https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-30-37

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Курбанов Р.Д.[1], *Абдуллаева Г.Ж.[1], Ганиев Т.З.[1], Абдуллаев А.А.[2], Закиров Н.У.[1]

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS2200733 С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ул. Осиё 4. 100052, г. Ташкент, Узбекистан;
[2]Центр Передовых Технологий при Министерстве инновационного развития Республики Узбекистан, ул. Талабалар шахарчаси, 3А. 100174, г.Ташкент, Узбекистан

Сведения об авторах:
Курбанов Равшанбек Давлетович, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан, директор, академик, руководитель лаборатории аритмий сердца, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0001-7309-2071
***Автор, ответственный за переписку: Абдуллаева Гузаль Жалолиддиновна**, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан, лаборатория аритмий сердца, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук; 100000, Узбекистан, Ташкент, Мирзо-улугбековский район, ул. Исмоилий, 2-23, e-mail: guzal-abdullaeva@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3840-5233
Ганиев Тохир Закирович, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан, лаборатория аритмий сердца, младший научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-0401-5747
Абдуллаев Алишер Абдумавлянович, Центр передовых технологий Ташкент, Республика Узбекистан, заместитель директора по науке, главный научный сотрудник лаборатории биотехнологий, доктор биологических наук, ORCID: 0000-0002-8268-7699
Закиров Нодир Узуевич, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан, лаборатория аритмий сердца, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-9876-0942

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить антиаритмическую эффективность амиодарона, пропафенона и аллапинина в профилактике прогрессирования ФП с учетом rs2200733 полиморфизма у пациентов узбекской популяции.

Материал и методы исследования. С целью сравнительной оценки эффективности антиаритмических препаратов в профилактике прогрессирования ФП в анализ было включено 163 пациента (54(33,1%) – с персистирующей формой ФП и 109 (66,9%) с пароксизмальной формой ФП) в возрасте 31-77 лет (средний возраст 52,16±12,64 года) с исходно восстановленным синусовым ритмом (фармакологическая либо электрическая кардиоверсия). Для профилактики рецидивов ФП пациентам был рекомендован один из антиаритмических препаратов – амиодарон, пропафенон или аллапинин. С целью выявления ассоциации полиморфизма rs2200733 полиморфизма в гене ATFB5 с ФП в исследование было включено 69 пациентов, у которых исходно была диагностирована пароксизмальная (n=20) и персистирующая форма ФП (n=49). Контрольную группу (n=30) составили лица узбекской национальности без ФП в возрасте от 30 лет до 77 лет. Генотипирование образцов на носительство аллельных вариантов rs2200733 полиморфизма проводили методом ПЦР-ПДРФ. Результаты представлены как M±SD.

Результаты исследования. Показано, что неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования ФП является персистирующая форма ФП. При этом у пациентов с прогрессированием ФП исходно был значительно выше индекс массы тела и в динамике отмечался более высокий риск развития ХСН. Полученные результаты указывают на преобладание CC генотипа и C аллеля rs2200733 полиморфизма у пациентов-узбеков, страдающих ФП. Аналогичный анализ, проведенный в группе лиц контроля (без ФП), продемонстрировал также значительное превалирование C аллеля и CC генотипа rs2200733 полиморфизма. Показана ассоциация TT генотипа rs2200733 полиморфизма с риском развития ФП, поскольку ФП чаще встречалась среди носителей TT генотипа по сравнению с носителями CT и CC генотипов (90% против 67%, p<0,001). Также отмечен лимитирующий эффект TT носительства на антиаритмическую эффективность эталонного препарата – амиодарона у пациентов с ФП.

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование показало, что TT генотип rs2200733 полиморфизма – генетический маркер риска развития ФП у лиц узбекской национальности. Наиболее неблагоприятным прогнозом по прогрессированию ФП обладают также носители TT генотипа rs2200733 полиморфизма. Генотипирование пациентов с ФП на rs2200733 полиморфизм позволит дифференцированно назначать антиаритмические препараты и своевременно проводить процедуру по радикальному устранению аритмогенного субстрата с помощью радиочастотной абляции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прогрессирование фибрилляции предсердий, rs2200733 полиморфизм, антиаритмические препараты.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ GUZAL-ABDULLAEVA@BK.RU

Для цитирования: Курбанов Р.Д., Абдуллаева Г.Ж., Ганиев Т.З., Абдуллаев А.А., Закиров Н.У. Ассоциация полиморфизма rs2200733 с антиаритмической терапией и прогрессированием фибрилляции предсердий в узбекской популяции. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(4):30-37, https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-30-37

Рукопись получена: 11.05.2020 | **Рецензия получена:** 28.05.2020 | **Принята к публикации:** 02.11.2020

© Курбанов Р.Д., Абдуллаева Г.Ж., Ганиев Т.З., Абдуллаев А.А., Закиров Н.У.

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-30-37

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Ravshanbek D. Kurbanov[1], *Guzal' Zh. Abdullaeva[1], Tohir Z. Ganiev[1], Alisher A. Abdullaev[2], Nodir U. Zakirov[1]

ASSOCIATION OF RS2200733 POLYMORPHISM WITH ANTIARRHYTHMIC THERAPY AND PROGRESSION OF ATRIAL FIBRILLATION IN THE UZBEK POPULATION

[1]Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology, Uzbekistan, Tashkent city, Osiyo str., 4, 100052;
[2]Center for advanced technologies, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100060, Uzbekistan, Tashkent city, T. Shevchenko street, 1

Information about authors:
Ravshanbek D. Kurbanov, Academician, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Heart Arrhythmia Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan, ORCID: 0000-0001-7309-2071
***Corresponding author: Guzal' Zh. Abdullaeva**, Dr. of Sci. (Med.), Artherial Hypertension Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan, email: guzal-abdullaeva@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3840-5233
Tohir Z. Ganiev, MSc., Heart Arrhythmia Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan, ORCID: 0000-0003-0401-5747
Alisher A. Abdullaev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Biotechnology Laboratory, Center for Advanced Technologies, Ministry of Innovative Development of Uzbekistan, deputy director. Tashkent, Uzbekistan, email: abdullaev_alisher@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-8268-7699
Nodir U. Zakirov, Dr. of Sci. (Med.), Heart Arrhythmia Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan, ORCID: 0000-0002-9876-0942

SUMMARY

Aim: to study the association of rs2200733 polymorphism with antiarrhythmic efficacy of amiodarone, propafenone and allapinin in the prevention of atrial fibrillation (AF) progression.

