

УДК: 616.12-005.4-06:616.125-008.313.2
DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-37-46

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CRP* В ВОЗНИКНОВЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ИБС

Ю. В. БАЙРАКОВА, А. В. ПОНАСЕНКО, М. В. ХУТОРНАЯ, А. А. КУЗЬМИНА,
Я. В. КАЗАЧЕК, О. Л. БАРБАРАШ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Цель. Оценить вклад полиморфизмов гена *CRP* rs3093077, rs1130864, rs1205 в развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов ИБС в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы. В исследование включено 302 пациента со стабильной ИБС. Концентрацию hs-CRP определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода. Генотипирование осуществляли в 96-луночном формате методом TaqMan.

Результаты. Клинико-анамнестическими предикторами возникновения ФП являются пожилой возраст > 65 лет и наличие у пациента СД 2-го типа ($p = 0,003; 0,01$). Носительство гетерозиготного генотипа G/A rs1130864 *CRP* увеличивает риск развития ФП у пациентов с ИБС более чем в четыре раза ($p=0.0025$) по сверхдоминантной модели наследования. У мужчин, носителей генотипа C/T rs1205 *CRP*, риск развития ФП при ИБС увеличивается в среднем в пять раз (сверхдоминантная модель наследования ($p=0,022$)). У мужчин, носителей генотипа G/A rs1130864 *CRP*, определяется увеличение риска развития ФП в 5 раз ($p=0,015$), а у мужчин в возрасте < 65 лет, носителей того же генотипа rs1130864 *CRP*, риск развития ФП увеличивается в 9 раз ($p=0,025$), в отличие от пациентов, носителей других генотипов. У пациентов обоих полов < 65 лет, носителей генотипа C/T rs1205 *CRP*, риск развития ФП в 10 раз выше, чем у носителей других генотипов (ОШ=10,03 (1.26-79.59); 95% ДИ).

Заключение. Для оценки риска возникновения ФП необходимо учитывать генетические маркеры.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, С-реактивный белок, полиморфные сайты гена *CRP* rs3093077, rs1130864, rs1205.

THE ROLE OF POLYMORPHISMS OF *CRP* GENE IN OCCURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION IN CAD PATIENTS

YU. V. BAYRAKOVA, A. V. PONASENKO, M. V. KHUTORNAYA, A. A. KUZMINA,
YA. V. KAZACHEK, O. L. BARBARASH

Federal State Budgetary Institution

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia

The purpose. Assessment of the contribution of *CRP* gene polymorphisms rs3093077, rs1130864 and rs1205 to the development of atrial fibrillation (AF) in CAD patients depending on gender and age.

Material and methods. The study included 302 patients with stable coronary artery disease. C-reactive protein (*CRP*) concentration was measured by high-sensitive immunoturbidimetric assay. The genotyping was performed in 96-well plates using TaqMan assay.

Results. The elderly age > 65 years and the presence of type 2 diabetes mellitus are the clinical and anamnestic predictors of AF development ($p=0.003; 0.01$). G/A rs1130864 *CRP* heterozygous carriers have a 4-fold increased risk of AF development among the patients with coronary artery disease ($p=0.0025$) according to the overdominant inheritance model. Men who are the carriers of C/T rs1205 *CRP* genotype have on average a 5-fold increased risk of AF development in case of CAD presence (according to the overdominant model, $p=0.022$). A 5-fold increased risk of AF development is associated with men carrying G/A rs1130864 *CRP* genotype ($p=0.015$), meanwhile the men < 65 years, who carry the same genotype (rs1130864 *CRP*), have a 9-fold increased risk of AF development ($p=0.025$), as compared to the patients who are the carriers of other genotypes. The patients of both genders < 65 years, carrying the C/T rs1205 *CRP* genotype, have a 10-fold increased risk of AF development as compared to the carriers of other genotypes (OR =10.03 (1.26-79.59); 95% CI).

Conclusion. The genetic markers should be considered to assess the risk of AF development.

