующая	26	31	3	20	0,437
Длительно персистирующая	6	6,9	0	0	0,544
Постоянная	0	0	0	0	0,391

Спустя 1 месяц после проведенного оперативного вмешательства рецидив верифицирован у 9 пациентов из группы повторно госпитализируемых, что составило - 47,3 %; и у 42 пациентов из группы впервые госпитализированных и процент составил 35%.

Спустя 6 месяцев рецидив ФП был зафиксирован у 13 (+ 4 пациента) из группы повторно госпитализируемых (68,4%) и у 47 (+5 пациентов) из группы впервые госпитализируемых (39,1%) пациентов.

Спустя 12 месяцев наблюдения возникновение рецидива ФП было зарегистрировано у 16 (+3 пациента) человек из группы повторно госпитализируемых (84,2%), и у 66 (+19 пациентов) из группы впервые госпитализируемых (55%) пациентов. Полученные данные представлены в таблице 3.4.5.

Таблица 3.4.5

Динамика регистрации рецидива ФП после проведенного оперативного лечения ФП у повторно и впервые госпитализируемых пациентов спустя 1, 6, 12 месяцев наблюдения

Срок	Рецидив у повторно госпитализируемых пациентов с ФП (n=19)		Рецидив у впервые госпитализируемых пациентов (n=120)		P
	абс.	%	абс.	%	
1 месяц	9	47,3	42	35	0,302
6 месяцев	4	21	5	4,2	0,012
12 месяцев	3	15,7	19	15,8	0,848

Через 1 год наблюдения за пациентами задокументировано, что у 3 человек из группы повторно госпитализируемых (15,8%) и у 54 человек из группы

впервые госпитализированных (45%) сохранился синусовый ритм. Наиболее часто срыв синусового ритма возникал в первый месяц после проведения катетерной абляции - 47,3% из группы повторно госпитализируемых и 35% в группе впервые госпитализируемых. Эффективность проведенной катетерной абляции составила 15,8% у лиц из группы рецидива ФП, и 45% у лиц, из группы впервые госпитализированных пациентов.

При распределении пациентов с ФП на подгруппы по разным вариантам оперативного лечения получились следующие данные:

У пациентов из группы с проведенной РЧА (n=110) рецидив ФП в первый месяц наблюдения зарегистрирован у 43 человек (39%), в течение последующих 6 месяцев у 57 - 51,8% (+ 14 человек) и за прошедший год за медицинской помощью с целью восстановления синусового ритма после проведения РЧА обратилось 66 человек -60% (+ 18 человек).

Среди пациентов с проведенной катетерной криоабляцией (n=29) в первый месяц наблюдения за медицинской помощью в связи с рецидивом ФП обратилось 4 человека -13,8%, в течение последующих 6 месяцев – 7 человек – 24,1% (+3 пациента), за год после проведенной операции -12 пациентов -41,3% (+ 5 пациентов). Более наглядное представление результатов в таблице 3.4.6.

Таблица 3.4.6

Динамика регистрации рецидива ФП после проведенной радиочастотной абляции и криоабляции спустя 1, 6, 12 месяцев наблюдения

Срок	Пациенты после РЧА (n=110)		Пациенты после ККА (n=29)		P
	абс.	%	абс.	%	
1 месяц	43	39	4	13,8	0,131
6 месяцев	14	12,7	3	10,3	0,609
12 месяцев	18	16,3	5	17,2	0,205

Наиболее часто пароксизм ФП возникал у пациентов после проведенной РЧА в первый месяц – 39%, у пациентов после катетерной криоабляции в течении

первого года после оперативного вмешательства – 17,2%. При подведении результатов, известно, что пациентов с сохранившимся синусовым ритмом после РЧА – 44 человека, пациентов после кататерной криоаблации -17. Эффективность проведенной РЧА составила 40%, эффективность проведенной катетерной криоаблации составила 58,6%.

Эффективность хирургического лечения ФП по данным генетического исследования

Из подглавы 3.4 известно, что среди 139 пациентов с проведенным оперативным лечением, у 82 человек в течение первого года после хирургического вмешательства (РЧА/ ККА) зафиксирован рецидив ФП. Количество пациентов с сохраненным синусовым ритмом в течение года наблюдения - 57 человек. Эффективность хирургического лечения пациентов из основной группы составила 40%.

Мы проанализировали генетические данные этих пациентов, результаты анализа представлены ниже.

3.4.1 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L*

Пациентов с сохраненным синусовым ритмом в течение года после оперативного лечения – 57 человек. Среди них, с генотипом А/А гена *SYNPO2L* – 40 человек, с генотипом А/Г гена *SYNPO2L* – 11 человек, с генотипом G/G гена *SYNPO2L* – 6 человек. Данные представлены в таблице 3.4.1.1.

Таблица 3.4.1.1.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/Г гена *SYNPO2L* среди больных с ФП и синусовым ритмом, после оперативного лечения

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с синусовым ритмом после хир.лечения ФП (n= 57)	
	абс.	%
A/A	40	70,1
A/G	11	19,3
G/G	6	10,6
Итого	57	100,0

Более 70% представляют пациенты с распространенным гомозиготным генотипом A/A гена *SYNPO2L*.

Среди пациентов с генотипом A/A гена *SYNPO2L*, рецидив диагностирован у 39 человек. Гетерозиготный генотип A/G гена *SYNPO2L* встретился у 23 человек. Редкий гомозиготный вариант гена *SYNPO2L* G/G у 20 человек. Более наглядно информация представлена в таблице 3.4.1.2.

Чаще всего, в 47,6% случаев, у пациентов с рецидивом ФП после оперативного лечения (РЧА/ККА) встречался гомозиготный аллельный вариант A/A гена *SYNPO2L*.

Таблица 3.4.1.2.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП после хирургического лечения

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с рецидивом ФП (n=82)	
	абс.	%
A/A	39	47,6
A/G	23	28
G/G	20	24,4
Итого	82	100,0

Среди пациентов с генотипом A/A гена *SYNPO2L*, рецидив задокументирован у 22 человек в первый месяц, у 6 в первые пол года и у 11 за

последующие пол года. Гетерозиготный генотип A/G гена *SYNPO2L* встретился у 15 человек в первые 30 дней, у 1 человека в течении 6 следующих месяцев и у 7 человек за календарный год. И редкий гомозиготный вариант G/G гена *SYNPO2L* встретился у 12 пациентов в первый месяц, у 4 в следующие 6 месяцев и у 4 пациентов за последующие пол года. Полученные данные представлены в таблице 3.4.1.3.

Таблица 3.4.1.3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП в течение года после проведенного хирургического лечения

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р (1/6 1/12 6/12)
A/A	22	6	11	0,390/0,311/0,167
A/G	15	1	7	0,275/0,831/0,254
G/G	12	4	4	0,758/0,216/0,630
Итого	49	11	22	

Наиболее часто пароксизм ФП возникал у пациентов после хирургического вмешательства по поводу ФП отмечался в первый месяц после оперативного лечения и составил 59,7% от всех случаев рецидива ФП.

При разделении пациентов по **варианту хирургического лечения нами** получены следующие данные. РЧА проведена у 110 пациентов. Среди них генотип A/A гена *SYNPO2L* лабораторно верифицирован у 70 человек, генотип A/G гена *SYNPO2L* - у 27 человек, генотип G/G гена *SYNPO2L* - у 13 человек. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных ФП и проведенной радиочастотной аблацией представлено в таблице 3.4.1.4.

Таблица 3.4.1.4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных ФП и проведенной радиочастотной аблацией

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с ФП после РЧА (n=110)	
	абс.	%
A/A	61	55,5
A/G	27	24,6
G/G	22	19,9
Итого	110	100,0

РЧА было проведено у 55,5% пациентов с гомозиготным генотипом A/A гена *SYNPO2L*, гетерозиготный генотип A/G гена *SYNPO2L* был верифицирован у 24,6% оперированных пациентов, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G гена *SYNPO2L* подтвержден у 19,9% пациентов с проведенной РЧА.

Рецидив ФП среди пациентов с данной патологией и проведенной РЧА с генотипом A/A гена *SYNPO2L* зарегистрирован у 28 человек: у 19 пациентов в первый месяц, у 4 - в течение следующего полугода и у 5 пациентов спустя 1 год после операции. Гетерозиготный генотип A/G гена *SYNPO2L* был верифицирован у 20 человек: у 13 пациентов диагностирован рецидив пароксизма ФП в первый месяц после оперативного лечения, у 1 пациента рецидив диагностирован в период с 2-6 месяц, у 6 человек - с 6-12 месяц. Редкий гомозиготный генотип G/G гена *SYNPO2L* лабораторно подтвержден у 19 человек: у 12 пациентов - спустя 1 месяц, у 4 человек - спустя 6 месяцев, у 3 пациентов - спустя 12 месяцев. Всего пациентов с рецидивом ФП, после года наблюдения после оперативного лечения РЧА ФП, 67 человек – 60,9%. Эффективность проведенного хирургического вмешательства составила 39,1%. Наглядно вышеописанные данные представлены в таблице 3.4.1.5.

Таблица 3.4.1.5.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП и проведенной РЧА

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р
				(1/6 1/12 6/12)
A/A	19	4	5	0,944/0,621/0,676
A/G	13	1	6	0,275/0,358/0,132
G/G	12	4	3	0,313/0,664/0,249
Итого	44	9	14	

Наиболее часто пароксизм ФП возникал в первый месяц после проведения радиочастотной катетерной аблации – 53,6%.

ККА проведена у 29 пациентов. Среди них генотип A/A гена *SYNPO2L* верифицирован у 19 человек, A/G гена *SYNPO2L* - у 6 пациентов, G/G гена *SYNPO2L* - у 4 пациентов. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных ФП и проведенной катетерной криоаблацией представлено в таблице 3.4.1.6.

У пациентов с проведенной катетерной криоаблацией генотип A/A гена *SYNPO2L* диагностирован у 65,5% пациентов, генотипом A/G гена *SYNPO2L* - у 20,7% пациентов, генотип G/G гена *SYNPO2L* - у 13,8%.

Таблица 3.4.1.6

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных ФП и проведенной катетерной криоаблацией

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с ФП после ККА (n=29)	
	абс.	%
A/A	19	65,5
A/G	6	20,7
G/G	4	13,8
Итого	29	100,0

Рецидив ФП среди пациентов с данной патологией и проведенной ККА при генотипе A/A гена *SYNPO2L* зарегистрирован у 11 человек: у 5 пациентов в

первый месяц наблюдения, у 2 человек - в течение следующего полугодия и у 4 пациентов - спустя 1 год после операции. Гетерозиготный генотип A/G гена *SYNPO2L* лабораторно подтвержден у 3 человек. У двух пациентов рецидив пароксизма ФП был верифицирован в первый месяц наблюдения, у 1 больного - в период от полугодия до года. Гомозиготный генотип G/G гена *SYNPO2L* диагностирован у 1 человека. Рецидив ФП был зарегистрирован в течение второго полугодия. Наиболее часто пароксизм ФП возникал в первый месяц после проведения катетерной аблации в 46,7% случаев.

Таблица 3.4.1.7

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП и проведенной ККА

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р (1/6 1/12 6/12)
A/A	5	2	4	0,634/0,850/0,556
A/G	2	0	1	0,634/0,615/0,863
G/G	0	0	1	0,605/0,414/0,863
Итого	7	2	6	

Всего пациентов с рецидивом ФП, спустя год после оперативного лечения, зарегистрировано в количестве 15 человек – 51,7%. Эффективность проведенного хирургического вмешательства – ККА по поводу ФП составила 48,3%.

Полученные данные представлены в таблице 3.4.1.7.

Статистической значимости при сравнении генотипов и типом проведенного хирургического лечения пациентов с ФП не получено.

3.4.2. Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs3740293 гена *MYOZ1*

Пациентов с сохраненным синусовым ритмом в течение года после оперативного лечения – 61 человек. Среди них, с генотипом А/А гена *MYOZ1* – 42 человек, с генотипом А/С гена *MYOZ1* – 19 человек, с генотипом С/С гена *MYOZ1*- 0 человек. Данные представлены в таблице 3.4.2.1.

Таблица 3.4.2.1.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП и синусовым ритмом, после оперативного лечения

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с синусовым ритмом после хир.лечения ФП (n=61)	
	абс.	%
А/А	42	68,8
А/С	19	31,2
С/С	0	0
Итого	61	100,0

Распространенный генотип А/А гена *MYOZ1* в данной подгруппе пациентов подтвержден у 68,8%, гетерозиготный генотип А/С – у 31,2 % пациентов в данной когорте, гомозиготный генотип по редкому аллелю С/С гена *MYOZ1* лабораторно не подтвержден ни у одного пациента в данной подгруппе.

Среди пациентов с генотипом А/А гена *MYOZ1* рецидив ФП зарегистрирован у 49 человек. Гетерозиготный генотип А/С гена *MYOZ1* лабораторно подтвержден у 22 человек. Редкий гомозиготный вариант гена *MYOZ1* не зарегистрирован ни у одного пациента. Более наглядно информация представлена в таблице 3.4.2.2.

Таблица 3.4.2.2.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с рецидивом ФП и проведенным хирургическим лечением

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с рецидивом ФП (n=71)	
	абс.	%
A/A	49	69
A/C	22	31
C/C	0	0
Итого	71	100,0

Чаще всего, в 69% случаев, у пациентов с рецидивом ФП после оперативного лечения встречался гомозиготный аллельный вариант A/A гена *MYOZ1*, гетерозиготный вариант гена *MYOZ1* был лабораторно подтвержден у 31% пациента в этой подгруппе. редкий гомозиготный вариант гена *MYOZ1* не зарегистрирован ни у одного пациента.