Material and methods. In order to comparatively evaluate the effectiveness of antiarrhythmic drugs in the prevention of AF progression the analysis included 163 patients (54 (33.1%) – with persistent AF and 109 (66,9%) with paroxysmal) in age from 31 to 77 years (average age 52.16±12.64 years) with an initially restored sinus rhythm (pharmacological or electric cardioversion). To prevent relapse of AF one of the antiarrhythmic drugs (amiodarone, propafenone or allapinin) was recommended to patients. In order to identify the association of rs2200733 polymorphism in ATFB5 gene with AF the study included 69 patients who were initially diagnosed with paroxysmal (n=20) and persistent AF (n=49). The control group (n=30) consisted of individuals of Uzbek nationality without AF in age from 30 years to 77 years. Genotyping of samples for the allelic carriage of rs2200733 polymorphism was performed by PCR-RFLP. The results are presented as M ± SD.

Results. It was shown that a persistent form of AF is prognostically unfavorable for AF progression. Moreover, in patients with AF progression the initial body mass index was significantly higher and a higher risk of developing heart failure was observed in the dynamics. The results indicate the predominance of the CC genotype and C allele of rs2200733 polymorphism in Uzbek patients with AF. A similar analysis performed in the control group (without AF) also showed a significant prevalence of the C allele and CC genotype. The association of TT genotype with a risk of AF was shown, since AF was more common among TT genotype carriers compared with CT and CC genotypes carriers (90% versus 67%, p<0.001). The limiting effect of TT carriage on the antiarrhythmic efficacy of the reference drug, amiodarone, in patients with AF was also noted.

Conclusion. Thus, our study showed that the TT genotype of rs2200733 polymorphism is a genetic marker of the AF risk in Uzbek population. Carriers of TT genotype of rs2200733 polymorphism also have the most unfavorable prognosis for AF progression. Genotyping of the rs2200733 polymorphism in Uzbek patients with AF will allow differentially prescribing antiarrhythmic drugs and timely conduct procedure for radical elimination of arrhythmogenic substrate using radiofrequency ablation.

Keywords: atrial fibrillation, atrial fibrillation progression, rs2200733 polymorphism, antiarrhythmic drugs

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ **GUZAL-ABDULLAEVA@BK.RU**

For quotation: Ravshanbek D. Kurbanov, Guzal' Zh. Abdullaeva, Tohir Z. Ganiev, Alisher A. Abdullaev, Nodir U. Zakirov. Association of rs2200733 polymorphism with antiarrhythmic therapy and progression of atrial fibrillation in the Uzbek population. Eurasian heart journal. 2020;(4): 30-37 (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-30-37

Received: 11.05.2020 | **Revision Received:** 28.05.2020 | **Accepted:** 02.11.2020

© Ravshanbek D. Kurbanov, Guzal' Zh. Abdullaeva, Tohir Z. Ganiev, Alisher A. Abdullaev, Nodir U. Zakirov

Фибрилляция предсердий (ФП) – один из самых распространенных видов аритмий, от которой во всем мире страдает, согласно данным за 2020 год, свыше 33 млн. человек [1]. ФП является основным предиктором заболеваемости и смертности. Это связано со значительным повышением риска инсульта и инфаркта [2], 24,4% риска развития деменции [3] и увеличением риска развития сердечной недостаточности [4, 5]. Для снижения частоты возникновения ФП и снижения риска осложнений от ФП на протяжении последних десятилетий активно разрабатывались немедикаментозные методы лечения [6]. В частности, катетерную аблацию обычно проводят больным с пароксизмальной ФП, которая резистентна по крайней мере к одному антиаритмическому препарату [7]. Однако, число рецидивов ФП после этой процедуры при длительном наблюдении достигает до 40-45%. По этим причинам медикаментозная терапия ФП остается основным методом лечения, при всех ее формах. Среди факторов, повышающих риск развития ФП, отмечают возраст, гипертонию, кардиомиопатию, клапанные патологии, а также генетическую предрасположенность. По данным литературы, существует семейная форма ФП, указывающая на значимость генетических факторов в развитии ФП. Так, были идентифицированы мутации различных генов, связанных с ионными каналами, но, необходимо отметить, что подобного рода находки встречаются крайне редко [8]. Однако, в большинстве случаев ФП, обнаруженная в общей популяции, связана со множеством факторов, в том числе с генетическими факторами [9,10]. В последние годы исследования полногеномных ассоциаций (GWAS-genome wide association studies) выявили общие генетические варианты, связанные с более высоким риском ФП [11]. Немаловажное значение имеют расовые и этнические различия в распространенности ФП в общей популяции, отмеченные в ряде работ. В различных этнических группах наиболее сильная и независимая взаимосвязь с развитием ФП, была обнаружена в локусе 4q25, где расположены гены ATFB5 и PITX2 [11-18]. При этом, механизм влияния локуса 4q25 на риск развития ФП в настоящее время неизвестен. Основная принятая гипотеза указывает на непосредственную близость гена ATFB5 к гену PITX2, который вовлечен в асимметричное развитие сердца в течение эмбриогенеза, а также является геном, участвующим в развитиии предсердных аритмий. Анализ литературных данных показал, что наиболее неблагоприятным в отношении развития ФП являлся носительство генотипа TT rs2200733 полиморфизма гена ATFB5. При носительстве CC генотипа (дикий тип) вероятность выявления ФП наименьшая, а при носительстве CT генотипа имеется промежуточный риск развития ФП [11,13,18,19].