Key words: atrial fibrillation, C-reactive protein, *CRP* gene polymorphic sites.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из распространенных и значимых в клиническом аспекте аритмий. Персистирующая форма ФП рассматривается как наиболее частая причина различных тромбоэмболий, а необходимость приема антикоагулянтов значительно повышает риск кровотечений. Кроме того, продолжительность лечения в стационаре, в том числе в отделениях интенсивной терапии, увеличивается даже при неосложненном течении пароксизма ФП [1]. Известно [1], что наиболее важными факторами риска возникновения ФП является пожилой возраст пациента. Вероятно, данный факт обусловлен тем, что у больных преклонного возраста предсердия расширены, гипертрофированы и имеют элементы фиброза, что отражается на структуре и функции синусового узла [2]. Одним из доказанных и очень весомых факторов возникновения ФП является значимое облитерирующее поражение проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА) [2]. Это обусловлено особенностями кровоснабжения синусового узла, который получает кровь из ПКА [3].

Исследования последних лет доказали важность оценки маркеров воспаления в определении прогноза как здоровых людей, так и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ряде работ представлена диагностическая и прогностическая роль высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Показано, что его определение может быть полезно для выделения группы высокого риска развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений ритма сердца, атеросклероза [4]. Известен ряд перспективных исследований, направленных на использование СРБ в качестве критерия неблагоприятного прогноза у пациентов с острыми коронарными событиями [5], фибрилляцией предсердий (ФП) [6], инсультом [7] и другими заболеваниями. Существует ряд исследований, направленных на изучение данного маркера в качестве предиктора осложнений при выполнении кардиологических [8] и некардиологических оперативных вмешательств [9]. Ряд зарубежных исследований утверждает, что повышенный уровень СРБ является возможным предрасполагающим фактором, способствующим «запуску» или поддержанию ФП. Тем не менее, является ли повышенный уровень СРБ в плазме просто

маркером ФП или он способствует началу этого заболевания, в настоящее время неизвестно [10,11]. Таким образом, помимо клинико-иммунологических предикторов возникновения ФП, поиск других маркеров, таких как генетические, в настоящее время является наиболее актуальным для выявления других возможных причин развития данного заболевания.

Цель исследования

Оценить вклад полиморфизмов гена *CRP* rs3093077, rs1130864, rs1205 в развитие ФП у пациентов ИБС в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы

В исследование включено 302 пациента со стабильной ИБС, средний возраст 58 (54; 63) лет, из них в возрасте 65 лет и старше - 46 человек (15,23 %). В исследуемой когорте пациентов преобладали мужчины: 212 человек (70,20%). Пациентов, имеющих различные формы ФП, зарегистрировано 24 человека (7,95%). Индекс массы тела (ИМТ) исследуемых пациентов составил 28,40 (25,10; 31,77) кг/м², у 58 пациентов (19,21%) выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, 267 человек (88,41%) имели артериальную гипертензию (АГ), длительность которой составила 10 (3; 16) лет. Гиперхолестеринемия была выявлена у 157 пациентов (51,99%), из них статины принимали 133 пациента (44,04%). У 52 человек (17,22 %) диагностирован мультифокальный атеросклероз (МФА) - атеросклеротическое поражение в нескольких сосудистых бассейнах. 188 пациентов (62,25%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда (ИМ) с формированием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). Исследуемая когорта пациентов имела 3-й (2;3) функциональный класс (ФК) стенокардии и 2-й (2;3) ФК хронической сердечной недостаточности. Перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) либо транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе были у 33 пациентов (10,92%). 10 пациентов (3,31%) ранее перенесли каротидную эндартерэктомию (КЭЭ). Курильщики, а также с анамнезом курения в прошлом было 168 (55,62%) больных. Сывороточные концентрации СРБ у исследованных пациентов составили – 2,9 (1,20; 5,90) мг/л.

Включение больного в исследование осу-

ществлялось после получения информированного согласия, в том числе на проведение генетического тестирования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Критериями включения являлись: наличие стабильной ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не более IIА стадии по Василенко-Стражеско, функциональный класс ХСН – от I до III. Критериями исключения служили: тяжелые сопутствующие заболевания, аутоиммунные болезни, клапанные пороки сердца, диагностированные опухоли, психические заболевания, отказ от генетического тестирования.

С целью выявления МФА всем больным проводили цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЭКА), артерий нижних конечностей (АНК) на аппарате ультразвуковой диагностики (Vivid 7 Dimension, GeneralElectric США) при помощи линейных датчиков с частотой 5-7 МГц (для ЭКА), конвексного датчика с частотой 2,5-3 МГц и линейного – 5 МГц (для АНК). Оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводилась в дистальной, средней и проксимальной точках общей сонной артерии с вычислением среднего значения. При этом нормальным считалось значение толщины КИМ до 1 мм.

