

Генетические маркеры фибрилляции предсердий на фоне гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

© Л.Д. Хидирова¹, Д.А. Яхонтов¹, С.А. Зенин², В.Н. Максимов³

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

Для корреспонденции: Людмила Даудовна Хидирова, h_ludmila73@mail.ru

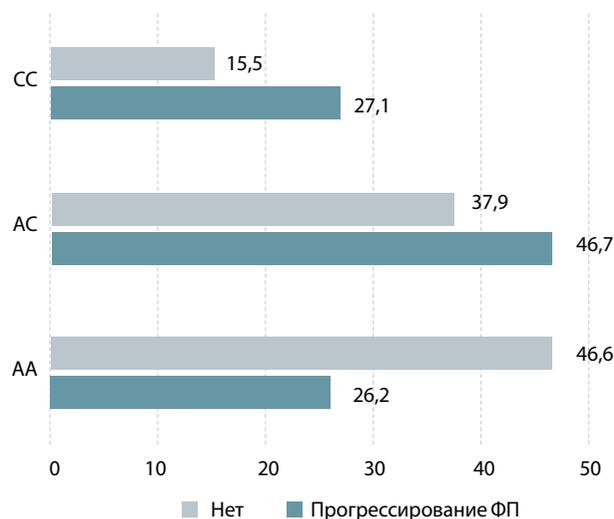
Письмо редактору

Фибрилляция предсердий (ФП), наряду с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» [1, 2]. В последние годы распространенность ФП неуклонно увеличивается, при этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни пациентов, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [3].

Несмотря на то что ФП встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется у больных артериальной гипертонией, не страдающих ишемической болезнью сердца [4]. Фибрилляция предсердий, как причина серьезных сердечно-сосудистых осложнений, требует глубокого понимания патогенетических аспектов и всестороннего изучения проблемы с учетом сопутствующей коморбидной патологии для выявления предикторов развития и прогрессирования.

Наследственные факторы в развитии ФП и гипертонической болезни могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа.

Целью исследования было изучить генетические детерминанты у больных с прогрессированием ФП на фоне гипертонической болезни в сочетании с различной экстракардиальной коморбидной патологией.



Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена *CSK* у пациентов с рецидивом ФП и без него ($p = 0,023$)

В проспективное когортное исследование включены 167 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и гипертонической болезнью III стадии без ишемической болезни сердца. Средний возраст исследуемых пациентов составил $53,3 \pm 7,1$ года. Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Тестирование полиморфизма rs1378942 в гене *CSK*, полиморфизма rs220073, полиморфизма -174G/C (rs1800795) гена *IL6* выполнялось с помощью полимеразно-цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, различие



считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности считалась равной 80%.

Показаны ассоциации полиморфизмов rs1378942 гена *CSK*, rs1800795 гена *IL6* и rs220073 с прогрессированием фибрилляции предсердий на фоне сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, хронической обструктивной болезни легких, гипотиреоза, сахарного диабета 2-го типа, абдоминального ожирения. Относительный риск (ОР) прогрессирования ФП у носителей аллеля с в 1,94 раза выше, чем у носителей аллеля а (95% доверительный интервал [ДИ] 1,21–3,09). Носительство генотипа АА является протективным фактором в отношении прогрессирования ФП (ОР 0,41; 95% ДИ 0,21–0,80; $p = 0,010$) (рисунки).

Обнаружены также ассоциации полиморфизмов rs1378942 и rs1800795 с прогрессированием фибрилляции предсердий на фоне отдельных сопутствующих заболеваний. Кроме того, выявлены ассоциации rs1378942 с уровнями глюкозы, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, скорости клубочковой фильтрации, креатинина, систолического и диастолического артериального давления, толщиной стенки левого предсердия; rs220073 с уровнями триглицеридов, индекса атерогенности, креатинина, фибриногена, с переходом пароксизмальной формы в персистирующую; rs1800795 с уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности, креатинина, диастолического артериального давления, галектина-3.

Вторичная форма фибрилляции предсердий развивается под влиянием факторов как внешней среды, так и наследственной природы. Сложность этиопатогенеза заболевания ставит перед исследователями крайне непростую задачу по поиску факторов, играющих ведущую роль в развитии патологического процесса. В настоящее время проведены ассоциативные исследования фибрилляции предсердий с полиморфизмами более 260 генов, выполнены полногеномные ассоциативные исследования. Воспроизводимость результатов зависит от целого ряда факторов: возраста и пола пациентов, сопутствующих заболеваний, этнической принадлежности, пенетрантности, экспрессивности, плейотропности, различных эпигенетических влияний.