Существуют работы, в которых доказано влияние некоторых антиаритмических препаратов на хронизацию (прогрессирование) ФП. В последнее время широко обсуждается вопрос о роли генетических факторов в формировании и стабилизации различных наджелудочковых тахикардий (НЖТ), и в частности ФП у больных имеющих органическую патологию сердечно-сосудистой системы и без нее.

Как отмечено, генетические факторы не только играют интегральную роль в развитии ФП, но и оказывают влияние на ответ при фармакотерапии. В связи с тем, что антиаритмические препараты (ААП) IC и III классов являются краеугольным камнем эффективной медикаментозной терапии при купировании и профилактике рецидивов ФП [20-22], изучение фармакогенетических аспектов их эффективности чрезвычайно актуально.

Что касается исследований, изучающих фармакогенетику ААП IC и III классов, а именно аллапинина, пропафенона и амиодарона, то они единичны. В связи с чем целью нашей работы, явилось изучение антиаритмической эффективности аллапинина, пропафенона и амиодарона в профилактике прогрессирования ФП с учетом rs2200733 полиморфизма в гене ATFB5 у пациентов узбекской национальности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью сравнительной оценки эффективности ААП в профилактике прогрессирования ФП в анализ было включено 163 пациента (54(33,1%) - с персистирующей формой ФП и 109 (66,9%) с пароксизмальной формой ФП) в возрасте 31-77 лет (средний возраст 52,16±12,64 года) с исходно восстановленным синусо-

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика больных ФП (M±SD)
Table1. Initial clinical and anamnestic characteristics of patients with AF (M±SD)

Параметры	Общая	1 группа	2 группа	p
N	163	129 (79,1%)	34 (20,9%)	
Возраст (лет)	52,2±12,6	51,9 ± 13,1	54,9 ± 9,7	0,214
Женщины	42 (25,7%)	34 (26,3%)	8 (23,5%)	0,845
Индекс массы тела (кг/м^2)	28,6 ± 4,2	27,9 ±3,5	29,8 ±4,3	0,003
Вес	84,1±11,1	82,8±10,8	85,9±11,6	0,108
Рост	171,8±8,1	172,3±7,7	170±7,1	0,083
Формы ФП:				
Впервые выявленная	16 (9,8%)	15 (11,6%)	1 (2,9%)	0,234
Пароксизмальная ФП	109 (66,9%)	99 (76,7%)	10 (29,4%)	0,0001
Персистирующая ФП в анамнезе (ФП ≥7 дней)	54 (33,1%)	28(21,7%)	26 (76,4%)	0,0001
Артериальная гипертензия	104 (63,8%)	80 (62,0%)	24 (70,5%)	0,520
ИБС	116 (71,1%)	94 (72,8%)	22 (64,7%)	0,470
Сахарный диабет	14 (8,6%)	12 (9,3%)	2 (5,8%)	0,772
ХСН (I-III класс)	60 (36,8%)	37 (28,6%)	23 (67,6%)	0,0001
ХОБЛ	36 (22,66%)	27 (20,9%)	9 (26,5%)	0,645
Ожирение	56 (34,3%)	42 (32,5%)	14 (41,1%)	0,460
Изолированная ФП	13 (7,98%)	12 (92,3%)	1(7,7%)	

Примечание: p – достоверность различий между показателями 1 группы и 2 группы.
Note: p – differences between values of 1 Group and 2 Group

вым ритмом (фармакологическая либо электрическая кардиоверсия), которым с целью профилактики рецидивов ФП был рекомендован прием одного из ААП - амиодарон, пропафенон или аллапинин. Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов ФП представлена в таблице 1.

С целью выявления ассоциации rs2200733 полиморфизма с ФП в исследование было включено 69 пациентов узбекской национальности, у которых исходно была диагностирована пароксизмальная (n=20) и персистирующая форма ФП (n=49). На момент включения в исследование у всех пациентов с рецидивирующей ФП был восстановлен синусовый ритм. Средний возраст пациентов к началу исследования составил 60,1±11,6 года. Контрольную группу (n=30) составили лица узбекской национальности в возрасте от 30 лет до 77 лет. Наличие ФП у них было исключено на основании анамнеза, отсутствия симптомов ФП при физическом обследовании и при нормальной электрокардиограмме (ЭКГ) в период наблюдения. Диагноз изолированная или идиопатическая ФП верифицировался у пациентов моложе 60 лет без клинических или эхокардиографических данных о наличии сердечно-сосудистых заболеваний и при исключении патологии легких и/или щитовидной железы [23]. Случаи перехода пароксизмальной или персистирующей ФП в постоянную форму рассматривали в качестве прогрессирования ФП.

Генетический профиль с включением генеалогического анамнеза заполнялся для каждого пациента. С помощью регистрационных карт отбирали пациентов с аритмией, принадлежавших к узбекской национальности в трёх поколениях с определением семейной отягощенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). ФП классифицировалась как пароксизмальная, персистирующая и постоянная форма в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC по ФП [2]. Диагноз ФП был основан на результатах ЭКГ и/или данных ЭКГ Холтера по стандартным диагностическим критериям [23].