Среди пациентов с генотипом A/A гена *MYOZ1* рецидив ФП был зарегистрирован у 32 человек в первый месяц, у 7 пациентов - в первые 6 месяцев и у 10 человек – спустя 6 месяцев в течение года. Гетерозиготный генотип A/C гена *MYOZ1* лабораторно подтвержден у 13 человек в течение месяца, у 1 человека - в течение 6 последующих месяцев и у 8 человек – спустя 6 месяцев в течение года. Гомозиготный генотип A/C гена *MYOZ1* не зарегистрирован ни у одного пациента. Более наглядно информация представлена в таблице 3.4.2.3.

Таблица 3.4.2.3.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных с рецидивом ФП после оперативного лечения

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р (1/6 1/12 6/12)
A/A	32	7	10	0,350/0,040/0,611
A/C	13	1	8	0,350/0,240/0,140

C/C	0	0	0	0,409/0,655/0,703
Итого	45	8	18	

Наиболее часто рецидив ФП возникал у пациентов после хирургического вмешательства, также как и в случае с ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L*, случался в первый месяц после оперативного лечения -63,4%.

При разделении пациентов по варианту хирургического лечения получены следующие данные.

РЧА проведена у 110 пациентов. При проведении молекулярно-генетического исследования результаты удалось получить только у 93 человек. Пациенты с распространенным генотипом A/A гена *MYOZ1* зарегистрированы в количестве 68 человек, пациенты с генотипом A/C гена *MYOZ1* - 25 человек, гомозиготным генотипом по редкому аллелю C/C гена *MYOZ1* - 0 человек. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных ФП и проведенной радиочастотной аблацией представлено в таблице 3.4.2.4.

Среди пациентов ФП с проведенной РЧА распространенный генотип A/A гена *MYOZ1* лабораторно подтвержден у 73% пациентов, гетерозиготный генотип A/C гена *MYOZ1* верифицирован в 27% случаев. Пациентов с гомозиготным генотипом C/C по редкому аллелю гена *MYOZ1* выявлено не было.

Таблица 3.4.2.4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных ФП после радиочастотной аблации

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с ФП после РЧА (n=93)	
	абс.	%

A/A	68	73
A/C	25	27
C/C	0	0
Итого	93	100,0

Рецидив ФП среди пациентов с данной патологией и проведенной РЧА с генотипом A/A гена *MYOZ1* был зарегистрирован у 38 человек: у 26 пациентов в первый месяц, у 6 человек - в течение следующего полугода и у 6 пациентов - спустя 1 год после операции. Гетерозиготный генотип A/C гена *MYOZ1* лабораторно подтвержден у 19 человек с рецидивом ФП: у 12 пациентов с рецидивом пароксизма ФП в первый месяц после оперативного лечения, в период с 2-6 месяцев наблюдения рецидивов ФП зарегистрировано не было, у 7 человек рецидив ФП был задокументирован с 6 до 12 месяцев. Пациентов с рецидивом ФП и генотипом C/C гена *MYOZ1* зарегистрировано не было.

Всего пациентов с рецидивом ФП, спустя год после оперативного лечения, 57 человек – 61,2%. Эффективность проведенного хирургического вмешательства составила 38,8%. Наглядно вышеописанные данные представлены в таблице 3.4.2.5.

Наиболее часто рецидив ФП регистрировался в первый месяц наблюдения – 66,7% случаев.

Таблица 3.4.2.5

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных с рецидивом ФП в течение года после радиочастотной абляции

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	P (1/6 1/12 6/12)
A/A	26	6	6	0,228/0,157/0,083

A/C	12	0	7	0,228/0,157/0,083
C/C	0	0	0	0,384/0,604/0,722
Итого	38	6	13	

ККА проведена у 29 пациентов. Генотип A/A гена *MYOZ1* был лабораторно подтвержден у 21 пациента, гетерозиготный генотип A/C гена *MYOZ1* - у 8 человек, гомозиготный генотип по редкому аллелю C/C гена *MYOZ1* не был лабораторно подтвержден ни у одного пациента. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных ФП и проведенной катетерной криоаблацией представлено в таблице 3.4.2.6.

Таблица 3.4.2.6

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных ФП после катетерной криоаблации

Полиморфный аллельный вариант	Пациенты с ФП после ККА (n=29)	
	абс.	%
A/A	21	72,4
A/C	8	27,6
C/C	0	0
Итого	29	100,0

У пациентов с проведенной катетерной криоаблацией генотип A/A гена *MYOZ1* диагностирован у 72,4 % пациентов, генотип A/C гена *MYOZ1* - у 27,6% пациентов, генотип C/C гена *MYOZ1* - не был лабораторно подтвержден ни у одного больного.

Рецидив ФП среди пациентов с данной патологией и проведенной ККА с генотипом A/A гена *MYOZ1* зарегистрирован у 11 человек: у 6 пациентов в первый месяц наблюдения, у 1 пациента - в течение следующего полугодия и у 4 пациентов - спустя 1 год после операции. Гетерозиготный генотип A/C гена *MYOZ1* был лабораторно подтвержден у 3 человек: у одного пациента рецидив

пароксизма ФП в первый месяц, у 1 - в период до полугода и еще у 1 пациента - в промежутке между 6 и 12 месяцами. Генотип С/С гена *MYOZ1* не был лабораторно подтвержден ни у одного пациента в данной исследуемой подгруппе. Всего пациентов с рецидивом ФП, спустя год после оперативного лечения, 14 человек – 48,2%. Эффективность проведенного хирургического вмешательства составила 51,8%. Наглядно вышеописанные данные представлены в таблице 3.4.2.7.

Таблица 3.4.2.7

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП в течение года после катетерной криоабляции

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	P (1/6 1/12 6/12)
А/А	6	1	4	0,314/0,794/0,441
А/С	1	1	1	0,314/0,794/0,441
С/С	0	0	0	0,605/0,881/0,712
Итого	7	2	5	

Наиболее часто рецидив ФП регистрировался в первый месяц наблюдения – 50% случаев.

Статистической значимости при сравнении генотипов и проведенного хирургического лечения пациентов с ФП не получено.

3.4.3 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L* в группах пациентов первично и повторно госпитализируемых.

Среди 139 пациентов с ФП, для первичного проведения оперативного лечения было госпитализировано 120 человек, 19 человек поступили для хирургического вмешательства повторно.

При проведении молекулярно-генетического исследования rs10824026 гена *SYNPO2L* в данной группе пациентов определены следующие генотипы: генотип A/A – 79 человек – 56,8%; генотип A/G – 34 человека -24,5%; генотип G/G – 26 человек -18,7 %. Из них, у пациентов, которые были госпитализированы впервые, частоты генотипов распределились следующим образом: генотип A/A – 73 человека -60,8%; генотип A/G – 27 человек -22,5%; генотип G/G – 20 пациентов -16,7%. Среди повторно госпитализируемых для оперативного вмешательства пациентов верифицированы следующие частоты генотипов- генотип A/A был верифицирован у 6 человек -31,6%; генотип A/G – у 7 человек - 36,8%; генотип G/G – у 6 человек -31,6%. Вышеуказанные данные представлены в таблице 3.4.3.1.

Таблица 3.4.3.1

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

Полиморфный аллельный вариант	Всего	Первичная госпитализация		Повторная госпитализация		p
		Абс	%	абс	%	
A/A	79	73	60,8	6	31,6	0,055
A/G	34	27	22,5	7	36,8	0,002
G/G	26	20	16,7	6	31,6	0,129
Итого	139	120		19		

Максимальный процент в группе первичной госпитализации занимают пациенты с генотипом A/A (около 61% от всех пациентов первично госпитализированных), в группе повторно госпитализируемых, пациенты с генотипом A/A и G/G занимают одинаковое процентное соотношение – 31,6%.

Рецидив ФП у пациентов, которые были госпитализированы впервые зарегистрирован у 66 из 120 человек, что составляет 55%. Эффективность оперативного лечения 45%.

Генотип А/А – 34 человек (27 в первый месяц, 4 с период с 2-6 месяц, у 9 в срок с полу года до года);

Генотип А/Г - 19 человек (у 11 в первые 30 дней, у одного в срок до полу года, у 7 в период до 12 месяцев);

Генотип G/G встретился у 13 человек (у 4 в первый месяц и у 3 человек с период с 6 до 12 месяцев). Данные представлены в таблице 3.4.3.2.

Наибольший процент рецидива ФП у впервые госпитализируемых пациентов с ФП после оперативного лечения в первый месяц – 68,2%.

Таблица 3.4.3.2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/Г гена *SYNPO2L* среди первично госпитализируемых больных с рецидивом ФП

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р
				(1/6 1/12 6/12)
А/А	27	4	3	0,598/0,026/0,212
А/Г	11	1	7	0,467/0,05/0,08
G/G	7	3	3	0,158/0,529/0,480
Итого	45	8	13	

Рецидив ФП у пациентов, которые были госпитализированы повторно случился у 16 из 19 человек, что составляет 84,2%. Эффективность оперативного лечения 15,8%.

Генотип А/А – 5 человек (2 в первый месяц, 2 с период с 2-6 месяц, у 1 в срок с полу года до года);

Генотип А/Г - 4 человек (у всех в первые 30 дней);

Генотип G/G встретился у 7 человек (5 в первый месяц, в последующие пол года -2 человека). Данные представлены в таблице 3.4.3.3.

Таблица 3.4.3.3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди повторно госпитализируемых больных с рецидивом ФП

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р (1/6 1/12 6/12)
A/A	2	2	1	0,23/0,171/0,555
A/G	4	0	0	0,239/0,735/0,619
G/G	5	2	0	0,876/0,59/0,555
Итого	11	4	1	

Наибольший процент рецидива ФП у повторно госпитализируемых пациентов с ФП после оперативного лечения в первый месяц – 68,75%.

Статистической значимости при распределении частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди первично и повторно госпитализируемых больных с рецидивом ФП не получено.

При сравнении двух групп пациентов – первично и повторно госпитализируемых пациентов, у которых спустя 12 месяцев зарегистрирован рецидив, получены следующие данные. Результаты представлены в таблице 3.4.3.4

Таблица 3.4.3.4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с ФП и рецидивом ФП после оперативного лечения

	Рецидив.	Рецидив.	р

Полиморфный аллельный вариант	Первичная госпитализация		Повторная госпитализация		
	абс	%	абс	%	
A/A	34	51,5	5	31,25	0,152
A/G	19	28,8	4	25	0,762
G/G	13	19,7	7	43,75	0,291
Итого	66		16		

В группе пациентов первичной госпитализации с рецидивом после оперативного лечения наиболее часто встречался генотип A/A – 51,5%, в группе пациентов повторной госпитализации с рецидивом после оперативного лечения – генотип G/G – 43,75%.

Распределение частот генотипов полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных с рецидивом ФП в течение года после проведенного хирургического лечения и пациентов с синусовым ритмом представлено в таблице 3.4.3.5

Таблица 3.4.3.5

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

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

Спустя 1 год после проведенного хирургического лечения ФП у пациентов с рецидивом ФП (n=82) распространенный гомозиготный генотип A/A верифицирован у 39 человек- 47,5%, гетерозиготный генотип A/G у 23 человек - 28,1%, гомозиготный генотип по редкому аллелю G/G - у 20 человек - 24,4%. Среди пациентов с сохранившимся синусовым ритмом спустя год после

хирургического лечения ФП (n=57) были определены следующие генотипы rs10824026 гена *SYNPO2L* – генотип А/А у 40 человек -70,2%, генотип А/Г – у 11 -19,3%, генотип G/G - у 6 человек -10,5%. Наглядно результаты представлены в таблице 3.4.3.5.

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

3.4.4 Эффективность хирургического лечения ФП пациентов с ОНП rs3740293 гена *MYOZ1* в группах пациентов первично и повторно госпитализируемых

При проведении молекулярно-генетического исследования rs3740293 гена *MYOZ1* в данной группе пациентов определены следующие генотипы: генотип А/А – 90 человек – 74,4%; генотип А/С – 31 человека - 25,6%; генотип С/С - 0. Из них, у пациентов, которые были госпитализированы впервые, частоты генотипов распределились следующим образом: генотип А/А – 81 человек - 76,4%; генотип А/С – 25 человек - 23,6%; генотип С/С – 0. Среди повторно госпитализируемых для оперативного вмешательства пациентов верифицированы следующие частоты генотипов - генотип А/А был верифицирован у 9 человек - 60%; генотип А/С – у 6 человек - 40%; генотип С/С – 0. Вышеуказанные данные представлены в таблице 3.4.4.1.

Максимальный процент в обеих группах занимают пациенты с генотипом А/А (около 60-76,4% от всех пациентов), 23,6-40% приходится на группу с генотипом А/С, пациентов с генотипом С/С не было.

Таблица 3.4.4.1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди больных с ФП и частотой госпитализаций

Полиморфный аллельный вариант	Всего	Первичная госпитализация		Повторная госпитализация		Р
		Абс	%	Абс	%	
А/А	90	81	76,4	9	60	0,13
А/С	31	25	23,6	6	40	0,13
С/С	0	0	0	0	0	0,339
Итого	121	106		15		

Рецидив ФП у пациентов, которые были госпитализированы впервые зарегистрирован у 58 из 106 человек, что составляет 54,7%. Эффективность оперативного лечения в данной группе составляет 45,3%.

Генотип А/А – 41 человека (27 в первый месяц, 5 с период с 2-6 месяц, у 9 в срок с полу года до года);

Генотип А/С - 17 человек (у 10 в первые 30 дней, у 7 в период до 12 месяцев);

Генотип С/С у 0 человек. Данные представлены в таблице 3.4.4.2.