Выделение геномной ДНК производилось методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К из цельной венозной крови. Генотипирование осуществляли в 96-луночном формате методом TaqMan с учетом прохождения полимеразно-цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

В исследование включены полиморфные сайты гена *CRP* (C-reactive protein - *CRP*: rs3093077, rs1130864, rs1205) с заменой одного нуклеотида, зарегистрированные в международной базе (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), с частотой редкого аллеля более 5% для европеоидных популяций, имеющей последствия на молекулярном уровне.

Концентрацию hsCRP определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода с использованием стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью Statistica 6,0. (StatSoft Inc., США). Выявили, что не во всех случаях данные имели признаки Гаусова распределения (критерий Шапиро-Уилка). Использовали методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни и метода χ^2 (таблица 2x2) с поправкой Йетса на непрерывность. Центральную тенденцию представляли в виде медианы и межквартильного размаха (Me (25Q; 75Q)).

Анализ результатов генотипирования проводился посредством SNPStats [<http://bioinformatics.iconcologia.net/snpstats>]. Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия χ^2 Пирсона с одной степенью свободы. Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ). Для оценки влияния генотипа отдельного полиморфизма исследуемого гена на величину сывороточной концентрации кодируемого белкового продукта использовали однофакторный дисперсионный анализ (Statistica 6,0., StatSoft Inc., США) с определением F-критерия значимости для четырех степеней свободы. Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу менее 0,05 ($p < 0,05$).

Ограничения исследования

Несмотря на статистическую значимость полученных результатов, данное исследование является одноцентровым и выполнено на ограниченно малой выборке индивидуумов с наличием ФП. Для подтверждения полученных результатов рекомендуется расширение исследуемой популяции с привлечением нескольких медицинских центров по изучению патогенеза ФП.

Результаты

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ФП. В группу пациентов, имеющих различные формы ФП, вошло 24 человека (7,95%). Не имеющие ФП составили другую группу – 278 пациентов (92,05%). В обеих группах преобладали мужчины: 13 человек (54,16 %) в группе ФП и 199 (71,60%) – в группе пациентов, не имеющих ФП, однако достоверных различий в половом составе не регистрировалось ($p=0,08$). Пациенты, имеющие ФП, были достоверно старше ($p=0,003$)

и, соответственно, среди данной группы чаще встречались пациенты >65 лет ($p=0,04$). Среди пациентов с аритмией чаще регистрировался СД 2-го типа ($p=0,01$). Перенесенный в прошлом ИМ с формированием ПИКС достоверно чаще встречался в

группе больных, не имеющих ФП ($p=0,01$). По другим клинико-anamnestическим параметрам статистически значимых отклонений выявлено не было. Сывороточные концентрации СРБ в исследуемых группах значимых различий не имели (табл.1).

Таблица 1.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от наличия ФП

Характеристика	С ФП (n=24) 7,95%	Без ФП (n=278) 92,05%	p
Мужчины, n (%)	13 (54,16 %)	199 (71,60%)	0,06
Средний возраст, лет	62 (58; 67)	58 (54; 62)	0,003
> 65 лет, n (%)	7 (29,16 %)	39 (14,02%)	0,04
ИМТ кг/м ²	30,03 (26,21; 32,47)	28,33 (24,78; 31,64)	0,419
АГ в анамнезе, n (%)	23 (95,83 %)	243 (87,41%)	0,22
Длительность АГ (лет)	10 (5;20)	10 (3;16)	0,337
Гиперхолестеринемия, n (%)	10 (41,66%)	146 (52,52%)	0,3
СД 2-го типа в анамнезе, n(%)	9 (37,5%)	49 (17,63%)	0,01
ПИКС, n(%)	9 (37,5%)	179 (64,34%)	0,01
МФА	7 (29,17%)	45 (16,19%)	0,09
ФК стенокардии	3 (2; 3)	3 (2;3)	0,122
ФК ХСН	2 (2;3)	2 (2;3)	0,163
ОНМК/ТИА в анамнезе, n(%)	4 (16,67%)	29 (10,43%)	0,25
Курение, n(%)	9 (37,5 %)	158 (56,83%)	0,05
КЭЭ в анамнезе, n, (%)	2 (8,33 %)	8 (2,88%)	0,15
Прием статинов n, (%)	7 (29,16%)	126 (45,32%)	0,09
Уровень СРБ мг/л	2,70 (0,90; 8,25)	2,90 (1,23; 5,90)	0,707

Все анализируемые полиморфизмы в исследуемой популяции находились в равновесном состоянии в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

Из всех включенных в исследование пациентов у восьми человек провести генотипирование по изучаемым сайтам используемыми специфическими ДНК-зондами оказалось невозможно, несмотря на повторное выделение ДНК из соответствующих образцов и дублированное проведение аллель-специфической ПЦР.