Критериями исключения при исходном обследовании являлись: пациенты с нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией напряжения ФК III-IV, ХСН III-IV классы по NYHA, с перенесенными операциями на сердце, ревматическими клапанными дефектами, с искусственным водителем ритма, QT>480 мс, с документированными признаками синдрома слабости синусового узла (СССУ), предшествовавшими эпизодами стойкой желудочковой аритмии, синдромом WPW, синдромом Бругады, с артериальной гипотонией (систолическое АД ниже 95 ммрт.ст.), брадикардией (ЧСС менее 60 уд/мин), с размерами левого предсердия (ЛП) более 45 мм, с выраженной дисфункцией печени и почек, тяжелой легочной недостаточностью, атрио-вентрикулярной блокадой (АВ-блокадой) II-III степени, с тромбом ЛП, подтвержденной дисфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом в стадии декомпенсации.

Генотипирование мононуклеотидного rs2200733 полиморфизма в гене ATFB5

Генотипирование образцов на носительство аллельных вариантов rs2200733 полиморфизма в гене ATFB5 проводили методом полимерзно-цепной реакции (ПЦР)-ПДРФ. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) производили из цельной крови с помощью набора «DiatomTM DNA Prep 200: Isogene» согласно стандартному протоколу фирмы производителя. Для проведения ПЦР амплификации использовали набор «GenPak PCR Core: Isogene RUS». Протокол нанесения был следующим: dNTP mix 0,5 мМ - 5 мкл, 10xbuffer – 5 мкл, H2O-30мкл, праймера F -1,25 мкл, R-1.25 мкл., TaqДНК Polymerase 1ед/мкл – 1 мкл., ДНК 50 нг – 2 мкл. Использовалась следующая последовательность праймеров: F-5′ TATTCACAGGCTTCCCTCTA-3′ R-5′AATGCTGTGGGAACATAAAC-3. Для проведения ПЦР использовали амплификатор GeneAmp® 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems, США). Для определения аллелей и генотипов полиморфных маркеров использовали расщепление ампликонов рестриктазой Kzo9I при 37ºC-16ч. Конечные продукты фракционировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле (UltraPure Agarose Invitrogen) с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией под ультрафиолетовым светом. Ген ATFB5 локализован в локусе 4q25. В результате амплификации фрагмент, состоявший из 178bp, соответствовал мутантному TT-генотипу. Фрагменты из 109bp и 69bp соответствовали CC-генотипу. Наличие трех фрагментов 178bp, 109bp, 69bp оценивалось как гетерозиготное состояние CT (рис. 1).

Рисунок 1. Результаты электрофореза после рестрикции на rs2200733 полиморфизм
Figure.1. Results of electrophoresis after restriction on rs2200733polymorphism

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс). Определяли выборочное среднее (M) и выборочное стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей rs2200733 полиморфизма проводили с использованием метода χ^2. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения p<0,05. Результаты представлены как M±SD.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ сравнительной эффективности ААП в профилактике прогрессирования ФП

По результатам повторного обследования (через 18 месяцев) все пациенты были разделены на две группы: 129 (79,1%) пациентов, у которых не было выявлено прогрессирование ФП (1 группа) и 34 (20,9%) пациентов с прогрессированием ФП (2 группа). Среди больных с изолированной формой ФП прогрессирование в течение 1 года наблюдалось у 7,7 % больных. Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ представлена в таблице 1, из которой видно, что исходно 109 пациентов (66,9%) имели пароксизмальную ФП и 54 (33,1%) персистирующую форму ФП. У 13 (6,4%) пациентов была диагностирована изолированная форма ФП. Эти больные были моложе 60 лет, не имели органического поражения сердца, легких, щитовидной железы и других заболеваний. Как показано в таблице 1, пациенты 1 группы не отличались по полу, возрасту, росту, весу от пациентов 2 группы. Следует отметить, что исходно у пациентов 2 группы индекс массы тела (ИМТ) был достоверно выше, чем у пациентов 1 группы: 29,8±4,3 кг/м^2 против 27,9±3,5 кг/м^2 (p=0,003). Как и предпо-

лагалось, частота персистирующей формы ФП была достоверно выше во 2 группе пациентов в сравнении с 1 группой (76,4% против 21,7%, p=0,0001). Напротив, частота пароксизмальной формы ФП была выше в 1 группе пациентов, чем во 2 группе (76,7% против 29,4%, p=0,0001). Прогрессирование ФП, осложнялось развитием ХСН, в частности через 18 месяцев наблюдения количество пациентов с ХСН в 1 группе составило 28,6%, тогда, как во 2 группе – 67,6% (p=0,0001).

Анализ распределения пациентов с ФП по приему ААП показал, что большинство пациентов принимали амиодарон – 77 (47,2%) пациентов, 65(39,8%) – принимали пропафенон и 21 (12,9%) пациент принимали аллапинин. При этом среди 163 пациентов профилактический прием амиодарона, пропафенона и аллапинина способствовал сохранению синусового ритма у 39,3%, 29,4% и 10,4% пациентов через 18 месяцев наблюдения соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных с ФП по приему ААП
Table 2. Distribution of patients with AF by taking AAD

Препараты	1 группа n=129	2 группа n=34	Общая n=163
Амиодарон	64 (49,6%)	13(38,2%)	77 (47,2%)
Пропафенон	48(37,2%)	17(50%)	65 (39,9%)
Аллапинин	17(13,2%)	4(11,8%)	21 (12,9)

Анализ взаимосвязи rs2200733 полиморфизма с развитием и прогрессированием ФП у лиц узбекской популяции.

Вторым этапом исследования был проведен анализ по изучению ассоциации rs2200733 полиморфизма с ФП у лиц узбекской национальности.