Рецидив ФП у пациентов, которые были госпитализированы повторно верифицирован у 13 из 15 человек, что составляет 86,7%. Эффективность оперативного лечения в данной группе 13,3%.

Таблица 3.4.4.2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма А/С гена *MYOZ1* среди первично госпитализируемых больных с рецидивом ФП

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р (1/6 1/12 6/12)
A/A	27	5	9	0,345/0,235/0,164
A/C	10	0	7	0,345/0,235/0,164
C/C	0	0	0	0,349/0,684/0,593
Итого	37	5	16	

Генотип A/A – 8 человек (5 в первый месяц, 2 с период с 2-6 месяц, у 1 в срок с полу года до года);

Генотип A/C - 5 человек (у 3 в первый месяц, у одного пациента в период с 2-6 месяц, у 1 пациента с 6-12 месяц);

Генотипа C/C не было. Данные представлены в таблице 3.4.4.3.

Наибольший процент рецидива ФП у повторно госпитализируемых пациентов с ФП после оперативного лечения зарегистрирован в первый месяц – 61,5%.

Таблица 3.4.4.3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди повторно госпитализируемых больных с рецидивом ФП

Полиморфный аллельный вариант	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	р (1/6 1/12 6/12)
A/A	5	2	1	0,898/0,748/0,711
A/C	3	1	1	0,898/0,748/0,711
C/C	0	0	0	0,672/0,564/0,876
Итого	8	3	2	

Статистической значимости при распределении частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди первично и повторно госпитализируемых больных с рецидивом ФП не было выявлено.

При сравнении двух групп пациентов – первично и повторно госпитализируемых пациентов, у которых спустя 1 год после катетерной аблации зарегистрирован рецидив ФП, полученные данные представлены в таблице 3.4.4.4

Таблица 3.4.4.4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных с ФП и рецидивом ФП

Полиморфный аллельный вариант	Рецидив. Первичная госпитализация		Рецидив. повторная госпитализация		P
	Абс	%	Абс	%	
A/A	41	70,7	8	61,5	0,52
A/C	17	29,3	5	38,5	0,52
C/C	0	0	0	0	0,468
Итого	58		13		

В группе пациентов первичной госпитализации с рецидивом после оперативного лечения чаще всего встречался генотип A/A – 70,7%, в группе пациентов повторной госпитализации с рецидивом после оперативного лечения, также, генотип A/A – 61,5%.

При сравнении двух групп пациентов (пациенты с синусовым ритмом спустя год после оперативного лечения ФП и пациенты с рецидивом ФП в течении года после оперативного лечения), у пациентов с рецидивом ФП (n=71) распространенный гомозиготный генотип A/A встретился у 49 человек - 69%, A/G у 22 человек-31%, G/G у 0 человек. Среди пациентов с сохранившимся синусовым ритмом спустя год после хирургического лечения ФП (n=61), данные распределились следующим образом – генотип A/A у 42 человек- 68,8%, генотип

A/G – у 19, генотип -32,2%, G/G у 0 человек. Наглядно данные представлены в таблице 3.4.4.5.

Таблица 3.4.4.5

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *MYOZ1* среди больных с рецидивом ФП в течении года, после проведенного хирургического лечения и пациентов с синусовым ритмом.

Полиморфный аллельный вариант	Всего	Пациенты с рецидивом ФП (n=71)		Пациенты с синусовым ритмом (n=61)		p
		Абс	%	Абс	%	
A/A	91	49	69,0	42	68,8	0,984
A/G	41	22	31,0	19	32,2	0,984
G/G	0	0	0	0	0	0
Итого	132	71		61		

Статистической значимости при разделении пациентов по группам не получено.

3.5 Множественная логистическая регрессия в прогнозировании развития фибрилляции предсердий

Для выявления вклада наследственности в развитие ФП и ее отдельных форм был применен метод логистического регрессионного анализа.

При проведении логистического регрессионного анализа на первом этапе проводили оценку значимости предполагаемых генетических предикторов для всех случаев ФП (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ФП в
общей группе пациентов

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

Выполненный многофакторный анализ методом принудительного включения не показал статистически значимого влияния ни одного из рассматриваемых предикторов. При этом статистически значимая ($\chi^2=9,559$; $p=0,049$) однофакторная регрессионная модель с пошаговым включением единственного предиктора демонстрирует значимое увеличение шансов развития ФП при наличии у пациента генотипа G/G гена rs10824026 по сравнению с другими аллельными вариантами (A/A и A/G). При этом OR составляет 3,559 (ДИ 95% 0,170-0,823).

Данная модель представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,178+1,296x)}}$$

где

p – вероятность наличия у пациента ФП,

x - наличие генотипа G/G гена rs10824026 (есть – 1, нет - 0),

e – основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации (R^2) для всех вышеописанных форм ФП составил 0,039, что указывает на статистически значимое объяснение фактором дисперсии ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L* и зависимой переменной в исследуемой группе пациентов только на 3,9%. Полученная модель обладает максимальной специфичностью в прогнозировании отсутствия появления ФП - 98%, при отсутствии правильных предсказаний случаев развития ФП. На этом фоне, общее количество корректных предсказаний составило 56,1%.

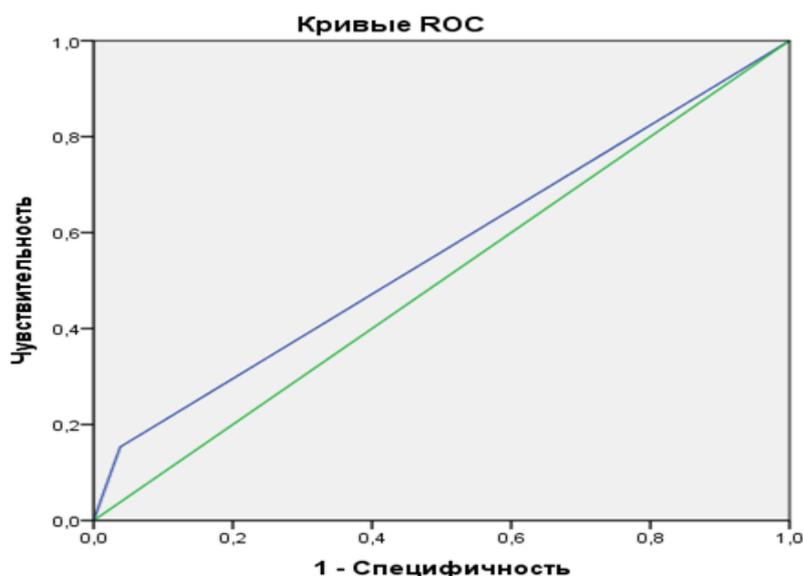


Рисунок 3.5.1. ROC-кривая результатов прогнозирования при помощи регрессионной модели развития ФП в зависимости от присутствия генотипа G/G гена rs10824026

По результатам построения ROC-кривой (рисунок 3.5.1) показатель AUC составил $0,557 \pm 0,035$ (ДИ 95% 0,488-0,627). При этом показатель площади под кривой не являлся статистически значимым ($p=0,093$), в связи с чем прогностическое качество данной модели может быть оценено как неудовлетворительное.

В связи с неудовлетворительными результатами оценки прогностической модели развития ФП для общей группы пациентов было решено провести аналогичный анализ при разделении группы пациентов с ФП на подгруппы в зависимости от течения заболевания и его формы (первичная или вторичная ФП).

Вначале был проведен логистический регрессионный анализ для отдельно выделенной группы пациентов с пароксизмальным течением ФП и группы пациентов, включающей все остальные варианты течения ФП (персистирующее, длительно персистирующее и постоянное).

Результаты регрессионного анализа предикторов для пароксизмального течения ФП представлены в таблице 3.5.2.

Таблица 3.5.2

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования пароксизмального течения ФП

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

Константа	-0,686	0,147	21,907	<0,001	0,504
-----------	--------	-------	--------	--------	-------

При включении всех предикторов в многофакторный анализ, статистически значимое влияние на развитие пароксизмальной формы ФП показало только наличие генотипа G/G гена rs10824026 ($p=0,019$). Однофакторная регрессионная модель является статистически значимой ($\chi^2=9,223$; $p=0,002$). Согласно ей, присутствие у пациента генотипа G/G гена rs10824026 увеличивает шансы развития пароксизмальной формы ФП (OR=5,461; ДИ 95% 0,687-0,769). Данную модель описывает следующее уравнение регрессии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0,686+1,698x)}}$$

где

p – вероятность наличия у пациента ФП,

x - наличие генотипа G/G гена rs10824026 (есть – 1, нет - 0),

e – основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации данной модели ($R^2=0,055$) дает статистически значимое объяснение присутствием в генотипе аллеля G вероятности развития пароксизмальной ФП на 5,5%. При этом модель имеет специфичность 93,2% для предсказания отсутствия пароксизмального течения ФП, и с чувствительностью 13,6% предсказывает его наличие. Всего корректными являлись 67,0% прогнозов.

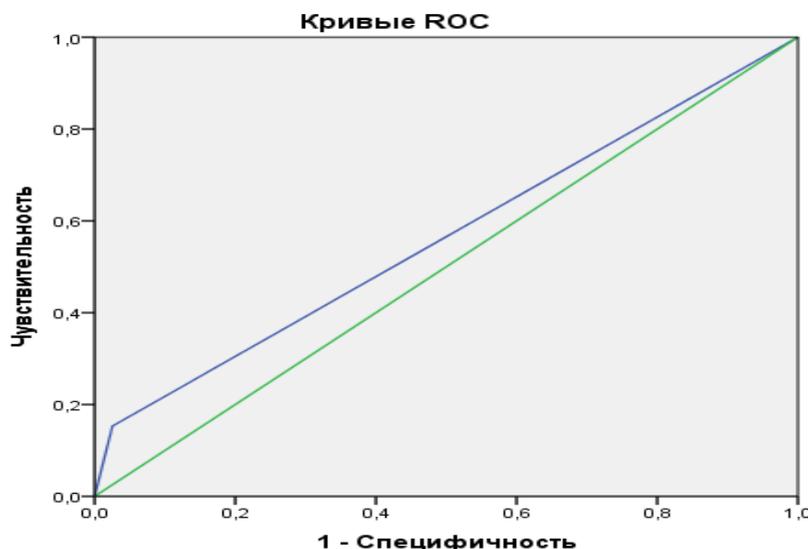


Рисунок 3.5.2. ROC-кривая результатов прогнозирования при помощи регрессионной модели развития ФП с пароксизмальным течением в зависимости от присутствия генотипа G/G гена rs10824026

По результатам построения ROC-кривой (рисунок 3.5.2) показатель AUC составил $0,564 \pm 0,038$ (ДИ 95% 0,490-0,638). Поскольку нижняя граница доверительного интервала AUC оказывается меньше уровня вероятности 0,5, данный показатель не является статистически значимым ($p=0,087$), что не соответствует удовлетворительному качеству прогностической модели, несмотря на доказанное значимое влияние на развитие ФП с пароксизмальным течением генетического фактора, входящего в нее.

Регрессионный анализ предикторов для остальных вариантов течения ФП представлен в таблице 3.5.3.

Таблица 3.5.3

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования остальных вариантов течения ФП

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Станд. ошибка	χ^2	P	OR
Пол	0,332	0,262	1,607	0,205	1,394
rs10824026 (гомозигота G/G)	0,541	0,708	0,584	0,445	1,719
rs10824026 (гомозигота A/A)	-0,359	0,331	1,180	0,277	0,698
rs3740293 (гомозигота A/A)	0,059	0,339	0,031	0,861	1,061
Константа	-0,311	0,349	0,794	0,373	0,733

Из таблицы 3.5.3 видно, что ни один из рассматриваемых предикторов не сыграл статистически значимой роли в группе пациентов с персистирующим, длительно персистирующим и постоянным течением ФП. Алгоритм с пошаговым включением предикторов в модель, также не выявил ни одного статистически значимого фактора.

На следующем этапе анализа были составлены регрессионные логистические модели для первичной и вторичной форм ФП. Результаты анализа предполагаемых предикторов развития первичной формы ФП представлены в таблице 3.5.4.

Таблица 3.5.4

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования
первичной ФП

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Станд. ошибка	χ^2	p	OR
Пол (женский)	1,202	0,447	7,237	0,007	3,326
rs10824026 (гомозигота G/G)	2,160	0,767	7,931	0,005	8,673
rs10824026 (гомозигота A/A)	-0,591	0,484	1,491	0,222	0,554
rs3740293 (гомозигота A/A)	-0,101	0,480	0,044	0,834	0,904
Константа	-1,858	0,571	10,578	0,001	0,156
Пол (женский)	1,197	0,445	7,245	0,007	3,309
rs10824026 (гомозигота G/G)	2,620	0,692	14,346	<0,001	13,740

Константа	-2,363	0,379	38,871	<0,001	0,094
-----------	--------	-------	--------	--------	-------

Из таблицы 3.5.4 видно, что к предикторам, статистически значимо повышающим вероятность развития первичной ФП, относятся пол (частота первичной ФП при наличии генотипа G/G в исследуемой группе статистически значимо выше среди женщин) (OR=3,309; ДИ95% 0,384-0,910) и наличие у пациента генотипа G/G гена rs10824026 (OR=13,740; ДИ95% 0,141-0,314). Наличие генотипа G/G гена rs10824026 в сочетании с женским полом показывает свою статистическую значимость, как в многофакторном, так и в пошаговом варианте анализа.

Регрессионная модель первичной ФП представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2,363 + 2,197x_1 + 2,620x_2)}}$$

где

p – вероятность наличия у пациента ФП,

x_1 - пол (женский),

x_2 - наличие генотипа G/G гена rs10824026 (есть – 1, нет - 0),

e – основание натурального логарифма 2,72.

Модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и согласуется с исходными данными по критерию Хосмера-Лемешева (0,621).

Данная модель дает наиболее высокий коэффициент детерминации из всех рассмотренных, составляющий 0,197, что показывает статистически значимое объяснение включенными в модель факторами вероятности развития первичной ФП на 19,7%.

Специфичность данной модели составила 97,5% при чувствительности 24,4% и общей прогностической точности 82,3%.

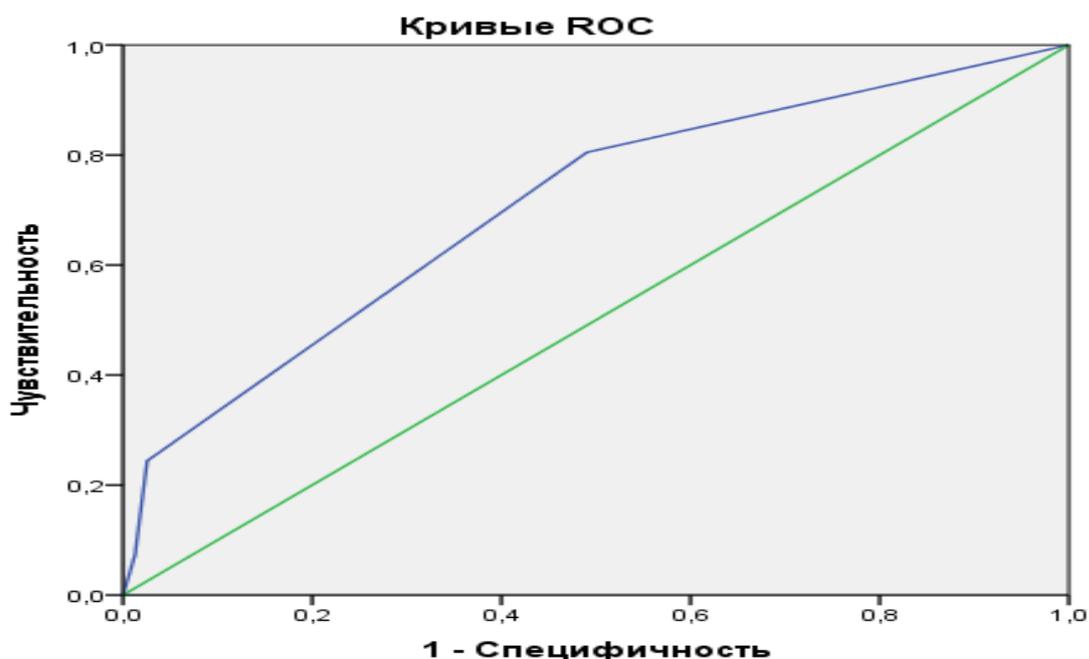


Рисунок 3.5.3. ROC-кривая результатов прогнозирования развития первичной ФП при помощи регрессионной модели в зависимости от пола и присутствия генотипа G/G гена rs10824026

По результатам построения ROC-кривой (рис. 3.5.3) показатель AUC составил $0,706 \pm 0,047$ (ДИ 95% 0,615-0,798; $p < 0,001$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Для вторичной формы ФП результаты регрессионного анализа представлены в таблице 3.5.5.

Таблица 3.5.5

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования вторичной ФП

Предикторы	Кoeff. регрессии (b)	Станд. ошибка а	χ^2	P	OR
Пол	0,060	0,238	0,063	0,801	1,062
rs10824026 (гомозигота G/G)	0,669	0,657	1,037	0,308	1,952

rs10824026 (гомозигота A/A)	-0,363	0,304	1,426	0,232	0,696
rs3740293 (гомозигота A/A)	0,241	0,312	0,598	0,439	1,273
Константа	0,057	0,316	0,032	0,858	1,058

Ни многофакторный, ни пошаговый варианты регрессионного анализа не выявили статистически значимых предикторов для развития вторичной формы ФП.

Таким образом, с помощью логистического регрессионного анализа подтверждена прогностическая значимость наличия генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной формы. Наиболее значимо эта зависимость реализуется при первичной форме ФП для пациентов женского пола, что подтверждается наилучшей оценкой прогностических характеристик соответствующей регрессионной модели. Для гена rs3740293 не было обнаружено ни одной значимой взаимосвязи.

3.6 Компьютерная модель программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий»

В рамках программы грант «УМНИК» выполнен патент на компьютерную модель «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий». Патент зарегистрирован в ФИПС №2020660353. Дата регистрации 02.09.2020г. Авторы: Шишкова К.Ю., Никулина С.Ю.

Программа разработана для сферы здравоохранения, относится к медицине, в частности к кардиологии, генетике. Может быть использована для комплексного лечения в кардиохирургии, для контроля пациентов в первичном амбулаторном

звене, медико-генетической экспертизе. Позволяет вносить клинические и генетические данные о пациентах с ФП для дальнейшей разработки плана лечения – хирургическое или консервативное лечение. С учетом полученных данных будут определены, разработаны и введены в практику основные аспекты ранней диагностики и лечения пациентов с ФП с учетом индивидуальных особенностей генотипа. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест.ПК. ОС:Windows.

Программа представляет собой анкету, при ответе на вопросы которой пациенту присваивается определенное количество баллов.

Для начала работы с программой «**Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий**» пользователю необходимо пройти авторизацию с индивидуальным логином и паролем на сайте КрасГМУ и перейти по ссылке [https://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=riskometer](https://krasgmu.ru/index.php?page[self]=riskometer)

При переходе по ссылке пользователю открывается форма ввода данных, в которую вносятся паспортные и медицинские данные пациента, включающие в себя данные анамнеза, общего осмотра, данные клинических, инструментальных и молекулярно-генетических исследований (рис.3.6.1). Исходя из введенных данных рассчитывается прогнозируемая эффективность аблации, по сумме набранных баллов: 0-7 баллов низкий риск рецидива ФП; 8-14 баллов средний риск рецидива ФП; 15- 20 баллов высокий риск развития рецидива ФП после оперативного вмешательства. Исследователь вводит в информационную систему паспортные данные пациента, его возраст и пол, данные анамнеза – сведения о сопутствующей патологии, форму и длительность ФП, используемый метод лечения ФП (консервативная или оперативная тактика ведения пациента), а также данные о проведенных ранее инструментальных и лабораторных методов обследования, включая молекулярно-генетическое исследование генотипа rs10824026 гена *SYNPO2L*. После введения всей необходимой информации, на экран выводится результат расчета клинико-генетического риска развития рецидива ФП у пациента (рис. 3.6.2; 3.6.3). В результате, врач, владеющий полной информацией о пациенте и его заболевании, с помощью компьютерной программы может рассчитать

предполагаемую эффективность аблации с учетом клинико-инструментальных, молекулярно-генетических и анамнестических данных как отдельного пациента, так и проводить статистический анализ в определенных группах пациентов, что позволит определить наилучший метод аблации персонифицированного для каждого пациента, так и прогнозировать целесообразность проведения оперативного вмешательства.

1. Низкий риск рецидива после РЧА – 0-7б;
2. Средний риск рецидива после РЧА -8-14б;
3. Высокий риск рецидива после РЧА 15-20б.

Персонифицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий

ФИО пациента

Пол

Дата первого пароксизма ФП

Какие антиаритмические препараты принимает

Факторы риска	Число баллов
Возраст (лет)	
До 40 лет	0
41-50	1
51-64	2
Старше 65 лет	3
Форма ФП	
Пароксизмальная	1
Персистирующая	2
Длительно персистирующая	3
Постоянная	4
Ранее проведенная аблация	
Да	1
Нет	0
Наличие сопутствующей патологии	
АГ	1
ПИКС	1

ОНМК	1
ХБП (СКФ менее 30 мл/мин/1,72м2)	1
Данные ЭхоКС. Размер ЛП в «М» режиме	
Менее 4,0 мм	0
4,1 - 4,6 мм	1
4,7 – 5,2 мм	2
Более 5,3 мм	3
Данные ЭхоКС. ЗСЛЖ	
Менее 1,0 мм	0
1,0 – 1,1 мм	1
Более 1,2 мм	2
Генетические предикторы. 10 хромосома rs10824026 gene <i>SYNPO2L</i>	
A/A	0
A/G	1
G/G	2

Прогнозируемая эффективность аблации по сумме набранных баллов:

0-7 баллов низкий риск рецидива;

8-14 баллов средний риск рецидива;

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

Введите данные нового пациента:

Фамилия

Имя

Отчество

Дата Рождения

Пол

Адрес проживания

Дата первого пароксизма ФП

Какие антиаритмические препараты принимает



Рисунок 3.6.1. Компьютерная программа: «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий»

Низкий риск рецидива после РЧА

Введите данные нового пациента:

Фамилия

Имя

Отчество

Дата Рождения

Пол

Адрес проживания

Дата первого пароксизма ФП

Какие антиаритмические препараты принимает

Рисунок 3.6.2. Результат расчета клиничко-генетического риска развития рецидива ФП у пациента.

Фамилия **Драмов**

Имя **Алексей**

Отчество **Владимирович**

Дата Рождения **10.11.1999**

Пол

Адрес проживания **Новосибирск Катная 2**

Дата первого пароксизма ФП **12.04.2012** •

Какие антиаритмические препараты принимает **Нет**

Высокий риск рецидива после РЧА

Рисунок 3.6.3. Личная страница пациента с ФП.

Апробация компьютерной программы «Персонафицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» была проведена на базе кардиологических отделений КМКБ №20. Общее число пациентов, участвующих в апробации, – 139 человек. Среди всех пациентов у 70 спрогнозирован высокий риск рецидива ФП в ближайший год, у 26 средний риск рецидива в ближайший год, и у 43 – низкий риск рецидива ФП в ближайшие 12 месяцев. Спустя год рецидив ФП зарегистрирован у 82 пациентов, среди них: 68 пациентов – с высоким риском развития ФП, по заключению программы, 9 пациентов - со средним риском развития ФП в течение года и 5 человек - с прогнозом низкого риска развития ФП. При подсчете специфичности и чувствительности средний риск был приравнен к низкому риску.

1. Рецидив ФП прогнозируется и наступил у 70/68 пациентов
2. Рецидив ФП прогнозируется, но не наступил у 70/2 пациентов
3. Рецидив ФП не прогнозируется, но наступил у 69/14 пациентов
4. Рецидив ФП не прогнозируется и не наступил у 69/55 пациентов

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

1. Чувствительность - 0,932 95% ДИ 0,849-0,970
2. Специфичность - 0,950 95% ДИ 0,835-0,986

В январе 2022 года на базе КМКБ №20 проведена апробация программы в условиях дневного кардиодиспансера и круглосуточного стационара 2 кардиологического отделения. Общее число пациентов участвующих в апробации – 89 человек (39 пациентов из дневного кардиодиспансера, 50 пациентов из 2 КО). Следует отметить, что, всем пациентам которые участвовали в апробации программы, не проводилось молекулярно генетического исследования, а следовательно количество баллов скорректировано. 0-5 баллов - низкий риск рецидива, 6-11 - баллов средний риск рецидива, 12-17 баллов – высокий риск рецидива ФП. Среди всех пациентов риск рецидива ФП распределился следующим образом:

Результаты дневного кардиологического диспансера:

Низкий риск рецидива ФП (0-5 баллов) – 11 пациентов (28%),

Средний риск рецидива ФП (6-11 баллов) – 26 пациентов (67%),

Высокий риск рецидива ФП (12-17 баллов) – 2 пациента (5%).

Результаты пациентов круглосуточного 2 кардиологического отделения:

Низкий риск рецидива ФП (0-5 баллов) – 2 пациента (4%),

Средний риск рецидива ФП (6-11 баллов) – 36 пациентов (72%),

Высокий риск рецидива ФП (12-17 баллов)– 12 пациентов (24%).

Из полученных нами результатов видно, что в дневной кардиодиспансер чаще всего обращаются пациенты в возрасте до 50 лет, без сопутствующей коморбидной патологии (или 1 хроническое заболевание), а также с относительно недавно существующей ФП, в отличие от пациентов из круглосуточного стационара, где возраст пациентов с ФП чаще всего старше 55 лет, у пациентов 2-3 сопутствующих ССЗ, а также длительно существующая ФП (более 5-10 лет). Учитывая полученные данные, нами рекомендовано применение программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» в первую очередь в амбулаторных учреждениях с целью определения необходимости проведения оперативного лечения ФП (РЧА/ККА ФП).

3.7 Пример семей с аутосомным – доминантным типом наследования фибрилляции предсердий

Семья 1.: Пробанд – 54 летняя женщина, пароксизмы ФП 1 раз в 2 месяца, сопровождающиеся слабостью и головокружением, начало заболевания в возрасте 18 лет. Подобные симптомы имеются у матери и бабушки по материнской линии, у них пароксизмы ФП 1 раз в месяц более 20 лет. (рис.3.9.1). У всех больных родственников выявлен G/G полиморфизм гена *SYNPO2L*.

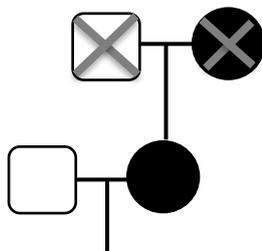


Рисунок 3.7.1. Родословная семьи 1.

Семья 2: Женщина -пробанд, 53 года, начало заболевания в 21 год, жаловалась на приступы сердцебиения 1 раз в полгода стабильно в течение последних 17 лет. По ЭКГ документирована ФП. Мать, 73 лет, страдает ФП с 50 лет. Приступы ФП 1 раз в месяц. Предъявляет жалобы на головную боль, нерегулярное сердцебиение и одышку, а также на постоянную усталость. (рис.3.7.2). У всех больных родственников выявлен GG полиморфизм гена *SYNPO2L*.