Наибольшее количество неудачных случаев генотипирования определено для сайта rs1130864 *CRP* – у пяти человек.

Значимых различий между частотами аллелей в двух анализируемых группах в сайте rs1205 *CRP* ($p=0,40$) обнаружено не было. Среди всех пациентов частота минорного аллеля А гена *CRP* в сайте rs3093077 составила 5%. Однако

ни у одного из пациентов, имеющих в анамнезе ФП, данный аллель не был определен. Из-за малого размера выборки пациентов с ФП достоверных выводов о влиянии изменчивости гена *CRP* в сайте rs3093077 делать неправомерно. Частота встречаемости аллелей в сайте rs1130864 *CRP* в двух анализируемых группах одинакова ($\chi^2=1,0$, $p=0,32$), однако у пациентов из группы с ФП чаще встречается гетерозиготный генотип G/A ($\chi^2=5,85$, $p=0,036$). Генотипы rs1205 *CRP* ($p=0,12$) равновстречаемы у пациентов двух анализируемых групп.

Статистически значимых различий в сывороточных уровнях СРБ у лиц – носителей разных генотипов по отдельным варибельным сайтам не было ($\chi^2=0,25$ (df=1), $p=0,62$ для rs1130864; $\chi^2=0,92$ (df=2), $p=0,63$ для rs3093077 и $\chi^2=0,80$ (df=2), $p=0,67$ для rs1205). Не выявлено и различия в количестве СРБ в связи с каждым из изу-

чаемых сайтов по отдельности ($F=0,097$, $p=0,33$ для rs1130864; $F=2,29$, $p=0,11$ для rs3093077 и $F=0,21$, $p=0,81$ для rs1205) Также не было выявлено статистически значимой разницы между концентрациями СРБ при носительстве различных аллельных сочетаний по вариабельным сайтам rs1130864 - rs3093077-rs1205 ($\chi^2=8,58$ ($df=7$), $p=0,28$).

Анализ ассоциаций показал, что носитель-

Таблица 2.

Анализ ассоциаций между генотипами rs1130864 CRP и ФП (n=297 с поправками на прием статинов, возраст (>65 лет), пол, ИМТ (25 кг/м²) артериальную гипертензию, ПИКС, гиперлипидемию, курение и СД 2-го типа)

Модель	Генотип	ФП исходно НЕТ	ФП исходно ДА	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	G/G	133 (48.5%)	6 (26.1%)	1.00	0.0082
	G / A	113 (41.2%)	16 (69.6%)	3.81 (1.34-10.82)	
	A/A	28 (10.2%)	1 (4.3%)	0.47 (0.05-4.59)	
Доминантная	G/G	133 (48.5%)	6 (26.1%)	1.00	0.033
	G/A -A/A	141 (51.5%)	17 (73.9%)	2.85 (1.03-7.85)	
Рецессивная	G/G - G/A	246 (89.8%)	22 (95.7%)	1.00	0.11
	A/A	28 (10.2%)	1 (4.3%)	0.22 (0.03-2,01)	
Сверхдоминантная	G/G-A/A	161 (58.8%)	7 (30.4%)	1.00	0.0025
	G/A	113 (41.2%)	16 (69.6%)	4.31 (1.58-11.78)	
Лог-аддитивная	---	---	---	1.34 (0.70-2.58)	0.39

Далее в настоящей работе была выявлена связь с полом изменения риска развития ФП с наследованием генотипа G/A CRP rs1130864. Установлено, что у мужчин, носителей данного

гетерозиготного генотипа G/A rs1130864 CRP связан с увеличением риска развития ФП у пациентов с ИБС более чем в четыре раза (ОШ=4.31 (1.58-11.78); 95%ДИ, $p=0.0025$) по сверхдоминантной модели наследования (с учетом поправок на прием статинов, возраст (>65 лет), пол, ИМТ (25 кг/м²), артериальную гипертензию, ПИКС, гиперлипидемию, курение и СД 2-го типа. (табл.2).

