



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика синдрома Марфана в практике Федерального хирургического центра

Опыт практического использования ДНК-диагностики при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Первое российское исследование ассоциации полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* с развитием изолированной ФП

Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии

Синдром Нунан, вызванный мутацией *p. s257l* в гене *raf1*: клиническое наблюдение и обзор литературы

Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка

Диагностический поиск при заболевании, манифестировавшем под маской ОКС в эру генетических исследований

В ФОКУСЕ:

Кардиогенетика

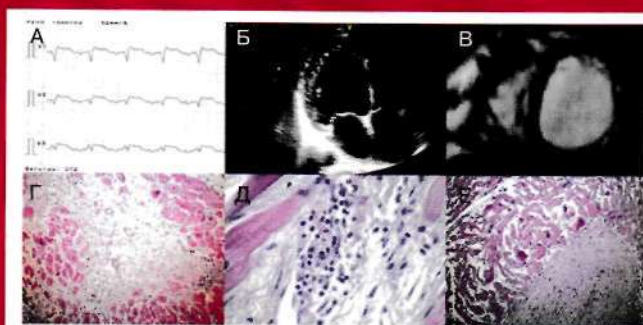


Рис. 1. Инфаркт (некроз) миокарда у больного №139 лет с некомпактным миокардом и верифицированным миокардитом.

Примечание: а — ЭКГ во время развития интенсивного ангинозного приступа (острая фаза ИМ); признаки некомпактного миокарда левого желудочка на эхокардиограмме (б) и МР-томограмме (в); г-д — микропрепараты левого желудочка эксплантированного сердца, большое увеличение, окраска гематоксилином-эозином: крупноочаговый кардиосклероз (г), лимфогистиоцитарная инфильтрация в интрестиции, более 14 клеток (д); склероз и утолщение эндокарда, рыхлое расположение субэндокардиальных кардиомиоцитов (е). См. на стр. 84.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ		GENETICS IN CARDIOLOGY
Румянцева В. А., Рогожина Ю. А., Букаева А. А., Базаров Д. В., Чарчян Э. Р., Заклязьминская Е. В. Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика синдрома Марфана в практике Федерального хирургического центра	7	Rumyantseva V. A., Rogozhina Yu. A., Bukaeva A. A., Bazarov D. V., Charchyan E. R., Zaklyazminskaya E. V. Regular genetic counseling and DNA-diagnostics of Marfan syndrome in the work of Federal surgery institution
Поляк М. Е., Иванова Е. А., Поляков А. В., Заклязьминская Е. В. Спектр мутаций в гене <i>KCNQ1</i> у российских пациентов с синдромом удлинённого интервала QT	15	Polyak M. E., Ivanova E. A., Polyakov A. V., Zaklyazminskaya E. V. Mutation spectrum of the gene <i>KCNQ1</i> in russian patients with long QT syndrome
Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А., Фролова Ю. В., Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В. Опыт практического использования ДНК-диагностики при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	21	Shestak A. G., Blagova O. V., Lutokhina Yu. A., Frolova Yu. V., Dzemeshkevich S. L., Zaklyazminskaya E. V. A case of dna-diagnostics application for arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy
Шульман В. А., Никулина С. Ю., Аксютин Н. В., Поплавская Е. Е., Назаров Б. В., Максимов В. Н. Первое российское исследование ассоциации полиморфизма <i>rs2200733</i> хромосомы <i>4q25</i> с развитием изолированной фибрилляции предсердий	28	Shulman V. A., Nikulina S. Yu., Aksyutina N. V., Poplavskaya E. E., Nazarov B. V., Maksimov V. N. First Russia-based study of polymorphism <i>rs2200733</i> chromosome <i>4q25</i> association with development of the lone atrial fibrillation
Никулина С. Ю., Марилотцева О. В., Чернова А. А., Третьякова С. С., Никулин Д. А., Максимов В. Н. Роль гена интерлейкина-6 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла	32	Nikulina S. Yu., Marilovtseva O. V., Chernova A. A., Tretyakova S. S., Nikulin D. A., Maksimov V. N. The role of interleukin-6 gene in development of idiopathic sick sinus syndrome
Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М., Шавкунов С. А. Полиморфизм генов интерлейкина-6, интерлейкина-10, супероксиддисмутазы и ангиотензинпревращающего фермента и риск возникновения фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств	37	Rubanenko O. A., Fatenkov O. V., Khokhlunov S. M., Shavkunov S. A. Polymorphism of the interleukin-6, interleukin-10, superoxide dismutase and angiotensin converting enzyme genes, and the risk of atrial fibrillation after cardiosurgery
Эшпулатов А. С., Хошимов Ш. У., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. Влияние комбинированного носительства полиморфизма генов липидтранспортной системы на степень коронарного атеросклероза у больных нестабильной стенокардией	43	Eshpulatov A. S., Hoshimov Sh. U., Shek A. B., Kurbanov R. D. Influence of combined carriage of lipid transporting system genes polymorphisms on the grade of coronary atherosclerosis in unstable angina patients
Муженя Д. В., Тугуз А. Р., Ашканова Т. М., Пшидаток А. Р., Смольков И. В., Шумилов Д. С. Прогностическая роль <i>met235/235thr</i> полиморфизмов гена <i>AGT</i> в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у квалифицированных спортсменов	48	Muzhenya D. V., Tuguz A. R., Ashkanova T. M., Pshidatok A. R., Smolkov I. V., Shumilov D. S. Prognostic significance of <i>met235/235thr</i> polymorphisms of gene <i>agt</i> for development of cardiovascular disorders in professional sportsmen
ОБЩИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ		GENERAL WORKS
Имаева А. Э., Капустина А. В., Смирнов Д. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Деев А. Д., Шальнова С. А., Школьникова М. А., Школьников В. М. Ассоциации между глюкозой и общей и сердечно-сосудистой смертностью среди населения 55 лет и старше	53	Imaeva A. E., Kapustina A. V., Smirnov D. A., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Deev A. D., Shalnova S. A., Shkolnikova M. A., Shkolnikov V. M. Association of glucose with general and cardiovascular mortality among population from 55 years and older