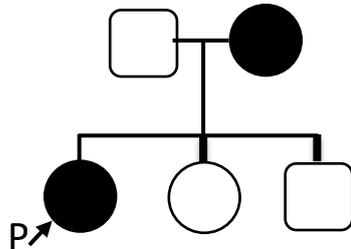


Рисунок 3.7.2. Родословная семьи 2.

Семья 3. 28-летнему мужчине, пробанду, был выставлен диагноз идиопатической пароксизмальной ФП в возрасте 27 лет. Жалобы пациента на сердцебиение, головокружение и одышку в период приступа. В семье только у 66-летней матери была диагностирована пароксизмальная ФП (в возрасте 50 лет). В последние 5 лет у нее дважды в год фиксируются пароксизмы ФП. (рис.3.7.3). У всех больных родственников выявлен G/G полиморфизм гена *SYNPO2L*.

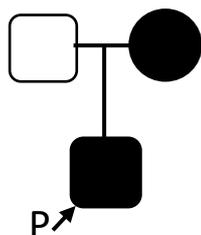


Рисунок 3.7.3. Родословная семьи 3.

Семья 4: в этой семье оценивались три члена семьи: пробанд, 50-летняя женщина, ее младшая сестра, возраст 38 лет, и мать 72 года. Пробанду и ее сестре был поставлен диагноз пароксизмальной ФП в возрасте 47 и 38 лет соответственно. Давность нарушения ритма у матери неизвестна. Жалобы пациентов в семье были довольно схожими, с одним эпизодом ФП в год, сопровождающимся головокружением и одышкой. (рис.3.7.4).

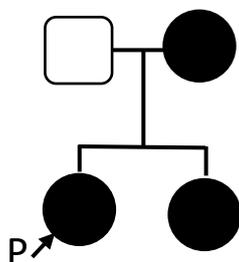


Рисунок 3.7.4. Родословная семьи 4. У всех больных родственников выявлен G/G полиморфизм гена *SYNPO2L*

ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий – самая распространенная сердечная аритмия. Выяснение этиологических факторов, как предикторов, так и факторов – триггеров в развитии ФП, является сверхактуальной задачей, так как будет способствовать персонифицированной профилактике и, в дальнейшем, персонифицированному лечению ФП. В последние годы активно обсуждаются и внедряются в медицинскую практику генетические аспекты возникновения и развития фибрилляции предсердий. В отечественной и зарубежной литературе представлен ряд исследований, доказывающих генетическую обусловленность развития фибрилляции предсердий в семьях, прежде всего изолированной формы [1, 8, 33, 111].

Генетические достижения за последние несколько десятилетий помогли идентифицировать мутации и общие полиморфизмы, связанные с фибрилляцией предсердий [72].

Наибольшее количество генетических предикторов фибрилляции предсердий было выявлено после проведения полногеномного исследования (GWAS) [8].

Изучение молекулярно-генетических вариантов развития ФП сводится к двум основным направлениям:

1. Выявлению генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии [72];
2. Изучению полиморфизма генов- предикторов, ответственных за развитие ФП, или по-другому называемых генов- кандидатов [72].

Мы в нашем исследовании осуществляли генно – кандидатный подход к изучению роли полиморфизмов генов 10 хромосомы на развитие различных форм ФП.

При изучении клинических особенностей пациентов с первичной и вторичной ФП согласно классификации European Heart Rhythm Association (EHRA – Европейская ассоциация сердечного ритма) среди пациентов с первичной ФП

статистически значимо чаще преобладал I класс оценки тяжести симптомов ФП по шкале EHRA (I класс – «легкая симптоматика»), и составил 47,5%. Среди пациентов с вторичной формой ФП статистически значимо чаще встречался III класс оценки тяжести симптомов ФП по шкале EHRA («выраженная симптоматика», нормальная повседневная активность затруднена) - 32,6%. Это свидетельствует о том, что наличие сопутствующей сердечно-сосудистой или эндокринной патологии утяжеляет течение ФП.

При разделении II класса оценки тяжести симптомов ФП по шкале EHRA на подклассы а и б статистически значимых сведений получено не было.

При распределении пациентов с ФП по формам и модифицированной шкале EHRA, выявлено, что у пациентов с первичной формой ФП, независимо от ее формы, статистически значимо чаще регистрировался I класс оценки клинических симптомов по шкале EHRA – пациенты переносили пароксизмы ФП с минимальными симптомами. Среди пациентов с вторичной формой ФП, независимо от ее формы, статистически значимо чаще регистрировался III класс оценки клинических симптомов по шкале EHRA - «выраженная симптоматика». **Следовательно, чем дольше у пациента ФП, тем хуже с клинической точки зрения переносится нарушение ритма.**

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждены для пациентов с ФП IIa класса по модифицированной шкале EHRA при сравнении пациентов с ПФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ВФП, что свидетельствует о том, что пациенты без сопутствующей патологии (ПФП) значительно легче переносят эпизоды пароксизма ФП, в отличие от пациентов с той же формой ФП, но при этом с ВФП.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждены для пациентов с ФП I класса по модифицированной шкале EHRA при сравнении пациентов с ПФП и персистирующей формой ФП и ВФП, что свидетельствует о том, что пациенты без сопутствующей патологии (ПФП), значительно легче переносят эпизоды нарушения ритма, в отличие от пациентов с той же формой ФП, но при этом с ВФП.

Статистически значимых различий при оценке клинических симптомов у пациентов с первичной и вторичной ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с длительно персистирующей и постоянной формами ФП не получено.

У лиц до 40 лет при пароксизме ФП наблюдались незначительные симптомы или же вовсе отсутствовали, в сравнении с пациентами старше 40 лет. У последних статистически значимо преобладал IIa класс симптомов по шкале EHRA «легкие симптомы». В возрасте старше 40 лет также установлена тенденция к более высокому классу симптомов по шкале EHRA - IIb, III и IV классам, характеризующимся большей тяжестью клинических симптомов, однако эти данные не достигали статистической значимости.

С целью изучения роли полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* в развитии фибрилляции предсердий, нами было обследовано 204 пациента с диагнозом ФП, из которых 139 пациентов с диагнозом ФП и проведенной хирургической операцией - катетерной аблацией ФП (РЧА/ККА ФП), а также 65 пациентов с диагнозом ФП без проведения оперативного лечения (РЧА/ККА ФП) и 157 человек контрольной группы (лица без сердечно-сосудистой патологии).

Процентное соотношение встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных с фибрилляцией предсердий составило 65,7%, гетерозиготного генотипа A/G – 24,0%, редкого гомозиготного генотипа G/G – 10,3%. В контрольной группе, аналогично основной группе, показатели распределились следующим образом - преобладал гомозиготный генотип A/A – 75,8%, количество носителей гетерозиготного генотипа A/G составило 21,7%, а гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 2,5%. При сравнении частот полиморфизмов этого гена среди пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы установлено статистически значимое преобладание редкого гомозиготного генотипа G/G гена *SYNPO2L* ($p = 0,007$), ОШ;95% ДИ ОШ 0,745 [0/41-1,017]. Процентное соотношение встречаемости аллеля A/G среди больных с фибрилляцией предсердий, по данным на апрель 2021 года, в европейских странах составило 81,2%(аллель A):18,8% (аллель G); в странах Азии процентное соотношение аллеля A/G 63,8%(аллель A):36,2% (аллель G); в странах Латинской

Америки 68,2% (аллель А):31,8% (аллель G), и только страны Африки по встречаемости аллеля A/G rs10824026 близки к результатам нашего исследования - 35,8% (аллель А):64,2% (аллель G).

При обработке полученных данных ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и проведенным хирургическим лечением и в группе контроля установлено, что частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных с фибрилляцией предсердий и проведенным хирургическим лечением составила 65,0%, число носителей гетерозиготного генотипа A/G – 22,9%, а редкого гомозиготного генотипа G/G – 12,1%. В группе контроля преобладал распространенный генотип A/A – 75,8%, генотип A/G составил 21,7%, гомозиготный генотип G/G по редкому аллелю – 2,5%. При математическом анализе данных верифицировано статистически значимое преобладание ($p = 0,0001$) редкого гомозиготного генотипа G/G ОНП A/G гена *SYNPO2L* в группе пациентов с ФП и проведенным оперативным вмешательством по сравнению с лицами контрольной группы, что составило 12,1% в группе пациентов с ФП и хирургическим лечением против 2,5% в группе контроля ($p = 0,0001$, ОШ; 95%ДИ ОШ 0.623 [0,383 - 1,013]).

Полученные частоты генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена *SYNPO2L* среди больных женщин с ФП и хирургическим лечением и женщин контрольной группы следующие: частота встречаемости распространенного гомозиготного генотипа A/A среди больных женщин с фибрилляцией предсердий и проведенным хирургическим лечением составила 55,2%, гетерозиготного генотипа A/G – 22,4%, редкого гомозиготного генотипа G/G – 22,4%. В контрольной группе преобладало количество лиц женского пола, носителей гомозиготного генотипа A/A – 75,6%. Количество женщин группы контроля, носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G/G составило 2,4%, а гетерозиготного генотипа A/G – 22,0%. **Статистическая значимость ($p = 0,001$) выявлена в группе пациенток по редкому гомозиготному генотипу G/G, что**

составило 22,4% в основной группе против 2,4% в группе контроля ($p = 0.001$, ОШ; 95%ДИ ОШ 0,432 [0,217-0,860].

В подгруппе мужчин статистически значимых результатов получено не было.

Нами было проведено молекулярно-генетическое исследование 204 пациентов с ФП (результаты были получены только у 187 пациентов) и 171 человек контрольной группы (результаты молекулярно-генетического анализа были получены у 109 обследованных лиц) по полиморфизму А/С гена *MYOZ1*. Статистически значимых результатов преобладания частот генотипов и аллелей не было выявлено ни в одной из обследуемых групп пациентов. . В 2014г. Honghuang Lin et.al. обнаружили, что однонуклеотидный полиморфизм rs3740293 был связан с экспрессией гена *MYOZ1* как в левом, так и в правом предсердии, однако авторы не уточняют на какой популяции было проведено исследование [63].

У пациентов с ФП и расширенным ЛП, по данным ЭхоКС, выявлены следующие данные: распространенный гомозиготный генотип А/А был зарегистрирован у 103 пациентов, что составило 58,2%, А/Г у 43 человек и соответственно 24,2% обследуемых, G/G у 31 человека, что соответствовало 17,5%. Среди пациентов с нормальным размером ЛП данные распределились следующим образом – генотип А/А у 25 человек – 59,5% обследуемых; генотип А/Г – у 15 и 35,7%; генотип G/G у 2 пациентов, что составило 4,8%. **В данном случае выявлена статистическая значимая разница по гомозиготному генотипу G/G, что свидетельствует о том, что у пациентов с данным генотипом А/Г rs10824026 гена *SYNPO2L* выявлена ассоциация между фактом возникновения ФП при расширенном ЛП.**

Известно, что среди 139 человек, 19 (13,9%) были госпитализированы для повторного проведения оперативного лечения, 120 пациентов (86,3%) были

госпитализированы впервые. Также известно, что 110 пациентам из 139 (79,1%) проведена радиочастотная абляция, 29 пациентам (20,9%) – криоабляция.

Процентное соотношение между типами ФП в подгруппах повторно и впервые госпитализируемых распределилось равнозначно. Наибольший процент госпитализируемых с пароксизмальной формой ФП (68,4% у пациентов с ПФП; 61,7% пациенты с ВФП), около 30% пациентов с персистирующей формой, пациентов с постоянной формой ФП среди госпитализируемых для оперативного лечения не было.

В подгруппе пациентов с первичной формой ФП при персистирующем типе ФП статистически значимо чаще проводилась криоабляция (35,7% пациентов с криоабляцией против 8,7% пациентов, которым была проведена радиочастотная абляция).

По литературным данным, эффективность хирургического лечения ФП составляет 60-80% [92, 138, 142]. **В нашем исследовании, эффективность хирургического лечения (РЧА/ККА ФП) пациентов из основной группы (139 человек), составила 40%.**

Через 1 год наблюдения за пациентами задокументировано, что у 3 человек из группы повторно госпитализируемых (15,8%) и у 54 человек из группы впервые госпитализируемых (45%) сохранился синусовый ритм. Наиболее часто пароксизм ФП возникал в первый месяц после проведения катетерной абляции - 47,3% из группы повторно госпитализируемых и 35% в группе впервые госпитализируемых. Эффективность проведенной катетерной абляции составила 15,8% у лиц из группы рецидива ФП, и 45% у лиц впервые госпитализируемых для проведения оперативного лечения.

Чаще всего пароксизм ФП у пациентов после проведенной РЧА верифицировался в первый месяц – 39%, у пациентов после катетерной криоабляции, чаще всего пароксизм ФП встречался в течение первого года после оперативного вмешательства – 17,2%.

При подведении результатов, известно, что пациентов с сохраненным синусовым ритмом после РЧА – 44 человека (из 110), пациентов после катетерной криоабляции 17 (из 29). Эффективность проведенной РЧА составила 40%, эффективность проведенной катетерной криоабляции составила 58,6%.

Наибольший процент рецидива ФП в группе пациентов с генотипом G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* и проведенной РЧА – 86,3%.