генотипа, дополнительно увеличивается риск развития ФП (ОШ=5.05 (1.21-21.09); 95%ДИ, $p=0,015$) (табл. 3).

Таблица 3.

Частота встречаемости генотипов rs1130864 CRP в группах пациентов с ФП в зависимости от половой принадлежности (n=297 с поправками поправки на прием статинов, возраст (> 65 лет), (ИМТ 25 кг/м²) артериальную гипертензию, ПИКС, гиперлипидемию, курение и СД 2-го типа)

Половая принадлежность	Генотипы	ФП НЕТ	ФП ДА	ОШ (95% ДИ)
Мужчины	G/G	96	3	1.00
	G/A	82	9	5.05 (1.21-21.09)
	A/A	18	0	0.00
Женщины	Генотипы	ФП НЕТ	ФП ДА	ОШ (95% ДИ)
	G/G	37	3	1.00
	G / A	31	7	2.62 (0.57-12.00)
	A/A	10	1	0.59 (0.04-8.27)
p=0.015				

Дальнейший анализ показал, что у мужчин, носителей G/A генотипа rs1130864 CRP, риски развития ФП в более молодом возрасте (до 65 лет) значительно выше (ОШ=9.17(1.68-50.02); 95%ДИ, p=0,025) (табл.4). Для женщин значимых ассоциаций в ходе исследования выявлено не было.

развития ФП в более молодом возрасте (до 65 лет) значительно выше (ОШ=9.17(1.68-50.02); 95%ДИ, p=0,025) (табл.4). Для женщин значимых ассоциаций в ходе исследования выявлено не было.

Таблица 4.

Частота встречаемости генотипов rs1130864 CRP в группе мужчин с ФП в зависимости от возраста (> 65 лет) (n=212, с поправками на прием статинов, ПИКС, ИМТ (25 кг/м²) артериальную гипертензию, гиперлипидемию, курение и СД 2 -го типа)

Возраст	Генотипы	ФП НЕТ	ФП ДА	ОШ (95% ДИ)
<65 лет	G/G	92	2	1.00
	A/G	76	9	9.17 (1.68-50.02)
	A/A	17	0	0.00
> 65 лет	Генотипы	ФП НЕТ	ФП ДА	ОШ (95% ДИ)
	G/G	4	1	1.00
	A/G	6	0	0.00
	A/A	1	0	0.00
p=0.025				

Далее было выявлено, что у мужчин, носителей генотипа C/T rs1205 CRP, риск развития ФП при ИБС в среднем увеличивается в пять раз (сверхдоминантная модель наследования,

(ОШ=5.23(1.04-26.33); 95%ДИ, p=0,022) (табл. 5). Для женщин подобных ассоциаций найдено не было.

Таблица 5.

Анализ ассоциаций между генотипами rs1205 CRP и ФП у мужчин (n=209, с поправками на прием статинов, ПИКС, возраст (>65 лет), пол, ИМТ (25 кг/м²) артериальную гипертензию, уровень холестерина, курение и СД 2-го типа)

Модели	Генотип	ФП нет	ФП есть	ОШ (95% ДИ)	p
Кодоминантная	C/C	64 (32.6%)	1 (7.7%)	1.00	0.057
	C/T	105 (53.6%)	11 (84.6%)	7.78 (0.90-67.41)	
	T/T	27 (13.8%)	1 (7.7%)	2.85 (0.15-55.86)	
Доминантная	C/C	64 (32.6%)	1 (7.7%)	1.00	0.029
	C/T-T/T	132 (67.3%)	12 (92.3%)	6.96 (0.81-59.79)	
Рецессивная	C/C-C/T	169 (86.2%)	12 (92.3%)	1.00	0.56
	T/T	27 (13.8%)	1 (7.7%)	0.54 (0.06-5.01)	
Сверхдоминантная	C/C-T/T	91 (46.4%)	2 (15.4%)	1.00	0.022
	C/T	105 (53.6%)	11 (84.6%)	5.23 (1.04-26.33)	
Лог-аддитивная	---	---	---	1.83 (0.67-5.03)	0.23

Дополнительно в ходе исследования было выявлено, что у пациентов обоих полов, носителей генотипа C/T rs1205 CRP, риск развития ФП в

молодом возрасте выше в 10 раз, чем у носителей других генотипов (табл. 6).