На основании генотипирования 69 пациентов с ФП было получено следующее распределение генотипов rs2200733 полиморфизма: CC-генотип был выявлен у 35 больных (50,72%), CT-генотип у 25 (36,23%), TT-генотип у 9 (13,05%), p<0,001, χ^2=22,435. При этом C-аллель выявлен в 95 (68,8%) случаях, T-аллель в 43 (31,2%) случаях (p<0,001, χ^2=37,696). Таким образом, выявлено значительное превалирование C-аллеля rs2200733 полиморфизма у пациентов ФП узбекской национальности.

Полученные результаты указывают на преобладание CC-генотипа и C-аллеля rs2200733 полиморфизма у пациентов-узбеков, страдающих ФП.

Аналогичный анализ проведен в группе лиц контроля, где получена схожая картина распределения генотипов и аллелей rs2200733 полиморфизма. По генотипам распределение было следующим: CC-генотип был верифицирован у 17 лиц (56,7%), CT-генотип у 12 (40%), TT-генотип у 1 (3,3%), p<0,001, χ^2=20,100. При этом C-аллель выявлен в 46 (76,7%) случаев, T-аллель в 14 (23,3%) случаев (p<0,001, χ^2=32,033).

Полученные результаты по контрольным лицам демонстрируют также значительное превалирование C-аллеля и CC-генотипа rs2200733 полиморфизма. Распространенность генотипов и аллелей rs2200733 полиморфизма среди пациентов ФП и лиц контроля показана на рисунке 2 а и 2 б.

Следует отметить, что носители генотипа TT чаще встречались среди пациентов ФП по сравнению с контрольной группой в 4 раза (13,1% против 3,3%, соответствен но, p<0,05, χ^2=5,100 (рис. 3).

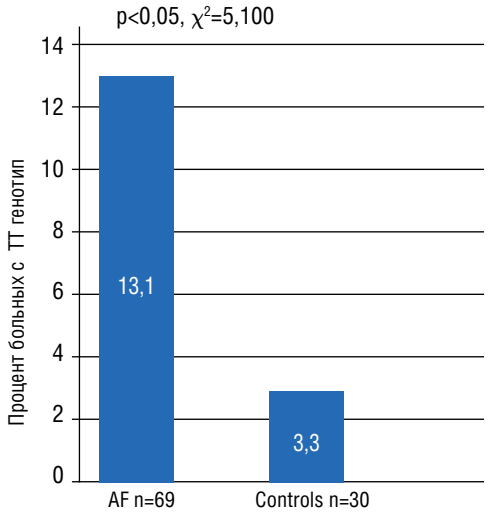
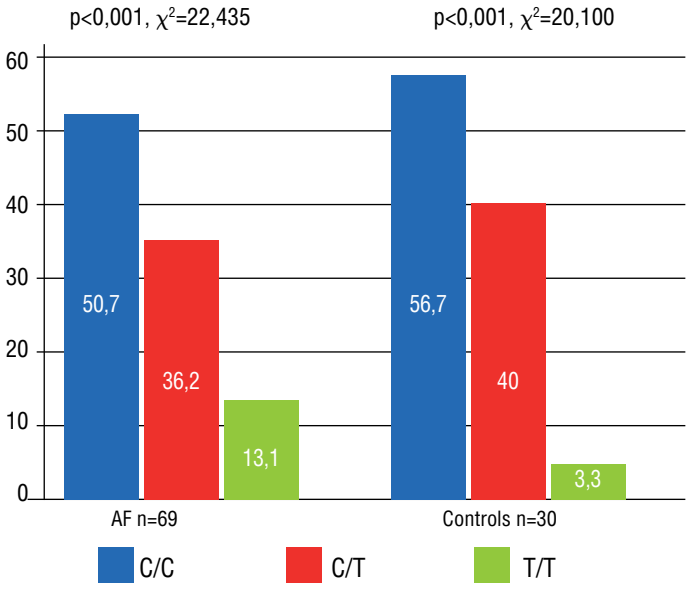


Рисунок 3. Распространенность генотипа TT rs2200733 полиморфизма среди пациентов ФП и в группе контроля
Figure 3. Prevalence of TT genotype rs2200733 polymorphism among AF patients and in the control group



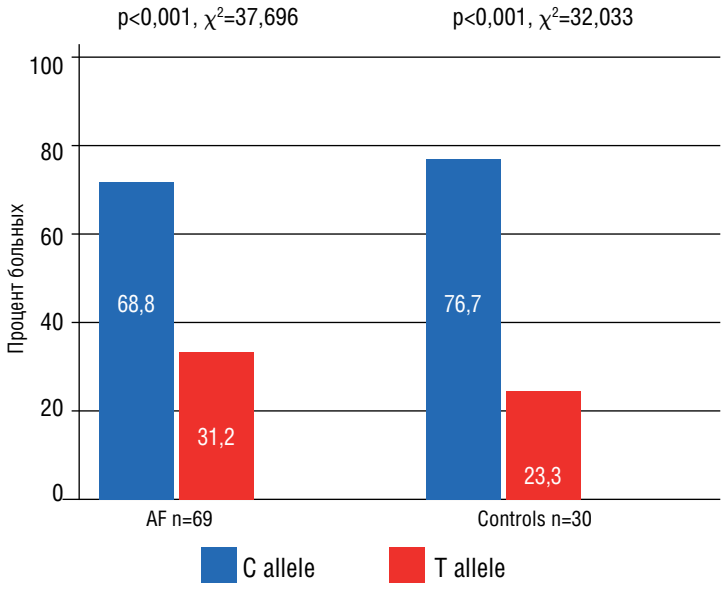


Рисунок 2 (а, б). Распределение генотипов и аллелей rs2200733 полиморфизма среди пациентов ФП и в группе контроля
Figure 2 (a, b). Distribution of genotypes and alleles of rs2200733 polymorphism among AF patients and in the control group

Анализ встречаемости ФП в группах с различным носительством того или иного генотипа rs2200733 полиморфизма показал, что ФП чаще встречается среди носителей ТТ генотипа по сравнению с носителями СС генотипа (90% против 67%, p <0,001, χ^2=18,2) и СТ генотипа (90% против 68%, p <0,05, χ^2= 7,9) соответственно (рис. 4 а). Ассоциация между выявлением ФП и носительством повреждающего генотипа ТТ подтвердилась даже после объединения носителей генотипов СТ + СС (90% против 67%, p <0,001, χ^2=55,6), (рис. 4 б).