При оценке эффективности проведенного хирургического лечения у пациентов с ОНП rs3740293 гена *MYOZ1*, получены следующие данные:

Чаще всего после оперативного лечения, рецидив ФП встречался у пациентов с гомозиготным аллельным вариантом А/А. Наиболее часто пароксизм ФП у пациентов после хирургического вмешательства, также как и в случае с ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L*, диагностировался в первый месяц после оперативного лечения. В 73% случаев пациентам с генотипом А/А гена *MYOZ1* проводится РЧА. В 72,4% ККА. Наибольший процент рецидива ФП в группе пациентов с генотипом А/С rs3740293 гена *MYOZ1* и проведенной РЧА – 76%, наименьший процент рецидива ФП в группе пациентов с генотипом А/С rs3740293 гена *MYOZ1* и проведенной ККА – 37,5%. Наибольшая эффективность, аналогично ОНП rs10824026 гена *SYNPO2L*, наблюдается в группе пациентов после ККА.

Эффективность проведенной РЧА у пациентов с генотипом rs3740293 гена *MYOZ1* составила 38,8%. Эффективность проведенной ККА у пациентов с генотипом rs3740293 гена *MYOZ1* составила 51,8%.

Рецидив ФП у впервые госпитализируемых пациентов, диагностирован у 66 из 120 человек, что составляет 55%. Эффективность оперативного лечения 45%.

Рецидив ФП в группе у повторно госпитализируемых пациентов диагностирован у 16 из 19 человек, что составляет 84,2%. Эффективность оперативного лечения 15,8%.

Выявлена статистически значимая разница по гомозиготному генотипу G/G в группе пациентов с рецидивом ФП в сравнении с пациентами из группы с сохранившимся синусовым ритмом спустя 1 год после оперативного лечения ФП, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с гомозиготным генотипом G/G rs10824026 гена *SYNPO2L* к повторному рецидиву ФП после очередного оперативного лечения и к неустойчивому синусовому ритму.

Статистически значимая ($\chi^2=9,559$; $p=0,049$) однофакторная регрессионная модель с пошаговым включением единственного предиктора демонстрирует значимое увеличение шансов развития ФП при наличии у пациента генотипа G/G гена rs10824026 по сравнению с другими аллельными вариантами (A/A и A/G). При этом OR составляет 3,559 (ДИ 95% 0,170-0,823).

В целом, коэффициент детерминации (R^2) для всех случаев ФП составил 0,039, что свидетельствует о статистически значимом объяснении дисперсии зависимой переменной в исследуемой группе данным генетическим фактором всего на 3,9%. Данная модель обладает максимальной специфичностью в плане прогноза отсутствия появления ФП (в 98% случаев), при отсутствии правильных предсказаний случаев развития ФП. С учетом этого, общее число корректных предсказаний составило 56,1%.

В связи с неудовлетворительными результатами оценки прогностической модели развития ФП для общей группы пациентов было решено провести аналогичный анализ при разделении группы пациентов с ФП на подгруппы в зависимости от течения заболевания и его формы (первичная или вторичная ФП).

Вначале был проведен логистический регрессионный анализ для отдельно выделенной группы пациентов с пароксизмальным течением ФП и группы пациентов, включающей все остальные варианты течения ФП (персистирующее, длительно персистирующее и постоянное).

При включении всех предикторов в многофакторный анализ, статистически значимое влияние на развитие пароксизмальной формы ФП показало только наличие генотипа G/G гена rs10824026 ($p=0,019$). Однофакторная регрессионная модель является статистически значимой ($\chi^2=9,223$; $p=0,002$). Согласно ей,

присутствие у пациента генотипа G/G гена rs10824026 увеличивает шансы развития пароксизмальной формы ФП (OR=5,461; ДИ 95% 0,687-0,769).

Коэффициент детерминации данной модели ($R^2=0,055$) дает статистически значимое объяснение присутствием в генотипе аллеля G вероятности развития пароксизмальной ФП на 5,5%. При этом модель имеет специфичность 93,2% для предсказания отсутствия пароксизмального течения ФП, и с чувствительностью 13,6% предсказывает его наличие. Всего корректными являлись 67,0% прогнозов.

На следующем этапе анализа были составлены регрессионные логистические модели для первичной и вторичной форм ФП.

Данная регрессионная модель указывает, что к предикторам, статистически значимо повышающим вероятность развития первичной ФП, относятся пол (частота первичной ФП при наличии генотипа G/G в исследуемой группе статистически значимо выше среди женщин) (OR=3,309; ДИ95% 0,384-0,910) и наличие у пациента генотипа G/G гена rs10824026 (OR=13,740; ДИ95% 0,141-0,314). **Наличие генотипа G/G гена rs10824026 в сочетании с женским полом показывает свою статистическую значимость, как в многофакторном, так и в пошаговом варианте анализа.**

Модель является статистически значимой ($p<0,001$) и согласуется с исходными данными по критерию Хосмера-Лемешева (0,621).

Данная модель дает наиболее высокий коэффициент детерминации из всех рассмотренных, составляющий 0,197, что показывает статистически значимое объяснение включенными в модель факторами вероятности развития первичной ФП на 19,7%.

Специфичность данной модели составила 97,5% при чувствительности 24,4% и общей прогностической точности 82,3%.

Для вторичной формы ФП результаты регрессионного анализа не были статистически значимы.

Таким образом, при помощи логистического регрессионного анализа подтверждена предиктивная значимость наличия генотипа G/G гена rs10824026 для развития ФП, в большей степени для ее пароксизмальной

формы. Наиболее значимо данная зависимость реализуется при первичной форме ФП для пациентов женского пола, что подтверждается наилучшей оценкой прогностических характеристик соответствующей регрессионной модели. Для гена rs3740293 не было обнаружено ни одной значимой взаимосвязи.

На основании результатов клинико – инструментальных, молекулярно – генетических и анамнестических методов **разработана и апробирована математическая модель персонифицированного алгоритма** прогнозирования целесообразности оперативного вмешательства и определения метода аблации **«Персонифицированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий».**

Общее число пациентов, участвующих в апробации – 139 человек. Апробация проведена ретроспективно. Среди всех пациентов, у 70 был спрогнозирован высокий риск рецидива ФП в ближайший год, у 26 средний риск рецидива в ближайший год, и у 43 – низкий риск рецидива ФП в ближайшие 12 месяцев (при подсчете чувствительности и специфичности средний риск отнесен в группу низкого риска). Спустя год, рецидив зафиксирован у 82 пациентов, среди них: 68 пациентов – с высоким риском развития ФП, по заключению программы, 9 пациентов со средним риском развития ФП в течении года и 5 человек с прогнозом низкого риска развития ФП.

1. Рецидив ФП прогнозируется и наступил у 70/68 пациентов;
2. Рецидив ФП прогнозируется, но не наступил у 70/2 пациентов;
3. Рецидив ФП не прогнозируется, но наступил у 43/5 пациентов;
4. Рецидив ФП не прогнозируется и не наступил у 43/38 пациентов.

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

1. Чувствительность - 0,932 95% ДИ 0,849-0,970
2. Специфичность - 0,950 95% ДИ 0,835-0,986
3. Точность - 0,938 95% ДИ 0,900-0,947

Учитывая полученные данные, нами рекомендовано применение программы «Персонализированное прогнозирование развития фибрилляции предсердий» в первую очередь в амбулаторных учреждениях с целью определения необходимости проведения оперативного лечения ФП (РЧА/ККА ФП).

Изучение генетических основ заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности этиологии и патогенеза фибрилляции предсердий, в настоящее время активно развивается, во многом благодаря технологическим достижениям последних десятилетий. К настоящему времени с помощью GWAS уже выявлено более 140 SNP, связанных с ФП. Среди SNP, для которых показана связь с ФП, как минимум 12 расположено на 10-й хромосоме человека. Большая часть из них связана с областью, в которой находятся гены *SYNPO2L* и *MYOZ1*, кодирующие сигнальные белки, локализующиеся на Z-диске и участвующие в функционировании саркомеров. Изменение работы этих белков, влекущее за собой изменение свойств саркомеров и нарушение молекулярной механики мышечного сокращения, может быть одним из путей влияния на развитие ФП. В целом результаты исследований, посвященных выявленным SNP хромосомы 10 как генетическим предикторам развития ФП, обнадеживают. Но, по-прежнему, для кардиологов и генетиков остается важной задача реплицировать известные SNP на различные популяции и этносы, что позволит дополнить наши знания о механизмах развития ФП и способствовать созданию новых возможностей для лечения и профилактики этого заболевания. Необходимо также продолжить исследование взаимодействия генов или их регуляторных последовательностей между собой и с факторами окружающей среды, а также оценить роль такого взаимодействия в возникновении ФП, прогнозировании её течения и эффективности проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

вариантами (A/A и A/G). При включении всех предикторов в многофакторный анализ статистически значимое влияние на развитие пароксизмальной формы ФП показало только наличие генотипа G/G гена rs10824026 ($p=0,019$).

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония (гипертензия)
- АВ – атриовентрикулярный
- АД – артериальное давление
- АКС – Ассоциированные клинические состояния
- АоК (АК) – аортальный клапан
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ВФП – вторичная фибрилляция предсердий
- ВЭМ – велоэргометрия
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДНК, DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖА – желудочковая аритмия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММ – индекс массы миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- КА – катетерная аблация
- КАГ – коронароангиография
- ККА – катетерная криоаблация
- КХО – кардиохирургическое отделение

ЛА – легочная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НИИ – научно-исследовательский институт
НОАК – новые оральные антикоагулянты
НРС – нарушение ритма сердца
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП, SNP – однонуклеотидный полиморфизм
ОГК – Органы грудной клетки
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПМК – пролапс митрального клапана
ПП – правое предсердие
ПФП – первичная (идиопатическая) фибрилляция предсердий
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПОМ – поражение органов мишеней
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК, RNA – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
РЧА – радиочастотная абляция
СБ – синдром Бругада
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление легочной артерии
СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СССУ – синдром слабости синусового узла

T3 –трийодтиронин

T4 - тироксин

ТК – трикуспидальный клапан

ТП – трепетание предсердий

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФЛГ - флюорография

ФН – физическая нагрузка

ФП – фибрилляция предсердий

ФЦССХ – федеральный центр сердечно –сосудистой хирургии

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧПСЛП, ЧПСП – чреспищеводная стимуляция левого предсердия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО-КС – эхокардиоскопия

ABC - The Health, Aging and Body Composition Study

ADRA2 - Ген $\alpha 2$ адренорецепторов

ADRA2B - Ген $\alpha 2\beta$ адренорецепторов

AF – atrial fibrillation - фибрилляция предсердий

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities Study

CHA2DS2-VASc – Шкала оценки риска инсульта при фибрилляции предсердий

EHRA - European Heart Rhythm Association (Европейская Ассоциация Сердечного ритма)

G – протеин – G – белок

GPRRS - Ген G-протеин сцепленной киназы

GWAS – genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциации)

HAPPIE – международный проект HAPPIE (Health, Alcohol and Psychological factors In Eastern Europe)

HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечения

HB - Гемоглобин

MYOZ1 – Myozenin -1. Участвует в передаче сигналов кальциневрина и взаимодействует с белками Z-диска саркомера, обеспечивая стабильность структур саркомеров мышечных клеток

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация Сердца)

OR – Odds Ratio - отношение шансов

LQTS — Long QT syndrome (синдром удлиненного интервала QT)

Re-entry - повторный вход волны возбуждения

SYNPO2L- synaptotodin-2 like. Экспрессируется в тканях сердца, локализуется в структурах Z диска. взаимодействует с α -актинином, кодирует сигнальные белки, основная роль в сборке и поддержании саркомера, а также сохраняет целостность структуры.

SNP – single nucleotide polymorphisms. Однонуклеотидный полиморфизм

WPW - Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца : учебное пособие. – 2-е изд., испр. и доп. / под ред. Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов. – Москва : Российское кардиологическое общество, 2021. – 116 с.
2. Ватутин, Н. Т. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, И. Н. Кравченко. – DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116 // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 107–116.
3. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий / Е. З. Голухова, А. З. Жолбаева, М. Г. Аракелян [и др.]. – DOI: 10.15690/vramn1120 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 4. – С. 245–252.
4. Клинические рекомендации: «Фибрилляция предсердий» / Министерство Здравоохранения Российской Федерации; ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ; Центр хирургической интервенционной аритмологии. – Москва : [б. и.], 2017. – 65 с.
5. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42–48.
6. Мещерина, Н. С. Фибрилляция предсердий: обзор руководства Европейского общества кардиологов и национальных рекомендаций 2020 года / Н. С. Мещерина, Е. М. Хардикова, И. А. Сараев. – DOI: 10.21626/vestnik/2020-4/03 // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 4. – С. 21–29.
7. Пиданов, О. Ю. Торакоскопическая абляция - новые горизонты хирургического лечения фибрилляции предсердий / О. Ю. Пиданов // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 201–210.

8. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий / С. Ю. Никулина, К. Ю. Шишкова, В. А. Шульман [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4148 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 116–120.
9. Роль однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена SYNPO2L в развитии фибрилляции предсердий в исследовании на восточносибирской популяции / К. Ю. Шишкова, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.]. – DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190722 // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 34–38.
10. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е. З. Голухова, О. И. Громова, Н. И. Булаева [и др.]. – DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10145 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 59–65.
11. [Familial auricular fibrillation] / J. Girona, A. Domingo, D. Albert [et al.]. – DOI: 10.1016/s0300-8932(97)73262-7 // Revista espanola de cardiologia. – 1997. – Vol. 50, № 8. – P. 548–551.
12. [Is isolated atrial fibrillation genetically determined? Apropos of a familial history] / P. Poret, P. Mabo, C. Deplace [et al.] // Archives des maladies du coeur et des vaisseaux. – 1996. – Vol. 89, № 9. – P. 1197–1203.
13. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/euw295 // Europace. – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 1609–1678.
14. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033 // Revista espanola de cardiologia (English ed.). – 2017. – Vol. 70, № 1. – P. 50.
15. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the

European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612 // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373–498.

16. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016 / R. M. Bateman, M. D. Sharpe, J. E. Jagger [et al.]. – DOI: 10.1186/s13054-016-1208-6 // *Critical care*. – 2016. – Vol. 20 (Suppl. 2). – P. 94.

17. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9989. – P. 154–162.

18. A Genetic Risk Score for Atrial Fibrillation Predicts the Response to Catheter Ablation / W. S. Choe, J. H. Kang, E. K. Choi [et al.]. – DOI: 10.4070/kcj.2018.0161 // *Korean circulation journal*. – 2019. – Vol. 49, № 4. – P. 338–349.

19. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial / D. L. Packer, J. P. Piccini, K. H. Monahan [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991 // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 14. – P. 1377–1390.

20. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, J. M. L. Hendriks, A. D. Elliott. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.133 // *International journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 246. – P. 46–52.

21. Aleong, R. G. Does Coffee Reduce the Risk of Atrial Fibrillation? / R. G., A. Sandhu. – DOI: 10.1161/JAHA.119.012862 // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 15. – P. e012862.

22. Althoff, T. F. Novel concepts in atrial fibrillation ablation-breaking the trade-off between efficacy and safety / T. F. Althoff, L. Mont. – DOI: 10.1002/joa3.12592 // *Journal of arrhythmia*. – 2021. – Vol. 37, № 4. – P. 904–911.

23. Andersen, J. H. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease / J. H. Andersen, L. Andreassen, M. S. Olesen. – DOI: 10.1038/s41431-020-00784-8 // *European journal of human genetics*. – 2021. – Vol. 29, № 7. – P. 1051–1060.

24. Anselmino, M. Effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation: are we at the dawn of a new era? / M. Anselmino, F. Gaita, A. Saglietto. – DOI: 10.21037/jtd.2017.09.128 // *Journal of thoracic disease*. – 2017. – Vol. 9, № 10. – P. 3630–3634.
25. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling / Y. Seko, T. Kato, T. Haruna [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-018-24875-1 // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 6366.
26. Association between the rs2106261 polymorphism in the zinc finger homeobox 3 gene and risk of atrial fibrillation: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis / Y. Wei, L. Wang, C. Lin [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.00000000000027749 // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 49. – P. e27749.
27. Association of diabetes with atrial fibrillation types: a systematic review and meta-analysis / F. Alijla, C. Buttia, T. Reichlin [et al.]. – DOI: 10.1186/s12933-021-01423-2 // *Cardiovascular diabetology*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 230.
28. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation / Q. Wang, X. Hu, S. Li [et al.]. – DOI: 10.1177/1470320315594315 // *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 888–897.
29. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes / D. Kotecha, R. Chudasama, D. A. Lane [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.220 // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 203. – P. 660–666.
30. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels / A. A. Ogunsua, A. Y. Shaikh, M. Ahmed, D. D. McManus. – DOI: 10.14797/mdcj-11-4-228 // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 228–234.
31. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms / F. Violi, E. Z. Soliman, P. Pignatelli, D. Pastorini. – DOI: 10.1161/JAHA.116.003347 // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. e003347.

32. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis / A. Odutayo, C. X. Wong, A. J. Hsiao [et al.]. – DOI: 10.1136/bmj.i4482 // BMJ. – 2016. – Vol. 354. – P. i4482.
33. Atrial Fibrillation Genetics: Is There a Practical Clinical Value Now or in the Future? / W. J. Hucker, H. Saini, S. A. Lubitz, P. T. Ellinor. – DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.032 // The Canadian journal of cardiology. – 2016. – Vol. 32, № 11. – P. 1300–1305.
34. Atrial Fibrillation Genomics: Discovery and Translation / D. H. Yoo, R. Bodmer, K. Ocorr [et al.]. – DOI: 10.1007/s11886-021-01597-x // Current cardiology reports. – 2021. – Vol. 23, № 11. – P. 164.
35. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics / J. W. Magnani, M. Rienstra, H. Lin [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039677 // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. 1982–1993.
36. Atrial fibrillation: diagnosis and management: NICE guideline. – Royal College of Physicians, 2021. – 43 p.
37. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J. A. Sherer, D. Ko [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732 // Circulation research. – 2017. – Vol. 120, № 9. – P. 1501–1517.
38. Atrial Structural Remodeling Gene Variants in Patients with Atrial Fibrillation / R. Doñate Puertas, G. Millat, I. Ernens [et al.]. – DOI: 10.1155/2018/4862480 // BioMed research international. – 2018. – Vol. 2018. – P. 4862480.
39. Bosch, N. A. Atrial Fibrillation in the ICU / N. A. Bosch, J. Cimini, A. J. Walkey. – DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.040 // Chest. – 2018. – Vol. 154, № 6. – P. 1424–1434.
40. Cardiothyreosis: Prevalence and risk factors / M. Yazidi, M. Chihaoui, H. Oueslati [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ando.2017.11.004 // Annales d'endocrinologie. – 2019. – Vol. 80, № 4. – P. 211–215.
41. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives / L. Rottner, B. Bellmann, T. Lin [et al.]. – DOI: 10.1007/s40119-019-00158-2 // Cardiology and therapy. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 45–58.

42. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society / G. Boriani, I. Savelieva, G. A. Dan [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/euv202 // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 1169–1196.
43. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Alonso, F. L. Lopez, K. Matsushita [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982 // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 25. – P. 2946–2953.
44. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study / A. H. Hobbelt, J. E. Siland, B. Geelhoed [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/euw016 // *Europace*. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 226–232.
45. Consumption of Alcoholic Beverages and the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components / E. Suliga, D. Koziel, E. Ciesla [et al.]. – DOI: 10.3390/nu11112764 // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 2764.
46. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab648 // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42, № 40. – P. 4194.
47. Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community / N. Markovits, D. Kurnik, H. Halkin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.12.014 // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 205. – P. 142–146.
48. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, T. Feng, S. Schlesinger [et al.].

– DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004 // Journal of diabetes and its complications. – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 501–511.

49. Ding, W. Y. Residual Stroke Risk in Atrial Fibrillation / W. Y. Ding. – DOI: 10.15420/aer.2021.34 // Arrhythmia & electrophysiology review. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 147–153.

50. Drivers of hospitalization in atrial fibrillation: A contemporary review / A. Bhat, S. Khanna, H. Chen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.015 // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1991–1999.

51. Early sarcomere and metabolic defects in a zebrafish *pitx2c* cardiac arrhythmia model / M. M. Collins, G. Ahlberg, C. V. Hansen [et al.]. – DOI: 10.1073/pnas.1913905116 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – Vol. 116, № 48. – P. 24115–24121.

52. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial / D. L. Packer, D. B. Mark, R. A. Robb [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2019.0693 // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 13. – P. 1261–1274.

53. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study / N. Calvo, P. Ramos, S. Montserrat [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/euv216 // Europace. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 57–63.

54. eNOS3 Genetic Polymorphism Is Related to Post-Ablation Early Recurrence of Atrial Fibrillation / J. Shim, J. H. Park, J. Y. Lee [et al.]. – DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1244 // Yonsei medical journal. – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 1244–1250.

55. Epigenetic Analyses of Human Left Atrial Tissue Identifies Gene Networks Underlying Atrial Fibrillation / A. W. Hall, M. Chaffin, C. Roselli [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003085 // Circulation. Genomic and precision medicine. – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. e003085.

56. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans / G. M. Marcus, A. Alonso, C. A. Peralta [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958306 // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 20. – P. 2009–2015.
57. Evaluating the benefits of home-based management of atrial fibrillation: current perspectives / A. B. Sheikh, J. R. Felzer, A. B. Munir [et al.]. – DOI: 10.2147/POR.S96670 // *Pragmatic and observational research*. – 2016. – Vol. 7. – P. 41–53.
58. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland / D. O. Arnar, S. Thorvaldsson, T. A. Manolio [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehi727 // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 708–712.
59. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins / I. E. Christophersen, L. S. Ravn, E. Budtz-Joergensen [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.108.786665 // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 378–383.
60. Familial atrial fibrillation with fetal onset / T. Tikanoja, P. Kirkinen, K. Nikolajev [et al.]. – DOI: 10.1136/hrt.79.2.195 // *Heart*. – 1998. – Vol. 79, № 2. – P. 195–197.
61. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia / H. Bertram, T. Paul, F. Beyer, H. C. Kallfelz. – DOI: 10.1007/BF02115617 // *European journal of pediatrics*. – 1996. – Vol. 155, № 1. – P. 7–10.
62. Fernández-Solà, J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy / J. Fernández-Solà. – DOI: 10.3390/nu12020572 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 572.
63. Gene expression and genetic variation in human atria / H. Lin, E. V. Dolmatova, M. P. Morley [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.051 // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 266–271.
64. Gene-gene Interaction Analyses for Atrial Fibrillation / H. Lin, M. Mueller-Nurasyid, A. V. Smith [et al.]. – DOI: 10.1038/srep35371 // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 35371.

65. Genetic and Metabolic Determinants of Atrial Fibrillation in a General Population Sample: The CHRIS Study / D. B. Emmert, V. Vukovic, N. Dordevic [et al.]. – DOI: 10.3390/biom11111663 // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1663.
66. Genetic basis of atrial fibrillation / O. Campuzano, A. Perez-Serra, A. Iglesias, R. Brugada. – DOI: 10.1016/j.gendis.2016.09.003 // *Genes & diseases*. – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. 257–262.
67. Genetic Control of Left Atrial Gene Expression Yields Insights into the Genetic Susceptibility for Atrial Fibrillation / J. Hsu, S. Gore-Panter, G. Tchou [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002107 // *Circulation. Genomic and precision medicine*. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. e002107.
68. Genetic Determinants of Electrocardiographic P-Wave Duration and Relation to Atrial Fibrillation / L. C. Weng, A. W. Hall, S. H. Choi [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002874 // *Circulation. Genomic and precision medicine*. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 387–395.
69. Genetic Investigation Into the Differential Risk of Atrial Fibrillation Among Black and White Individuals / J. D. Roberts, D. Hu, S. R. Heckbert [et al.]. – DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1185 // *JAMA Cardiology*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 442–450.
70. Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort / B. Chalazan, D. Mol, A. Sridhar [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0194480 // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0194480.
71. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC / R. I. Martin, M. S. Babaei, M. K. Choy [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.06.005 // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2015. – Vol. 85. – P. 207–214.
72. Genetics of Atrial Fibrillation / J. Feghaly, P. Zakka, B. London [et al.]. – DOI: 10.1161/JAHA.118.009884 // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, № 20. – P. e009884.
73. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure / S. Shah, A. Henry, C. Roselli [et al.]. – DOI:

10.1038/s41467-019-13690-5 // Nature communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 163.

74. Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development / J. B. Nielsen, L. G. Fritsche, W. Zhou [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.003 // American journal of human genetics. – 2018. – Vol. 102, № 1. – P. 103–115.

75. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010 // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021.

76. Gutierrez, A. Genomics of Atrial Fibrillation / A. Gutierrez, M. K. Chung. – DOI: 10.1007/s11886-016-0735-8 // Current cardiology reports. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 55.

77. GWAS Catalog. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. – URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home> (date of accessed: 01.02.2022).

78. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.]. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659 // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56–e528.

79. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.]. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950 // Circulation. – 2021. – Vol. 143, № 8. – P. e254–e743.

80. Heart failure and atrial flutter: a systematic review of current knowledge and practices / M. J. Diamant, J. G. Andrade, S. A. Virani [et al.]. – DOI: 10.1002/ehf2.13526 // ESC heart failure. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 4484–4496.

81. Hernando, V. U. Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System / V. U. Hernando, M. S. Eliana. – DOI: 10.4172/2161-1017.1000166 // Endocrinology & Metabolic Syndrome. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 166.

82. Hybrid Convergent Procedure for the Treatment of Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation / D. B. DeLurgio, J. S. Gill, S. Ahsan [et al.]. – DOI: 10.15420/aer.2021.24 // *Arrhythmia & electrophysiology review*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 198–204.
83. Hybrid therapy in the management of atrial fibrillation / Z. Starek, F. Lehar, J. Jez [et al.]. – DOI: 10.2174/1573403x10666140713172231 // *Current cardiology reviews*. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 167–179.
84. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) / G. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.]. – DOI: 10.1093/europace/eux091 // *Europace*. – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 891–911.
85. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation / R. Brugada, T. Tapscott, G. Z. Czernuszewicz [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJM199703273361302 // *The New England journal of medicine*. – 1997. – Vol. 336, № 13. – P. 905–911.
86. Identification of atrial fibrillation associated genes and functional non-coding variants / A. F. van Ouwkerk, F. M. Bosada, K. van Duijvenboden [et al.]. – DOI: 10.1038/s41467-019-12721-5 // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 4755.
87. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population / S. K. Low, A. Takahashi, Y. Ebana [et al.]. – DOI: 10.1038/ng.3842 // *Nature genetics*. – 2017. – Vol. 49, № 6. – P. 953–958.
88. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement / A. Maan, E. K. Heist, J. Passeri [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.027 // *The American journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 2. – P. 220–226.
89. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, D. Levy, S. M. Vaziri [et al.] // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271, № 11. – P. 840–844.