Таблица 6.

Частота встречаемости генотипов rs1205 *CRP* у пациентов с ФП в зависимости от возрастного распределения (n=299) с поправками на прием статинов, ПИКС, пол, ИМТ (25 кг/м²), АГ, гиперлипидемией, курение и СД 2-го типа)

Возраст	Генотипы	ФП нет	ФП есть	ОШ (95% ДИ)
<65 лет	C/C	88	1	1.00
	C/T	116	14	10.03 (1.26-79.59)
	T/T	32	2	6.54 (0.54-79.88)
> 65 лет	Генотипы	ФП нет	ФП есть	ОШ (95% ДИ)
	C/C	13	4	1.00
	C/T	20	2	0.40 (0.05-2.97)
	T/T	6	1	0.80 (0.07-9.66)
p=0,017				

Обсуждение

В ходе настоящей работы доказано, что пожилой возраст пациента и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются клинико-анамнестическими предикторами возникновения ФП. Однако в одном из предыдущих наших исследований [12] пожилой возраст был исключен из возможных факторов риска развития ФП после проведения коронарного шунтирования (КШ), что, вероятно, было обусловлено более высоким классом стенокардии у молодых больных. Наличие у пациента СД 2-го типа явилось значимым для развития аритмии в настоящем исследовании, однако в предыдущей работе [12] СД 2-го типа своей значимости для развития послеоперационной ФП не показал. Неясным остается тот факт, что перенесенный в прошлом ИМ не повлиял на развитие нарушений ритма сердца в настоящем исследовании. При оценке концентрации СРБ пациентов было выявлено, что уровень данного белка не сыграл значимой роли в риске возникновения ФП у больных ИБС. Однако в ранее проведенных работах [13, 14] доказано, что пациенты с осложненным послеоперационным периодом после проведения КШ в виде пароксизмов ФП отличались достоверно более высокими исходными предоперационными значениями маркера воспаления – ИЛ-12, а предоперационный уровень СРБ также имел тенденцию к повышению в группе пациентов, послеоперационный период которых осложнился данной аритмией. Так, еще в одном из наших исследований доказано, что пациенты, подвергшиеся КШ с развитием послеоперационных осложнений, особенно ФП,

имели достоверно более высокие исходные значения СРБ по сравнению с неосложненными пациентами [15]. По данным литературы имеется еще ряд доказательств того, что увеличение плазменного уровня СРБ ассоциируется с повышенным риском ФП. Подобные данные подтверждены в проспективном исследовании (n=5806, 897 включенных случаев) [16] и в 3 случай-контроль исследованиях (n=121, n=202 и n=2796 соответственно) [10,17,18]. А в одной из последних наших работ [19] было выявлено, что у пациентов со стабильными формами ИБС вне зависимости от наличия МФА и перенесенного ИМ в прошлом регистрируется сывороточная концентрация СРБ более 3 мг/л, что указывает на высокий риск сердечно-сосудистых событий, однако взаимосвязь между концентрацией белка и полиморфизмами генов, их кодирующих, отсутствовала.

В работе других ученых также было доказано, что высокие уровни СРБ ассоциированы с развитием ФП, а полиморфные сайты *CRP* ассоциированы с различными концентрациями СРБ в сыворотке (rs1205 с низким уровнем СРБ, а rs 1130864, rs 3091244 и rs 3093077 – с высоким). Однако прямых ассоциаций каждого из отдельных полиморфных сайтов, увеличивающих сывороточные уровни СРБ, с риском возникновения ФП не было найдено [20]. Таким образом, по данным множественных работ доказано, что повышение уровня плазменного СРБ устойчиво связано с возрастанием риска ФП. Однако, с другой стороны, повышение уровня СРБ плазмы, обусловленное строением гена, не способствует возрастанию риска возникновения ФП. Это доказывает, что увеличение плазменного уровня

СРБ не повышает риск развития ФП [20]. Следовательно, при отсутствии генетической предрасположенности к высоким концентрациям СРБ при ФП концентрация СРБ плазмы может повышаться, что, вероятно, является маркером либо индикатором данного заболевания, однако не его предиктором.