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Рубаненко О. А.^{1,2}, Фатенков О. В.¹, Хохлунов С. М.^{1,2}, Шавкунов С. А.³

Цель. Выявить взаимосвязь полиморфизмов генов интерлейкина-6 (*IL6*, *C174G*), интерлейкина-10 (*IL10*, *C592A*), супероксиддисмутазы (*SOD1*, *G8958A*) и ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*, *Alu Ins/Del*) с послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП) при коронарном шунтировании (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов с ИБС, поступивших для проведения операции КШ. Проводилось генотипирование *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* и *ACE Alu Ins/Del*. В зависимости от возникновения ПОФП больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст 61,0±7,5 лет), 2 группа — с ПОФП (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст 64,7±7,9 лет).

Результаты. Анализ генетических полиморфизмов показал преобладание генотипа *CG IL6 C174G* (57,2%), генотипа *CC IL10 C592A* (62,5%), генотипа *GG SOD1 G8958A* (87,5%), генотипа *I/D ACE Alu Ins/Del* (60,8%) среди больных без аритмии. У пациентов с ПОФП наибольшая распространенность выявлена для генотипа *CG IL6 C174G* (54,2%), генотипа *CA IL10 C592A* (54,2%), генотипа *GG SOD1 G8958A* (79,2%), генотипа *I/D ACE Alu* (58,4%). При проведении многофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ПОФП для аллеля *G IL6 C174G* составило 1,5 (95% ДИ, 0,69-3,44, $p=0,29$), для аллеля *A IL10 C592A* — 2,7 (95% ДИ, 1,2-6,9, $p=0,04$), для аллеля *A SOD1 G8958A* — 2,1 (95% ДИ, 0,7-6,2, $p=0,19$), для аллеля *D* гена *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% ДИ, 0,27-3,1, $p=0,89$).