Таблица 4. Анализ частоты встречаемости генотипов rs2200733 полиморфизма среди пациентов с и без прогрессирования ФП
Table 4. Analysis of the frequency of occurrence of rs2200733 polymorphism genotypes among patients with and without progression of AF

		Прогресирование ФП		P
		нет	да	
Больные с ФП (n)	69	21	48	
Генотип n (%)	CC	12 (57,1%)	23 (47,9%)	0,900
	CT	7 (33,3%)	18 (37,5%)	0,953
	TT	2 (9,6%)	7 (14,6%)	0,853

Анализ частоты прогрессирования ФП и частоты встречаемости генотипов rs2200733 полиморфизма среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП показал, что персистирующая форма ФП ассоциировалась с более высоким риском прогрессирования по сравнению с пароксизмальной формой ФП (87,8% против 25%, p <0,0001, χ^2=26,419). Различий по частоте встречаемости того или иного генотипа rs2200733 полиморфизма среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП не было выявлено (табл. 3). Также не было найдено различий по частоте встречаемости того или иного генотипа rs2200733 полиморфизма среди пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ФП (табл. 4).

Анализ сравнительной эффективности антиаритмических препаратов в профилактике прогрессирования ФП с учетом rs2200733 полиморфизма.

Из 69 пациентов с разными генотипами rs2200733 полиморфизма, всего 65 пациентов принимали ААП. Больше половины пациентов 42(64,6%) принимали амиодарон, 12 (18,5%) пациентов принимали пропафенон и 11 (16,9%) – аллапинин. В течение 1 года профилактический прием амиодарона, пропафенона и аллапинина способствовал сохранению синусового ритма у 26,2%, 33,3% и 18,2% пациентов соответственно.

Таблица 5. Анализ влияния ААП на прогрессирование ФП
Table 5. Analysis of the effect of AAD on the progression of AF

Препарат	Прогрессирование ФП		Всего, n=65
	Нет, n=17	Есть, n=48	
амиодарон	11 (26,2%)	31 (73,8%)	42 (64,6%)
пропафенон	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (18,5%)
аллапинин	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11 (16,9%)

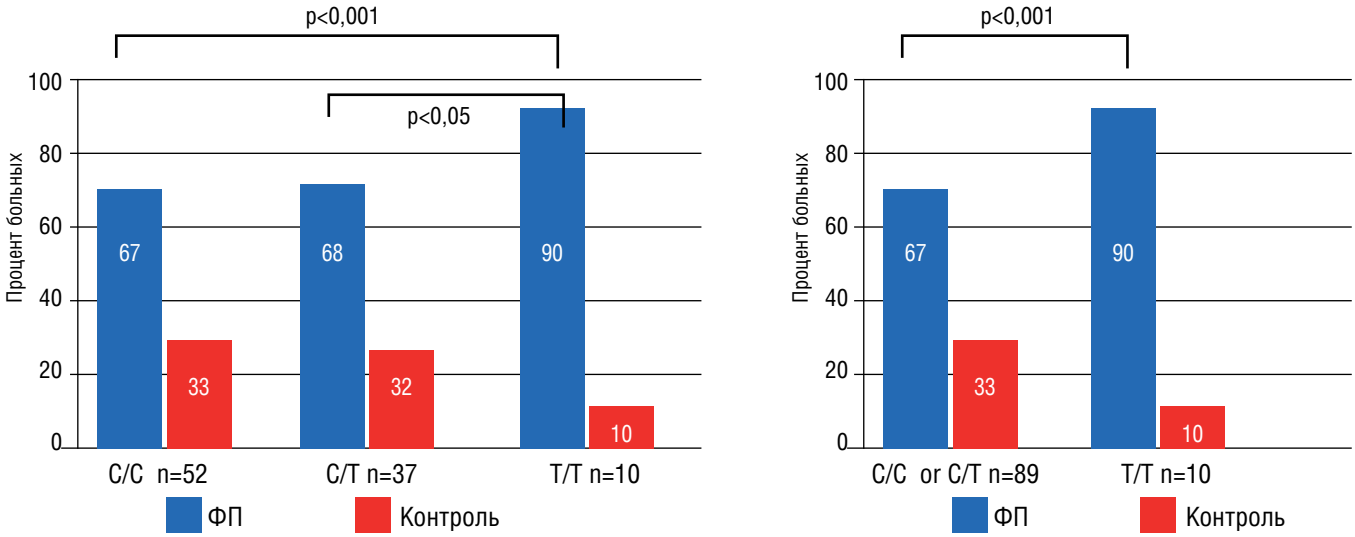


Рисунок 4 (а, б). Распространенность ФП среди носителей различных генотипов rs2200733 полиморфизма
Figure 4 (a, b). The prevalence of AF among carriers of various genotypes of rs2200733 polymorphism

Таблица 3. Анализ частоты прогрессирования ФП и частоты встречаемости генотипов rs2200733 полиморфизма среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП
Table 3. Analysis of the frequency of progression of AF and the frequency of occurrency of rs2200733 polymorphism genotypes among patients with paroxysmal and persistent AF

		Форма ФП, n=69	
		Пароксизмальная, n=20	Персистирующая, n=49
		Количество пациентов	Количество пациентов
Прогрессирование ФП	Нет, n=21	15 (75%)	6 (12,2%)
	Есть, n=48	5 (25%)	43 (87,8%)
CC+CT генотип		17 (85%)	43 (87,8%)
TT генотип		3 (15%)	6 (12,2%)

Следующим этапом, проводился анализ сравнительной эффективности ААП в профилактике прогрессирования ФП с учетом rs2200733 полиморфизма у 65 больных ФП (таблица 6).