Несмотря на ограничения выборки, наше исследование добавляет к уже имеющимся данным материал, который вносит вклад в прогностическую оценку развития и прогрессирования фибрилляции предсердий. Дальнейшие исследования позволят разработать персонализированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фи-

брилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Более крупные исследования, с привлечением других учреждений и увеличением выборки пациентов представят возможность прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий с определением дополнительных молекулярных критериев оценки эффективности патогенетической терапии и возможностей таргетного лечения.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID ID

В.Н. Максимов, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Список литературы / References

1. Katritsis D.G., Boriani G., Cosio F.G., Hindricks G., Jais P, Josephson M.E., Keegan R., Kim Y.H., Knight B.P., Kuck K.H., Lane D.A., Lip G.Y.H., Malmborg H., Oral H., Pappone C., Themistoclakis S., Wood K.A., Blomström-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Eur Heart J.* 2018;39(16):1442-1445. PMID: 27856499 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw455>
2. Turazza F.M., Franzosi M.G. Is anticoagulation therapy underused in elderly patients with atrial fibrillation? *Drugs Aging.* 1997;10(3):174-8. PMID: 9108891 <https://doi.org/10.2165/00002512-199710030-00002>
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7):7-86. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86> [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis A.S, Oldgren J, Popescu B.A., Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(7):7-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>]
4. Долгина С.И., Гарькина С.В., Хохлунов С.М., Лебедев Д.С. Моделирование прогноза пациентов после интервенционного лечения фибрилляции предсердий с учетом возможных предикторов рецидива аритмии. *Трансляционная медицина.* 2016;3(2):17-22. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-2-17-22> [Dolginina S.I., Garkina S.V., Khokhluinov S.M., Lebedev D.S. Modelling of patient prognosis after interventional treatment of atrial fibrillation considering possible predictors of arrhythmia recurrence. *Translational Medicine.* 2016;3(2):17-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-2-17-22>]

Genetic markers of atrial fibrillation in patients with hypertension in combination with non-cardiac diseases

Lyudmila D. Hidirova¹, Davyd A. Yakhontov¹, Sergey A. Zenin², Vladimir N. Maximov³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – a branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Lyudmila D. Hidirova, h_ludmila73@mail.ru

Letter to the editor:

The world medical community has categorised atrial fibrillation (AF) as one of the three cardiovascular ‘epidemics of the 21st century’, along with chronic heart failure and diabetes mellitus [1]. In recent years, the prevalence of AF has increasing steadily. However, the exact cause for the increase in the incidence of AF cannot be explained only by the increase in life expectancy, prevalence of cardiac valve disease or prevalence of myocardial infarction [2].

Although AF occurs in individuals with various manifestations of coronary heart disease, it is increasingly being diagnosed in patients with arterial hypertension without coronary heart disease [3]. AF causes serious cardiovascular complications; thus, a deep understanding of its pathogenetic aspects and a comprehensive study that considers comorbid pathologies for identifying the predictors of the development and progression of AF are required [4].

Hereditary factors can play a significant role in the development of AF and hypertension; consequently, the worldwide practice of scientific research in basic medicine pays significant attention to the molecular genetics methods of analysis.

This study aimed to evaluate the genetic determinants in patients with hypertension with AF progression accompanied by various extra-cardiac comorbid pathologies.

This prospective cohort study included 167 patients with a paroxysmal and persistent form of AF and stage III hypertensive disease without coronary heart disease. The average age of the patients was 53.3 ± 7.1 years. DNA isolation from blood leucocytes was performed using phenol–chloroform extraction. The rs1378942 polymorphism of the CSK gene, the rs220073 polymorphism and the -174G/C polymorphism (rs1800795) of the IL6 gene were assessed using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism. The statistical hypotheses were considered significant at a critical level of $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant at $p < 0.05$. The lower limit of evidentiary power was equal to 80%.

This study reported associations between the rs1378942 polymorphism of the CSK gene, the rs1800795 polymorphism of the IL6 gene and the rs220073 polymorphism and the progression of AF in combination with the following associated diseases: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. The relative risk of the progression of AF in carriers of the allele C was 1.94 times higher than that in carriers of the allele A [95% confidence interval (CI), 1.21–3.09]. Carriage of the AA genotype was conditionally protective against the progression of AF (relative risk, 0.41; 95% CI, 0.21–0.80; $p = 0.010$).

Associations of the rs1378942 and rs1800795 polymorphisms with the risk of recurrence of AF in combination with certain diseases were also found. In addition, associations were identified between rs1378942 and glomerular filtration rate, systolic and diastolic blood pressure, left atrial wall thickness and glucose, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglyceride and creatinine levels; between rs220073 and levels of triglycerides, atherogenic index, creatinine, fibrinogen and the number of months before the development of relapse and between rs1800795 and HDL cholesterol, creatinine and galectin-3 levels and diastolic blood pressure.

The secondary form of AF as a multi-factorial disease develops under the influence of many factors of both the external environment and hereditary nature. The complexity of the etio-pathogenesis of the disease makes it extremely difficult for researchers to identify the factors that play a leading role in the development of the pathological process. Currently, associative studies of AF with polymorphisms of >260 genes have been conducted, and genome-wide associative studies have been performed as well. The reproducibility of the results depends on several factors: age, sex, comorbidities, ethnicity, penetrance, expressiveness, pleiotropy, various epigenetic influences and many more.

Despite the limitations of the sample, our study adds to the data material already available that can serve in the prognostic assessment of the development and progression of AF. Further studies will allow the development of a personalised algorithm for predicting the progression of AF in hypertension combined with extra-cardiac diseases. In this regard, further larger studies are necessary that involve other institutions and a larger sample of patients, which will make it possible to predict the progression of AF with the definition of additional molecular criteria for evaluating the effectiveness of pathogenetic therapy and the possibilities of targeted treatment.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

ORCID ID V.N. Maximov, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Copyright: © 2019 Hidirova et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

How to cite: Hidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A., Maximov V.N. Genetic markers of atrial fibrillation in patients with hypertension in combination with non-cardiac diseases. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(1):83-85. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-83-85>