Заключение. Таким образом, наличие аллеля *A* гена-кандидата *IL10 C592A* может способствовать возникновению фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-37-42>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, полиморфизм, гены, интерлейкины, супероксиддисмутазы, ангиотензинпревращающий фермент.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ³Муниципальное медицинское учреждение Самарской области Медико-санитарная часть №2, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, Хохлунов С. М. — д.м.н., главный врач ГБУЗ СОККД, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии, Шавкунов С. А. — зав. отделом лаборатории генной диагностики инфекционных заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olasya.rubanenko@gmail.com

КШ — коронарное шунтирование, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМТ — индекс массы тела, ф.кл. — функциональный класс, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛКА — левая коронарная артерия, ИК — искусственное кровообращение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, SOD — супероксиддисмутазы, ACE — ангиотензинпревращающий фермент, IL — интерлейкин.

Рукопись получена 12.01.2016

Рецензия получена 05.02.2016

Принята к публикации 12.02.2016

POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-10, SUPEROXIDE DISMUTASE AND ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENES, AND THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIOSURGERY

Rubanenko O. A.^{1,2}, Fatenkov O. V.¹, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Shavkunov S. A.³

Aim. To reveal the relation of gene polymorphisms of interleukin-6 (*IL6*, *C174G*), interleukin-10 (*IL10*, *C592A*), superoxide dismutase (*SOD1*, *G8958A*) and angiotensin converting enzyme (*ACE*, *Alu Ins/Del*) with postsurgery atrial fibrillation (PSAF) after coronary bypass grafting (CBG) in coronary heart disease patients (CHD).

Material and methods. Totally, 80 CHD patients studied, had been admitted for CBG. Genotype assessed for *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* and *ACE Alu Ins/Del*. According to PSAF, patients were selected to 2 groups: 1 group — non-PSAF (56 patients, 78,6% males, mean age 61,0±7,5 years), 2 group — with PSAF (24 patients, 83,3% males, mean age 64,7±7,9 years).

Results. Analysis of genetic polymorphisms showed the prevalence of *CG IL6 C174G* (57,2%) genotype, *CC IL10 C592A* (62,5%), *GG SOD1 G8958A* (87,5%), *I/D ACE Alu Ins/Del* (60,8%) among non-arrhythmic patients. In PSAF most prevalent were genotypes *CG IL6 C174G* (54,2%), *CA IL10 C592A* (54,2%), *GG SOD1 G8958A* (79,2%), *I/D ACE Alu* (58,4%). In multifactor regression analysis, odds ratio for PSAF in allele *G IL6 C174G* was 1,5 (95% CI, 0,69-3,44, $p=0,29$), for

allele *A IL10 C592A* — 2,7 (95% CI, 1,2-6,9, $p=0,04$), for allele *A SOD1 G8958A* — 2,1 (95% CI, 0,7-6,2, $p=0,19$), for allele *D* gene *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% CI, 0,27-3,1, $p=0,89$).

Conclusion. Therefore, presence of allele *A* of candidate gene *IL10 C592A* might force the onset of atrial fibrillation during early postsurgery period in coronary bypass.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-37-42>

Key words: atrial fibrillation, coronary bypass, polymorphism, genes, interleukins, superoxide dismutase, angiotensin converting enzyme.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia; ²Samara Region Clinical Dispensary of Cardiology, Samara; ³Municipal Medical Institution of Samara Region Medical-Sanitary Dept. №2, Samara, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) при операциях коронарного шунтирования (КШ) бывает, как правило, кратковременной, но при этом значительно повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, прогрессирования сердечной недостаточности [1, 2]. Причиной возникновения аритмии может быть воспаление, ишемия и ремоделирование предсердий [3]. Кроме того, некоторые генетические полиморфизмы и внешние факторы могут играть роль в увеличении восприимчивости организма к развитию ФП [4]. Данные литературы свидетельствуют о значимости клинических и генетических параметров в инициировании послеоперационной ФП (ПОФП) [3, 5].