Сравнительный анализ влияния ААП на хронизацию ФП с учетом rs2200733 полиморфизма показал, что в группе прогрессирования ФП пациенты с носительством TT генотипа в 2,5 раза чаще принимали эталонный ААП - амиодарон по сравнению с больными без прогрессирования ФП (22,6% против 9%, p>0,05). Эти результаты позволили сделать вывод о том, что наиболее неблагоприятным прогнозом по прогрессированию ФП обладают носители TT генотипа rs2200733 полиморфизма. Следовательно, этим пациентам необходимо рекомендовать процедуру по радикальному устранению аритмогенного субстрата с помощью радиочастотной аблации (РЧА) либо избрать стратегию контроля ЧСС.

Таким образом, дифференцированное назначение ААП с учетом rs2200733 полиморфизма при рецидивирующих формах ФП, позволит избежать неэффективной антиаритмической терапии амиодароном.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно эпидемиологическим исследованиям у большинства пациентов ФП неуклонно прогрессирует, начиная с развития пароксизмальной формы с переходом в персистирующую, а затем и в постоянную форму на фоне эволюции основного заболевания [24]. В нашем исследовании также персистирующая форма ФП чаще переходила в постоянную, что сопровождалось достоверным увеличением риска развития ХСН. Своевременное выявление лиц, предрасположенных к хронизации ФП позволяет проводить адекватное дифференцированное (персонализированное) лечение. В связи с этим выявление специфического полиморфизма отдельных генов, связанных с развитием и прогрессированием ФП поможет решить многие вопросы диагностики, лечения и профилактики нарушений ритма сердца, в частности ФП.

В представленной работе впервые была изучена роль rs2200733 полиморфизма в развитиии и прогрессировании ФП у лиц узбекской популяции. Как среди пациентов с ФП, так и среди пациентов без ФП было продемонстрировано значительное превалирование C-аллеля и CC-генотипа rs2200733 полиморфизма. Тем не менее, было показано, что ФП чаще встречалась среди носителей TT генотипа по сравнению с носителями CT и CC генотипов (90% против 67%, p<0,001), демонстрирующее ассоциацию TT генотипа rs2200733 полиморфизма с риском развития ФП. Полученные нами данные созвучны с литературными источниками [11-18].

Что касается роли изученного rs2200733 полиморфизма в хронизации ФП, то полученные нами данные не достоверны. Тем не менее, следует отметить, что в группе прогрессирования ФП пациенты с носительством TT генотипа в 2,5 раза чаще принимали эталонный ААП – амиодарон по сравнению с больными без прогрессирования ФП (22,6% против 9%, p>0,05). На основании этого факта мы можем косвенно судить, что наиболее неблагоприятным прогнозом по хронизации ФП обладают носители TT генотипа rs2200733 полиморфизма и этим пациентам в большей степени рекомендована процедура по радикальному устранению аритмогенного субстрата с помощью РЧА или стратегия контроля ЧСС. Такая тактика также поможет устранить побочные токсические эффекты амиодарона при отсутствии его антиаритмического эффекта. Так, например, в исследовании, проведенном на Польской популяции, у больных отобранных для проведения РЧА, частота встречаемости редкого варианта rs2200733 полиморфизма гена ATFB5 была выше, чем в группе контроля [15]. Кроме того, в недавно опубликованном метаанализе (n=3322), была выявлена статистически достоверная ассоциация между rs2200733 полиморфизмом и повышенным риском рецидива ФП после РЧА (ОР 1.45; 95% ДИ, 1.15-1.83, p=0.002) [19].

С точки зрения фармакогенетики нами не было найдено достоверных различий по эффективности ААП (амиодарона, пропафенона и аллапинина) с учетом rs2200733 полиморфизма. Тем не менее, учитывая тот факт, что в группе прогрессирования ФП пациенты с носительством TT генотипа в 2,5 раза чаще принимали эталонный ААП – амиодарон по сравнению с больными без прогрессирования ФП (22,6% против 9%, p>0,05), можно судить о некотором лимитирующем эффекте TT носительства rs2200733 полиморфизма на антиаритмическую эффективность амиодарона у пациентов с ФП.

В последнее время широко обсуждается вопрос о роли генетических факторов в формировании и стабилизации различных НЖТ и, в частности, ФП у больных имеющих органическую патологию ССС и без нее. Таким образом, молекулярно-генетические исследования у больных с ФП в будущем возможно станут основой для прогнозирования развития ФП. Кроме того, результаты этих исследований могут стать основой для разработки рекомендаций для раннего отбора пациентов, которым необходимо проведение РЧА [17,20].

Таким образом, разработка и внедрение в практику эффективных схем профилактики прогрессирования ФП и ее грозных последствий в виде тромбоэмболических осложнений, внезапной смерти и недостаточности кровообращения с использованием молекулярно-генетических методов, является востребованным направлением в кардиологии.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные результаты исследования лимитированы малочисленностью выборки пациентов, прогенотипированных на rs2200733 полиморфизм и получавших антиаритмическую терапию. При накоплении фактического материала с последующим анализом данных ожидается получение более достоверных результатов.