В настоящем исследовании не было обнаружено ассоциаций концентрации СРБ с генотипами и гаплотипами исследуемых полиморфных вариантов гена *CRP*. Однако в ходе работы было выявлено, что у носителей генотипа G/A rs1130864 риск развития ФП возрастает, а у молодых мужчин, носителей данного генотипа, этот риск выше в 9 раз. Носительство генотипа C/T rs1205 *CRP* ассоциировано с повышением риска развития ФП в 10 раз. А в одной из предыдущих наших работ [19] у женщин, имеющих генотипы G/A rs1130864 и C/T rs1205 *CRP*, был снижен риск развития не менее значимого сердечно-сосудистого события – инфаркта миокарда. Полученные результаты подтверждают генетическую предрасположенность к развитию данных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, СРБ может быть маркером такого нарушения ритма, как ФП, но пока недостаточно данных для того, чтобы сделать однозначные выводы о том, что высокий уровень СРБ, обусловленный строением гена, является предиктором данного заболевания. Однако однозначно можно утверждать, что существует генетическая предрасположенность, связанная с носительством определенного генотипа того или иного полиморфизма *CRP*, к развитию данной аритмии, включая и другие сердечно-сосудистые катастрофы у пациентов ИБС, она проявляется в более молодом возрасте, особенно у мужчин, что и было доказано в настоящей работе.

Выводы

1. Клинико-anamnestическими предикторами возникновения ФП являются пожилой возраст > 65 лет и наличие у пациента СД 2-го типа ($p=0,003; 0,01$).

2. Носительство гетерозиготного генотипа G/A rs1130864 *CRP* увеличивает риск развития ФП у пациентов с ИБС более чем в четыре раза ($p=0,0025$) по сверхдоминантной модели наследования. У мужчин, носителей генотипа C/T rs1205 *CRP*, риск развития ФП при ИБС увели-

чивается в среднем в пять раз (сверхдоминантная модель наследования ($p=0,022$)).

3. У мужчин, носителей генотипа G/A rs1130864 *CRP*, определяется увеличение риска развития ФП в 5 раз ($p=0,015$), а у мужчин в возрасте < 65 лет, носителей того же генотипа rs1130864 *CRP*, риск развития ФП увеличивается в 9 раз ($p=0,025$) в отличие от пациентов, носителей других генотипов. У пациентов обоих полов <65 лет, носителей генотипа C/T rs1205 *CRP*, риск развития ФП в 10 раз выше, чем у носителей других генотипов (ОШ=10,03(1.26-79.59); 95%ДИ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Симоненко В.Б., Борисов И.А., Голиков А.П., Диева Т.В., Савичев Д.Д. Фибрилляция предсердий после аортокоронарного шунтирования. Клиническая медицина. 2009; 8; 4-6.

Simonenko V.B., Borisov I.A., Golikov A.P., Dieva T.V., Savichev D.D. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Klinicheskaya meditsina. 2009; 8; 4-6. [In Russ]

2. De Jong M.J., Morton P.G. Predictors of atrial dysrhythmias for patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am. J. Crit. Care. 2000; 9(6): 388-396.

3. Abusaada K., Sharma S.B., Jaladi R., Ezekowitz M.D. Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. Am. J. Manag. Care. 2004; 10(3 Suppl.): 50-57.

4. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54(23): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.

5. Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 90-95.

Zhukova V.A., Shalnova S.A., Metelskaya V.A. C-reactive protein: modern state of the problem. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011; 10 (1): 90-95. [In Russ]

6. Arribas-Leal J.M., Pascual-Figal D.A., Tornel-Osorio P.L., Gutiérrez-García F., García-Puente del Corral J.J., Ray-López V.G. et al. Epidemiology and new predictors of atrial fibrillation after coronary surgery. Rev. Esp. Cardiol. 2007; 60(8): 841-847. doi: 10.1016/S1885-5857(08)60028-6.

7. Митьковская Н.П., Герасименко Д.С., Ходосовская Е.В., Картун Л.В. Активность воспалительного ответа у пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и острого ишемического повреждения мозга. Медицинский журнал. 2008; 3: 100-102.

Mit'kovskaya N.P., Gerasimenok D.S., Khodosovskaya E.V., Kartun L.V. Aktivnost' vospalitel'nogo otveta u patsientov s sochetaniem ostrogo koronarnogo sindroma i ostrogo ishemicheskogo povrezhdeniya mozga. Meditsinskiy zhurnal. 2008; 3: 100-102. [In Russ]

8. Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. Am. Heart J. 2003; 145(2): 248-253. doi: 10.1067/mhj.2003.16.