На сегодняшний день рассматривается значимость в возникновении аритмии полиморфизмов генов интерлейкина-6 (*IL-6 C174G, IL10 C592A, IL-1 β C511T*), генов, кодирующих ионные каналы (*KCNQ1, KCNE2, KCNJ2* и *KCNH2*), ангиотензинпревращающего фермента (*ACE Alu Ins/Del*) [6].

Функциональный полиморфизм в промоторной области *IL-6 C174G* связан с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. *IL-6*, синтезированный в ответ на различные триггеры, способствует воспалительному процессу. *IL-10* представляет собой противовоспалительный цитокин, который регулирует клеточно-опосредованные иммунные ответы и цитотоксические воспалительные реакции. *IL-10* участвует в прогрессировании различных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой патологии. Данные литературы свидетельствуют о взаимосвязи между полиморфизмами *IL10 C592A* и риском возникновения ФП [4].

В настоящее время уделяется внимание роли оксидативного стресса в развитии ФП. Ишемия и реперфузия во время пережатия аорты при кардиохирургических вмешательствах способствуют активации окислительного стресса. Белок, кодируемый геном супероксиддисмутазы (*SOD1 G8958A*), связывает ионы меди и цинка и является одним из двух изоферментов, ответственных за ингибирование супероксидных радикалов в организме [7]. Вклад гена *ACE Alu Ins/Del* основан на недавних исследованиях, где ФП ассоциировалась с активацией ренин-ангиотензиновой системы в предсердиях человека [6].

КШ сопровождается воспалением, перекисным окислением липидов, нарастанием антиоксидантной активности, что является фактором риска возникновения ПОФП. Наличие генетических полиморфизмов обуславливает предрасположенность к развитию аритмии после прямой реваскуляризации миокарда.

Цель исследования — выявить взаимосвязь полиморфизмов генов интерлейкина-6, интерлейкина-10, супероксиддисмутазы и ангиотензинпревращающего фермента с послеоперационной фибрилляцией предсердий при КШ у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Материал и методы

В период с января по июнь 2015г проспективно обследовано 81 пациент с ИБС, последовательно поступивших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписавшее информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатия, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 80 лет. Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД.

Всем больным выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография осуществлялась на аппаратах Logiq — 5 и 7 (США) в М-, В-, D-режимах. Оперативное вмешательство выполнялось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или с использованием экстракорпорального кровообращения.

Выделение ДНК больных проводилось из венозной крови с помощью наборов “ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ” производства НПФ “ЛИТЕХ” (Россия). Генотипирование *IL6 C174G, IL10 C592A, SOD1 G8958A* и *ACE Alu Ins/Del* осуществляли с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ “ЛИТЕХ”. Полимеразная цепная реакция проводилась на термоциклере С-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе “GelDoc” (BIORAD).

В зависимости от возникновения аритмии больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст $61,0 \pm 7,5$ лет), 2 группа — с впервые возникшей ФП в раннем послеоперационном периоде КШ (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст $64,7 \pm 7,9$ лет). Регистрация эпизодов ПОФП проводилась в ходе мониторингового наблюдения в палатах отделения реанимации и с помощью регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Майна-Уитни. Для расчета отношения шансов использовался метод бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика пациентов