90. Intermittent Nonhabitual Coffee Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / J. Xu, W. Fan, M. J. Budoff [et al.]. – DOI: 10.4022/jafib.2205 // Journal of atrial fibrillation. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 2205.
91. Jost, N. New Strategies for the Treatment of Atrial Fibrillation / N. Jost, T. Christ, J. Magyar. – DOI: 10.3390/ph14090926 // Pharmaceuticals (Basel). – 2021. – Vol. 14, № 9. – P. 926.
92. Kaufman, E. S. Recurrent atrial fibrillation after ablation: Can telomere length identify patients who are young at heart? / E. S. Kaufman. – DOI: 10.1111/jce.13960 // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1125–1126.
93. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation / Y. H. Chen, S. J. Xu, S. Bendahhou [et al.]. – DOI: 10.1126/science.1077771 // Science. – 2003. – Vol. 299, № 5604. – P. 251–254.
94. Korean atrial fibrillation network genome-wide association study for early-onset atrial fibrillation identifies novel susceptibility loci / J. Y. Lee, T. H. Kim, P. S. Yang [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx213 // European heart journal. – 2017. – Vol. 38, № 34. – P. 2586–2594.
95. Levy, S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation / S. Levy. – DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb06115.x // Pacing and clinical electrophysiology. – 1997. – Vol. 20, № 10 (Pt. 2). – P. 2670–2674.
96. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / L. Mou, F. L. Norby, L. Y. Chen [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006350 // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. e006350.
97. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin. – DOI: 10.1177/1747493019897870 // International journal of stroke. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 217–221.

98. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / S. A. Lubitz, X. Yin, M. Rienstra [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014058 // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 19. – P. 1648–1655.
99. Loss-of-Function Variants in the SYNPO2L Gene Are Associated With Atrial Fibrillation / A. G. Clausen, O. B. Vad, J. H. Andersen, M. S. Olesen. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.650667 // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 650667.
100. Mechanisms Underlying Spontaneous Action Potential Generation Induced by Catecholamine in Pulmonary Vein Cardiomyocytes: A Simulation Study / S. Umehara, X. Tan, Y. Okamoto [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20122913 // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 2913.
101. Medical, Interventional, and Surgical Treatment Strategies for Atrial Fibrillation / S. Willems, M. A. Gunawardene, C. Eickholt [et al.]. – DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0303 // *Deutsches Arzteblatt international*. – 2022. – (Forthcoming). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34789364/> (date of accessed: 02.02.2022).
102. Methylome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study / H. Lin, X. Yin, Z. Xie [et al.]. – DOI: 10.1038/srep40377 // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 40377.
103. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation / D. H. Lau, S. Nattel, J. M. Kalman, P. Sanders. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163 // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. 583–596.
104. Monogenic and Polygenic Contributions to Atrial Fibrillation Risk: Results From a National Biobank / S. H. Choi, S. J. Jurgens, L. C. Weng [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315686 // *Circulation research*. – 2020. – Vol. 126, № 2. – P. 200–209.
105. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms / S. Mahida, S. A. Lubitz, M. Rienstra [et al.]. – DOI: 10.1093/cvr/cvq381 // *Cardiovascular research*. – 2011. – Vol. 89, № 4. – P. 692–700.

106. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study / E. Lee, E. K. Choi, K. D. Han [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0209687 // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0209687.
107. Multi-ancestry GWAS of the electrocardiographic PR interval identifies 202 loci underlying cardiac conduction / I. Ntalla, L. C. Weng, J. H. Cartwright [et al.]. – DOI: 10.1038/s41467-020-15706-x // Nature communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 2542.
108. Multicellular *In vitro* Models of Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation / P. van Gorp, S. A. Trines, D. A. Pijnappels, A. de Vries. – DOI: 10.3389/fcvm.2020.00043 // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 43.
109. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation / C. Roselli, M. D. Chaffin, L. C. Weng [et al.]. – DOI: 10.1038/s41588-018-0133-9 // Nature genetics. – 2018. – Vol. 50, № 9. – P. 1225–1233.
110. Multiomics Analysis of Genetics and Epigenetics Reveals Pathogenesis and Therapeutic Targets for Atrial Fibrillation / L. Liu, J. Huang, B. Wei [et al.]. – DOI: 10.1155/2021/6644827 // BioMed research international. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6644827.
111. Nesheiwat, Z. Atrial Fibrillation / Z. Nesheiwat, A. Goyal, M. Jagtap // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252328/> (date of accessed: 01.02.2022).
112. Nonpulmonary vein foci: do they exist? / D. Shah, M. Haissaguerre, P. Jais, M. Hocini. – DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00243.x // Pacing and clinical electrophysiology. – 2003. – Vol. 26, № 7 (Pt. 2). – P. 1631–1635.
113. Novel association of polymorphic genetic variants with predictors of outcome of catheter ablation in atrial fibrillation: new directions from a prospective study (DECAF) / S. Mohanty, A. W. Hall, P. Mohanty [et al.]. – DOI: 10.1007/s10840-015-0069-2 // Journal of interventional cardiac electrophysiology. – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 7–17.

114. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies / C. X. Wong, T. Sullivan, M. T. Sun [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.004 // JACC. Clinical electrophysiology. – 2015. – Vol. 1, № 3. – P. 139–152.
115. Palatinus, J. A. Your Father and Grandfather's Atrial Fibrillation: A Review of the Genetics of the Most Common Pathologic Cardiac Dysrhythmia / J. A. Palatinus, S. Das. – DOI: 10.2174/1389202916666150108222031 // Current genomics. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 75–81.
116. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring / C. S. Fox, H. Parise, R. B. D'Agostino [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.291.23.2851 // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 23. – P. 2851–2855.
117. Paroxysmal Supraventricular Tachycardia (Nursing) / Y. Hafeez, B. S. Quintanilla Rodriguez, I. Ahmed [et al.] // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568784/> (date of accessed: 01.02.2022).
118. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble / E. Michniewicz, E. Mlodawska, P. Lopatowska [et al.]. – DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005 // Advances in medical sciences. – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. 30–35.
119. Pillai, A. A. Cardioembolic Stroke / A. A. Pillai, P. Tadi, A. Kanmanthareddy // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536990/> (date of accessed: 01.02.2022).
120. Plasma Cortisol and Risk of Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study / S. C. Larsson, W. H. Lee, S. Burgess [et al.]. – DOI: 10.1210/clinem/dgab219 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2021. – Vol. 106, № 7. – P. e2521–e2526.
121. Post-operative atrial fibrillation examined using whole-genome RNA sequencing in human left atrial tissue / M. I. Sigurdsson, L. Saddic, M. Heydarpour [et al.]. – DOI: 10.1186/s12920-017-0270-5 // BMC medical genomics. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 25.

122. Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome / J. Faxén, H. Xu, M. Evans [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.099 // International journal of cardiology. – 2019. – Vol. 274. – P. 52–58.
123. Precision Medicine and Cardiovascular Health: Insights from Mendelian Randomization Analyses / W. Spiller, K. J. Jung, J. Y. Lee [et al.]. – DOI: 10.4070/kcj.2019.0293 // Korean circulation journal. – 2020. – Vol. 50, № 2. – P. 91–111.
124. Predicting atrial fibrillation using a combination of genetic risk score and clinical risk factors / Y. Okubo, Y. Nakano, H. Ochi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.01.006 // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17 (5 Pt. A). – P. 699–705.
125. Prediction model for thyrotoxic atrial fibrillation: a retrospective study / D. A. Ponomartseva, I. V. Derevitskii, S. V. Kovalchuk [et al.]. – DOI: 10.1186/s12902-021-00809-3 // BMC endocrine disorders. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 150.
126. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / M. Haim, M. Hoshen, O. Reges [et al.]. – DOI: 10.1161/JAHA.114.001486 // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. e001486.
127. Rashid, M. H. Computational Study of the Loss-of-Function Mutations in the Kv1.5 Channel Associated with Atrial Fibrillation / M. H. Rashid, S. Kuyucak. – DOI: 10.1021/acsomega.8b01094 // ACS Omega. – 2018. – Vol. 3, № 8. – P. 8882–8890.
128. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial / J. E. Poole, T. D. Bahnson, K. H. Monahan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.065 // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 25. – P. 3105–3118.
129. Rienstra, M. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? / M. Rienstra, D. D. McManus, E. J. Benjamin. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112920 // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 20. – P. e941–e946.

130. Risk and Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias for Patients with Atrial Fibrillation - A Nationwide Cohort Study / T. F. Chao, C. J. Liu, T. C. Tuan [et al.]. – DOI: 10.1038/srep46445 // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 46445.
131. Risk of cardiac arrhythmias after electrical accident: a single-center study of 480 patients / D. Pilecky, M. Vamos, P. Bogyi [et al.]. – DOI: 10.1007/s00392-019-01420-2 // Clinical research in cardiology. – 2019. – Vol. 108, № 8. – P. 901–908.
132. Risk Thresholds for Total and Beverage-Specific Alcohol Consumption and Incident Atrial Fibrillation / S. J. Tu, C. Gallagher, A. D. Elliott [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacep.2021.05.013 // JACC. Clinical electrophysiology. – 2021. – Vol. 7, № 12. – P. 1561–1569.
133. Roerecke, M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System / M. Roerecke. – DOI: 10.3390/nu13103419 // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 3419.
134. Roselli, C. M. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond / C. M. Roselli, M. Rienstra, P. T. Ellinor. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316575 // Circulation research. – 2020. – Vol. 127, № 1. – P. 21–33.
135. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort / G. Cadby, N. McArdle, T. Briffa [et al.]. – DOI: 10.1378/chest.15-0229 // Chest. – 2015. – Vol. 148, № 4. – P. 945–952.
136. Short Leukocyte Telomere Length Is Associated With Cardioembolic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation / M. Allende, E. Molina, J. R. González-Porrás [et al.]. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011837 // Stroke. – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 863–865.
137. Shortened telomere length is associated with paroxysmal atrial fibrillation among cardiovascular patients enrolled in the Intermountain Heart Collaborative Study / J. F. Carlquist, S. Knight, R. M. Cawthon [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.032 // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 21–27.
138. Shorter Leukocyte Telomere Length Is Associated With Atrial Remodeling and Predicts Recurrence in Younger Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation After

Radiofrequency Ablation / K. L. Pan, Y. W. Hsiao, Y. J. Lin [et al.]. – DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0880 // *Circulation journal*. – 2019. – Vol. 83, № 7. – P. 1449–1455.

139. Significant Association Between CAV1 Variant rs3807989 on 7p31 and Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population / S. Chen, C. Wang, X. Wang [et al.]. – DOI: 10.1161/JAHA.115.001980 // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. e001980.

140. Soos, M. P. Lown Ganong Levine Syndrome / M. P. Soos, D. McComb // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546711/> (date of accessed: 01.02.2022).

141. Stamos, T. D. The "Double" Paradox of Atrial Fibrillation in Black Individuals / T. D. Stamos, D. Darbar. – DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1259 // *JAMA Cardiology*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 377–379.

142. Study on the relationship between telomere length changes and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation / C. Su, Z. Liu, Y. Gao [et al.]. – DOI: 10.1111/jce.13958 // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1117–1124.

143. The Genetic Puzzle of Familial Atrial Fibrillation / A. Ragab, G. Sitorus, B. Brundel, N. de Groot. – DOI: 10.3389/fcvm.2020.00014 // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 14.

144. The rs3807989 G/A polymorphism in CAV1 is associated with the risk of atrial fibrillation in Chinese Han populations / Y. Liu, B. Ni, Y. Lin [et al.]. – DOI: 10.1111/pace.12494 // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 164–170.

145. Trends in atrial fibrillation hospitalizations in the United States: A report using data from the National Hospital Discharge Survey / M. U. Nisar, M. B. Munir, M. S. Sharbaugh [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ipej.2017.07.010 // *Indian pacing and electrophysiology journal*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 6–12.

146. Understanding PITX2-Dependent Atrial Fibrillation Mechanisms through Computational Models / J. Bai, Y. Lu, Y. Zhu [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms22147681 // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7681.

147. Ventricular fibrillation in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome unrelated to pre-excited atrial fibrillation / J. Aranyo, V. Bazan, F. Rueda [et al.]. – DOI: 10.1111/anec.12662 // *Annals of noninvasive electrocardiology*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. e12662.
148. Verma, K. P. Atrial fibrillation / K. P. Verma, M. Wong. – DOI: 10.31128/AJGP-12-18-4787 // *Australian journal of general practice*. – 2019. – Vol. 48, № 10. – P. 694–699.
149. Wasmer, K. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly / K. Wasmer, L. Eckardt, G. Breithardt. – DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.010 // *Journal of geriatric cardiology*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 179–184.
150. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation / S. A. Lubitz, J. A. Brody, N. A. Bihlmeyer [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1006284 // *PLoS Genetics*. – 2016. – Vol. 12, № 9. – P. e1006284.
151. Win, N. T. Atrial fibrillation in older patients-reducing stroke risk is not only about anticoagulation / N. T. Win, S. P. Teo. – DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.10.004 // *Journal of geriatric cardiology*. – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 880–882.
152. World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation - A 2020 Update / B. Freedman, G. Hindricks, A. Banerjee [et al.]. – DOI: 10.5334/gh.1023 // *Global Heart*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 41.
153. Xu, J. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies / J. Xu, J. G. Luc, K. Phan. – DOI: 10.21037/jtd.2016.09.13 // *Journal of thoracic disease*. – 2016. – Vol. 8, № 9. – P. E886–E900.
154. Z-disc protein CHAPb induces cardiomyopathy and contractile dysfunction in the postnatal heart / W. van Eldik, B. den Adel, J. Monshouwer-Kloots [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0189139 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. e0189139.
155. Zimetbaum, P. Atrial Fibrillation / P. Zimetbaum. – DOI: 10.7326/AITC201703070 // *Annals of internal medicine*. – 2017. – Vol. 166, № 5. – P. ITC33–ITC48.