9. Игитова М.Б., Воробьева Е.В., Осипова И.В., Гольцова Н.П. Роль системного воспаления в развитии кардиоваскулярной и акушерской патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 1: 81-87.

Igitova M.B., Vorobieva E.V., Osipova I.V., Gol'tsova N.P. System inflammation role in cardiovascular and obstetric pathology. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 1: 81-87. [In Russ]

10. Ellinor P.T., Low A., Patton K.K., Shea M.A., MacRae C.A. C-reactive protein in lone atrial fibrillation. Am. J. Cardiol. 2006; 97(9): 1346-1350. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.052.

11. Pirat B., Atar I., Ertan C., Bozbas H., Gulmez O., Müderrisoglu H. et al. Comparison of C-reactive protein levels in patients who do and do not develop atrial fibrillation during electrophysiologic study. Am. J. Cardiol. 2007; 100(10): 1552-1555. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.056.

12. Байракова Ю.В., Иванов С.В., Казачек Я.В., Баздырев Е.Д., Малышенко Е.С., Кургузова Е.М. и др. Факторы риска развития суправентрикулярных нарушений ритма в госпитальном периоде после коронарного шунтирования. Сибирский медицинский журнал. 2011; 104(5): 44-47.

Bayrakova Y.V., Ivanov S.V., Kazachek Y.V., Bazdyrev E.D., Malysenko E.S., Kurguzova E.M. et al. Risk factors for inhospital supraventricular rhythm disturbances after coronary bypass surgery. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2011; 104(5): 44-47. [In Russ]

13. Байракова Ю.В., Григорьев А.М., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В., Барбараш О.Л., Барбараш

Л.С. Роль субклинического воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6(3): 18-22.

Bairakova Iu.V., Grigor'ev A.M., Bazdyrev E.D., Kazachek Ia.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Role of subclinical inflammation in development of cardiovascular complications in patients after coronary bypass grafting. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2013; 6(3): 18-22. [In Russ]

14. Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В., Головкин А.С., Матвеева В.Г., Кузьмина А.А. и др. Периоперационная динамика маркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Цитокины и воспаление. 2012; 11(1): 55-59.

Bayrakova Yu.V., Bazdyrev E.D., Kazachek Ya.V., Golovkin A.S., Matveeva V.G., Kuzmina A.A. Perioperative dynamics of inflammatory markers in patients with coronary heart disease underwent coronary artery bypass grafting. Tsitokiny i vospalenie. 2012; 11(1): 55-59. [In Russ]

15. Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Груздева О.В., Сергеева Т.Ю., Григорьев А.М., Иванов С.В. Периоперационная динамика С-реактивного белка у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Клиническая и лабораторная диагностика. 2013; 3: 3-6.

Bayrakova Yu.V., Kazachek Ya.V., Gruzdeva O.V., Sergeeva T. Yu., Grigoriyev A.M., Ivanov S.V. The dynamics of C-reactive protein in the process of coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika. 2013; 3: 3-6. [In Russ]

16. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation. 2003; 108(24): 3006-3010. doi: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.

17. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C.A. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation. 2001; 104(24): 2886-2891. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hc4901.101760>.

18. Anderson J.L., Allen Maycock C.A., Lappe D.L., Crandall B.G., Horne BD, Bair T.L. et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. Am. J. Cardiol. 2004; 94(10): 1255-

1259. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.108.

19. Барбараш О.Л., Байракова Ю.В., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кузьмина А.А., Казачек Я.В. и др. Связь полиморфизмов гена С-реактивного белка с развитием инфаркта миокарда и формированием мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС. Атеросклероз. 2015; 11(4): 11-19.

Barbarash O.L., Bayrakova Yu.V., Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kuz'mina A.A., Kazachek Ya.V. The relationship of gene polymorphisms of C-reactive protein with the development of

Для корреспонденции:

Байракова Юлия Вячеславовна

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(931) 286-92-30,

E-mail: bayrakovayv@gmail.com

myocardial infarction and formation of multifocal atherosclerosis in CHD patients. Ateroskleroz. 2015; 11(4): 11-19. [In Russ]

20. Marott S.C., Nordestgaard B.G., Zacho J., Friberg J., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A. et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56(10): 789-795. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.066.

Статья поступила 02.11.2016

For correspondence:

Bairakova Yulia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Тел. +7(931) 286-92-30,

E-mail: bayrakovayv@gmail.com