		1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
Мужчины, n (%)		44 (78,6%)	20 (83,3%)	0,4
Возраст, лет		61,0±7,5	64,7±7,9	0,05
ИМТ		29,4±4,4	29,9±4,4	0,7
Курение, n (%)		21 (37,5%)	7 (29,2%)	0,2
Функциональный класс стенокардии	I ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
	II ф.кл.	19 (33,9%)	2 (8,3%)	0,007
	III ф.кл.	31 (66,1%)	18 (91,7%)	0,22
	IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)		36 (64,3%)	16 (66,7%)	0,4
Давность ИБС		47,7±32,5	86,8±71,6	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)		54 (96,4%)	24 (100,0%)	0,45
Сахарный диабет, n (%)		9 (16,1%)	6 (25,0%)	0,34
Функциональный класс ХСН	I ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
	II ф.кл.	51 (91,0%)	16 (67,7%)	0,02
	III ф.кл.	5 (9,0%)	8 (33,3%)	0,02
	IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)		6 (10,7%)	5 (20,8%)	0,06
Атеросклероз артерий н/к, n (%)		41 (73,2%)	17 (70,8%)	0,23
Патология дыхательной системы*, n (%)		7 (12,5%)	2 (8,3%)	0,39
Заболевания почек, n (%)		16 (28,6%)	8 (33,3%)	0,18
Медикаментозная терапия до операции				
бета-адреноблокаторы, n (%)		42 (75,0%)	22 (91,7%)	0,35
иАПФ/АРА, n (%)		40 (71,4%)	20 (83,3%)	0,5
антагонисты кальция, n (%)		13 (23,2%)	7 (29,2%)	0,49
нитраты, n (%)		34 (60,7%)	15 (62,5%)	0,59
диуретики, n (%)		3 (5,4%)	3 (12,5%)	0,05
статины, n (%)		30 (53,6%)	11 (45,8%)	0,06
ацетилсалициловая кислота, n (%)		46 (82,2%)	20 (83,3%)	0,27
клопидогрел, n (%)		28 (46,4%)	7 (29,2%)	0,03
Передне-задний размер ЛП, (мм)		37,7±3,6	43,9±3,8	<0,001
КСР ЛЖ, (мм)		35,2±7,3	37,8±8,1	0,16
КДР ЛЖ, (мм)		52,3±6,6	55,4±7,9	0,075
КСО ЛЖ, (мл)		59,9±28,2	53,3±8,3	0,43
КДО ЛЖ, (мл)		129,2±34,9	129,6±19,3	0,97
ФВ ЛЖ, %		58,7±9,9	56,3±10,7	0,33
ЗС ЛЖ, (мм)		10,9±1,6	10,5±2,3	0,41
МЖП, (мм)		10,9±1,9	12,1±2,4	0,05
Ствол ЛКА ≥50%, n (%)		4 (7,1%)	4 (16,7%)	0,03
Работающее сердце, n (%)		8 (14,3%)	1 (4,2%)	0,04
Время пережатия аорты, мин		35,0±10,5	35,9±16,2	0,78
Время ИК, мин		58,7±15,7	60,7±17,0	0,62
Время ишемии, мин		14,5±8,4	14,3±7,9	0,92
Количество шунтов		2,5±0,9	2,7±0,7	0,39
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕП)		72,2±16,7	76,3±18,7	0,73
Средний койко-день		17,4±4,3	17,0±3,9	0,73

Примечание: * — хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит; М±σ.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ФП возникла в 30% случаев, в среднем на 4,7±3,5 сутки после кардиохирургического вмешательства. В 1 группе пациентов стенокардия II ФК наблюда-

лась достоверно чаще по сравнению со 2 группой (33,9% против 8,3%, p=0,007). Анамнез кардиоваскулярной патологии оказался более продолжительным во 2 группе (86,8±71,6 мес. против 47,7±32,5 мес., p=0,02). У больных с ПОФП чаще встречался III ФК хронической СН (ХСН) (33,3% против 9,0%, p=0,02)

Таблица 2

Генетические полиморфизмы

	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
<i>IL6 C174G</i>			
дикий тип (генотип CC), n (%)	11 (19,6%)	6 (25,0%)	0,59
гетерозигота (генотип CG), n (%)	32 (57,2%)	13 (54,2%)	0,8
гомозигота (генотип GG), n (%)	13 (23,2%)	5 (20,8%)	0,82
<i>IL10 C592A</i>			
дикий тип (генотип CC), n (%)	35 (62,5%)	11 (45,8%)	0,17
гетерозигота (генотип CA), n (%)	21 (37,5%)	13 (54,2%)	0,17
гомозигота (генотип AA), n (%)	-	-	
<i>SOD1 G8958A</i>			
дикий тип (генотип GG), n (%)	49 (87,5%)	19 (79,2%)	0,34
гетерозигота (генотип GA), n (%)	6 (10,7%)	4 (16,7%)	0,46
гомозигота (генотип AA), n (%)	1 (1,8%)	1 (4,2%)	0,53
<i>ACE Alu Ins/Del</i>			
I	11 (19,6%)	5 (20,8%)	0,9
I/D	34 (60,8%)	14 (58,4%)	0,84
D	11 (19,6%)	5 (20,8%)	0,9