ВЫВОДЫ

- Неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования ФП является персистирующая форма ФП. При этом у пациентов с прогрессированием ФП исходно был

Таблица 6. Анализ влияния ААП на прогрессирование ФП с учетом rs2200733 полиморфизма
Table 6. Analysis of the effect of AAD on the progression of AF taking into account the rs2200733 polymorphism

N=65		Прогрессирование ФП						Всего
		нет			есть			
		амиодарон	пропафенон	аллапинин	амиодарон	пропафенон	аллапинин	
Генотипы	CC	5 (45,5%)	4 (100%)	1 (50%)	11 (35,5%)	6 (75%)	6 (66,7%)	33
	CT	5 (45,5%)	0	1 (50%)	13 (41,9%)	2 (25%)	3 (33,3%)	24
	TT	1 (9%)	0	0	7 (22,6%)	0	0	8
Итого		11	4	2	31	8	9	65

значительно выше индекс массы тела и в динамике отмечался более высокий риск развития ХСН.

- Полученные результаты указывают на преобладание CC-генотипа и C-аллеля rs2200733 полиморфизма у пациентов-узбеков, страдающих ФП. Аналогичный анализ, проведенный в группе лиц контроля (без ФП), продемонстрировал также значительное превалирование C-аллеля и CC-генотипа rs2200733 полиморфизма.
- Показана ассоциация TT генотипа rs2200733 полиморфизма с риском развития ФП, поскольку ФП чаще встречалась среди носителей TT генотипа по сравнению с носителями CT и CC генотипов (90% против 67%, p<0,001), что позволяет рассматривать TT генотип rs2200733 полиморфизма как маркер предполагаемого риска развития ФП у лиц узбекской национальности.
- Наиболее неблагоприятным прогнозом по прогрессированию ФП обладают носители TT генотипа rs2200733 полиморфизма, на что указывает лимитирующий эффект TT носительства на антиаритмическую эффективность эталонного препарата – амиодарна у пациентов с ФП. Этим пациентам необходимо рекомендовать процедуру по радикальному устранению аритмогенного субстрата с помощью РЧА, либо избрать стратегию контроля ЧСС.
- Дифференцированное назначение ААП с учетом rs2200733 полиморфизма гена ATFB5 при рецидивирующих формах ФП, позволит избежать неэффективной антиаритмической терапии амиодароном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chung, MK; Eckhardt, LL; Chen, LY; Ahmed, HM; Gopinathannair, R; Joglar, JA; Noseworthy, PA; Pack, QR; Sanders, P; Trulock, KM; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention; Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health (March 2020). «Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association». Circulation. 141 (16): e1-23. doi:10.1161/CIR.0000000000000748*
2. *Best J., Bell R., Haque M., Chandratheva A., Werring D. Pract Neurol 2019;0:1–17. doi:10.1136/practneurol-2018-002089*
3. *Kim D., Yang P.-S., Yu H., Kim T.-H., Jang E., Sung J.-H., Pak H.-N., Lee M.-Y., Lee M.-H., Lip G., and Boyoung JoungEuropean Heart Journal (2019) 0, 1–11. doi:10.1093/eurheartj/ehz386.*
4. *Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C. et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. Stroke. 1997;28:316–321.*
5. *Zafrir B., Lund L., Laroche C., Ruschitzka F., Crespo-Leiro M., Coats A., Anker S., Filippatos G., Seferovic P., Maggioni P.,Martin M., Polonski L., Silva-Cardoso J., andAmir O.; On behalf of the ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. European Heart Journal (2018) 39, 4277–4284.*
6. *Gurol M.E. Nonpharmacological Management of Atrial Fibrillation in Patients at High Intracranial Hemorrhage Risk. Stroke. 2018;49:247–254. doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017081.*
7. *Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.I. et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. Chest. 2004; 125 (2): 377-83.*
8. *Andalib A., Brugada R., Nattel S. Atrial fibrillation: evidence for genetically determined disease. Curr. Opin. Cardiol. 2008;23:176-83.*
9. *Olesen M.S., Holst A.G., Jabbari J. et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. Can. J. Cardiol. 2012; 28: 191-195.*
10. *Shoemaker B.M., Muhammad R., Parvez B. et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm. 2013;10:394-400.*
11. *Roselli C., Rienstra M., Ellinor P. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020. GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. Circulation Research. 2020; 127:21–33.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316575.*
12. *Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadottir A. et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Nature. 2007; 448: 353-357.*
13. *Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M. et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. Nat. Genet. 2012;44:670-675.*
14. *Kääb S., Darbar D., van Noord C. et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. Eur. Heart. J. 2009; 30: 813-819.*
15. *Viviani Anselmi C., Novelli V., Roncarati R. et al. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. Heart. 2008; 94: 1394-1396.*
16. *Kiliszek M., Franaszczyk M., Kozluk E. et al. Association between variants on chromosome 4q25,16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. PLoS One. 2011; 6: e21790.*
17. *Shi L., Li C., Wang C. et al. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. Hum. Genet. 2009; 126: 843-849.*
18. *Lee K.T., Yeh H.Y., Tung C.P. et al. Association of RS2200733 but not RS10033464 on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. Cardiology. 2010; 116: 151-156.*
19. *Ferran A., Alegret J.M., Subirana I. et al. Association Between rs2200733 and rs7193343 Genetic Variants and Atrial Fibrillation in Spanish Population, and Meta-analysis of Previous Studies. Rev. Esp. Cardiol. 2014;67(10):822-829.*
20. *Rattanawong P., Chenbhanich J. et al. A Chromosome 4q25 variant is Associated with Atrial Fibrillation Reccurence After Catheter Ablation: A systematic Review and Meta-analysis. J. Atr. Fibrillation. 2018; 10(6): 1666.*
21. *Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J. Am. Heart. Assoc. 2015;4:e001486.*
22. *Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. Stroke 2013;44:3103–3108.*
23. *Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии/ М.: МЕДпресс информ, 2007.*
24. *Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010; 12: 1360-1420.*
25. *de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;55:725–731.*