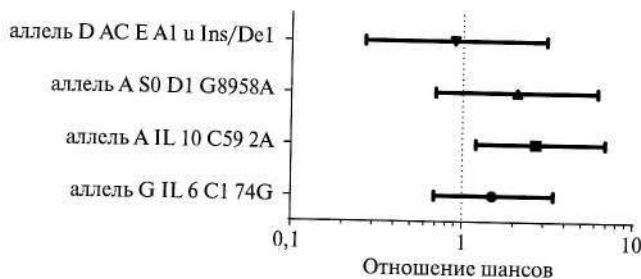


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ).

IL6 C174G составило 1,5 (95% ДИ, 0,69-3,44, $p=0,29$), для аллеля A *IL10 C592A* – 2,7 (95% ДИ, 1,2-6,9, $p=0,04$), для аллеля A *SOD1 G8958A* – 2,1 (95% ДИ, 0,7-6,2, $p=0,19$), для аллеля D гена *ACE Alu Ins/Del* – 0,9 (95% ДИ, 0,27-3,1, $p=0,89$) (рис. 1).

Обсуждение

ПОФП при кардиохирургическом вмешательстве в нашей работе встречалась в 30,0% случаев, что согласуется с данными Shen J, et al. (2011) [8]. При этом наши сведения различаются с результатами Parsaee M, et al. (2014) и El-Chami MF, et al. (2010), где частота возникновения аритмии составила до 19,0% [1, 2].

В нашем исследовании у пациентов с ПОФП при сравнении с группой без аритмии чаще отмечался III ФК ХСН, что сопоставимо с результатами Shen J, et al. (2011) [8]. Также в нашей работе у больных с ПОФП наблюдалась большая длительность ИБС, что отражено Wasmer K, et al. (2014) [9]. Нами показано, что по другим клиническим параметрам достоверные различия не выявлены, что отличается от данных Wasmer K, et al. (2014) [9]. Автор отметил высокую распространенность среди больных с ФП сахарного диабета, хронической болезни почек, поражения периферических артерий.

Нами продемонстрировано, что из гемодинамических показателей достоверно различался размер ЛП, который оказался больше у пациентов с ПОФП. Наши результаты соответствуют сведениям Parsaee M, et al. (2014) [2], но отличаются от данных Jakubova M, et al. (2012), который не выявил различий по изучаемому параметру между пациентами обеих групп [10].

Проведение операции КШ в условиях экстракорпорального кровообращения является параметром,

и больший передне-задний размер левого предсердия (ЛП) ($43,9 \pm 3,8$ мм против $37,7 \pm 3,6$ мм, $p < 0,001$); II ФК ХСН наблюдался преимущественно в 1 группе при сравнении со 2 группой (67,7% против 91,0%, $p=0,02$).

Поражение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$ значимо чаще было в группе с ПОФП (16,7% против 7,1%, $p=0,03$). Кардиохирургическое вмешательство на работающем сердце проводилось чаще в 1 группе по сравнению со 2 группой (14,3% против 4,2%, $p=0,04$).

Анализ генетических полиморфизмов показал преобладание генотипа CG *IL6 C174G*, генотипа CC *IL10 C592A*, генотипа GG *SOD1 G8958A*, генотипа I/D *ACE Alu Ins/Del* среди больных без аритмии. У пациентов с ПОФП наибольшая распространенность выявлена для генотипа CG *IL6 C174G*, генотипа CA *IL10 C592A*, генотипа GG *SOD1 G8958A*, генотипа I/D *ACE Alu*. Данные представлены в таблице 2.

При проведении многофакторного регрессионного анализа (рис. 1) отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для аллеля G

увеличивающим риск развития ФП. Нами показано, что среди больных с послеоперационной аритмией прямая реваскуляризация миокарда осуществлялась на работающем сердце реже. Преимущественным подходом явилось вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК). Наши данные согласуются с результатами Davoodi S, et al. (2014), где ПОФП чаще встречалась среди пациентов, оперированных с использованием ИК, при сравнении с вмешательством на работающем сердце ($p=0,028$) [11]. При этом наши результаты отличаются от таковых Wittwer T, et al. (2013), где частота возникновения аритмии была сопоставима между группами при разных методах реваскуляризации миокарда [12].

Поражение ствола левой коронарной артерии более 50% встречалось в нашей работе у больных с ПОФП достоверно чаще, что совпадает со сведениями El-Chami MF, et al. (2010) [1].

Механизмы возникновения ФП после КШ продолжают активно изучаться [2, 3]. Учитывая данные эпидемиологических исследований о влиянии разных генетических полиморфизмов на развитие ФП, генетические варианты аритмии остаются неизвестными.

Концентрации цитокинов, в частности интерлейкинов, факторов окислительного стресса и антиоксидантной защиты увеличиваются в ходе кардиохирургических вмешательств.

Гены, регулирующие синтез интерлейкинов (IL-6, IL-10), определяют развитие ФП в ответ на воспаление. Аллель С (цитозин) заменен на аллель G (гуанин) в промоторной зоне *IL6 C174G*. Наличие аллеля G обуславливает высокий уровень циркулирующего IL-6 в крови пациентов. IL-6 стимулирует активацию эндотелия сосудов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, вызывает лейкоцитоз. Ответ острой фазы при проведении КШ способствует индукции и высвобождению цитокинов.

Наши данные показали недостоверные различия между группами по наличию аллеля G гена *IL6 C174G*, что отличается от других работ. Так, Geng HN, et al. (2014) продемонстрировал, что при сравнении с диким типом CC, у носителей аллеля G (генотип CG + GG) риск развития ФП оказался в 2,7 раз выше. При этом аллель G определял большую дисперсию зубца P ($p=0,0032$). Этим исследованием автор предположил значимую роль воспаления в возникновении ФП, связанной с электрофизиологическим ремоделированием предсердий [13].

Однако Wypasek E, et al. (2010) не выявил взаимосвязи между полиморфизмами — 174G/C IL-6 и основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов после КШ [5].

IL-10 является противовоспалительным фактором, который активируется при кардиохирургических вмешательствах. Интерлейкин играет важную роль в регуляции функций лимфоидных и миелоидных клеток.

Благодаря своей способности блокировать синтез цитокинов и некоторые клеточные функции макрофагов, IL-10 является сильным супрессором эффекторных функций макрофагов, T-клеток и NK-клеток. Ген *IL-10* локализован на 1-ой хромосоме 1q31-1q32 и состоит из пяти экзонов и четырех интронов. Сообщается, что несколько важных полиморфных сайтов в гене IL-10, в том числе три в области промотора (-1082 G/A, -819C/T, -592C/A), могут влиять на экспрессию IL-10 [4].

В нашей работе аллель A *IL10 C592A* достоверно ассоциировалась с увеличением новых случаев ПОФП. Наши данные согласуются с работой Kato K, et al. (2007) [4]. Автор показал, что C-аллель гена *IL10* является протективным фактором против аритмии.

Изофермент супероксиддисмутазы гена *SOD1 G8958A* является растворимым цитоплазматическим белком, способным преобразовать образующиеся при кардиохирургических вмешательствах активные формы суперпероксида в молекулярный кислород и перекись водорода. Этот фермент разрушает свободные радикалы. В нашей работе не выявлено взаимосвязи полиморфизмов гена *SOD1 G8958A* с развитием ФП. В результате проведенного анализа баз данных MedLine и PubMed не было найдено исследований, посвященных изучению влияния гена *SOD1 G8958A* на риск возникновения ПОФП.

Ген *ACE Alu Ins/Del* имеет два варианта, отличающихся наличием (insertion, I) или отсутствием (deletion, D) Alu-последовательности в интроне гена *ACE*. Полиморфизмы обуславливают различную степень экспрессии гена *ACE*. Вариант D сопровождается более активной выработкой АПФ, что является фактором риска артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Вариант D наследуется по аутосомно-доминантному типу, и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний связана как гомозиготная (D/D), так и гетерозиготная (I/D) форма варианта D [14]. Считается, что ангиотензин II вызывает фиброз предсердий, который приводит к изменению проведения электрических импульсов, возникновению механизма re-entry.

Нами показано отсутствие достоверных различий между группами по содержанию полиморфизмов гена *ACE Alu Ins/Del*, что совпадает с результатами Tsai ST, et al. (2008) [15]. Этот исследователь также не выявил ассоциации с развитием ФП полиморфизмов T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A и G-217A гена ангиотензиногена, полиморфизма A1166C рецептора I типа ангиотензиногена II.

Заключение

Таким образом, полиморфизмы AA и CA гена кандидата *IL10 C592A* могут выступать предикторами возникновения фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Литература

1. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1370-6.
2. Parsaee M, Moradi B, Esmailzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med* 2014; 17(7): 501-6.
3. Motsinger AA, Donahue BS, Brown NJ, et al. Risk factor interactions and genetic effects associated with post-operative atrial fibrillation. *Pac Symp Biocomput* 2006: 584-95.
4. Kato K, Oguri M, Hibino T, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2007; 19(6): 933-9.
5. Wypasek E, Undas A, Sniezek-Maciejewska M, et al. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6-174G>C gene polymorphism. *Ann Clin Biochem* 2010; 47(Pt 4): 343-9.
6. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 22: 52(4): 241-50.
7. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 1466-73.
8. Shen J, Lall S, Zheng V, et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 559-570.
9. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015; 199: 223-8.
10. Jakubova M, Mito P, Saracki S, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1007-12.
11. Davoodi S, Karimi A, Ahmad SH, et al. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization. *Perkardiol* 2014; 17: 309.
12. Wittwer T, Sabashnikov A, Reimann PE, et al. Less invasive coronary artery revascularization with a minimally-invasive percutaneous system: preliminary results of a comparative study with off-pump procedures. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 75.
13. Geng HH, Li R, Su WK, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with a new-onset atrial fibrillation in hypertensive subjects with atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(11): 4424-42.
14. Melnikova MA, Olesov NI, Melnikov AI. The gender — genetic evaluation of the incidence of diastolic dysfunction and remodeling types of hypertensive patients with controlled and uncontrolled hypertension. *Кардиологический вестник Поволжья* 2012; 1-2: 39-42. Russian (Мельникова М.А., Олесов Н.И., Мельников А.А. Гендерно — генетическая оценка частоты встречаемости диастолической дисфункции и типов гипертонического ремоделирования у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Аспирантский вестник Поволжья* 2012; 1-2: 39-42).
15. Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT, et al. Perinatriuretic system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology* 2008; 110: 1-7.

Номера российского кардиологического журнала по темам в 2017 году

Номер журнала	Тема	Ответственный редактор	Дополнительные материалы
1	Острая и хроническая сердечная недостаточность	Лопатин Ю. М. Фомин И. В.	2016 Acute and Chronic Heart Failure
2	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Дземешкевич С. Л. Благова О. В.	2016 Cancer treatments & cardiovascular toxicity 2016 (Position Paper)
3	Ишемическая болезнь сердца	Карпов Ю. А. Марцевич С. Ю.	
4	Артериальная гипертензия, сахарный диабет	Чумакова Г. А. Недогода С. В.	
5	Дислипидемии	Ежов М. В.	2016 Dyslipidaemias 2016 (Management of)
6	Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Бойцов С. А. Шальнова С. А.	2016 CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on)
7	Аритмии	Лебедев Д. С. Попов С. В.	2016 Atrial Fibrillation 2016 (Management of)
8	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Палеев Ф. Н. Осиев А. Г.	
9	Конгресс	Таратухин Е. О.	Избранные статьи
10	Кардиогенетика	Пузырев В. П. Мешков А. Н.	
11	Инфаркт миокарда	Барбараш О. Л. Эрлих А. Д.	
12	Методы исследования в кардиологии	Васюк Ю. А.	