

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ  
ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ  
ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПФ**

Т.В. Мотилевська, В.Й. Целуйко, С.Ю. Дмитрієв  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
Кафедра кардіології та функціональної діагностики

Обстежено 85 хворих з пароксизмальною/персистуючою та постійною формами неклапанної фібриляції передсердь. Було проаналізовано зв'язок між поліморфізмом гену ангіотензинперетворюючого ферменту та дебютом, перебігом, гендерними відмінностями, ехокардіографічними показниками при різних формах фібриляції передсердь. Отримані дані свідчать, що носії D алелю мають великий ризик розвитку ФП у більш ранньому віці. Найбільш частіше розвиток ФП у чоловіків пов'язаний із наявністю гомозиготних по D делеції алелей. Встановлено, що пацієнти – носії D алелю мають істотно нижчу фракцію викиду та достовірно більші розміри лівого передсердя.

**Ключові слова:** поліморфізм гена АПФ, фібриляція передсердь.

Фібриляція передсердь (ФП) – неправильна, дезорганізована електрична активність передсердь, яка призводить до асинхронного збудження та скорочення окремих м'язових волокон передсердь з високою частотою, з подальшим погіршенням їх скоротливої функції, і супроводжується неправильним ритмом шлуночків.

Хоча в значній кількості пацієнтів ФП асоціюється з наявністю серцево-судинної патології (гіпертензивне серце, ішемічна хвороба серця, міокардит, кардіоміопатії, клапанні вади серця) та деяких екстракардіальних захворювань (хронічні неспецифічні захворювання легень, тиреотоксикоз),

причинний зв'язок ФП з ними у значній кількості випадків не може бути доведений об'єктивно. До того ж майже 15% пацієнтів з постійною ФП та біля 40% з пароксизмальною формою аритмії не мають захворювань, які могли б бути її потенційною причиною.

Розповсюдженість ФП у дорослій популяції стало зростає з 0,5% у віці 50-59 років, до 10% у осіб віком понад 75 років. Це захворювання найбільш поширене серед чоловіків з чисельним співвідношенням статі 1:7. Щорічна захворюваність зростає від 5 випадків на 1000 у віці 50-59 років до 45 на 1000 у віці 70-80 років у чоловіків і з 2,5 до 30 на 1000 у тих же вікових категоріях у жінок. Відрив у кількості появи нових випадків ФП з урахуванням статі зникає зі збільшенням віку [1].

В останні роки велику увагу в розвитку серцево-судинних захворювань надають генетичним факторам, які контролюють активність ренін-ангіотензинової системи. У гені АПФ був виявлений інсерційно-делеційний поліморфізм, пов'язаний з інсерцією (I) або делецією (D) Alu повтору розміром 287 пар нуклеотидів в інтроні 16 гена ACE [2]. Даний поліморфізм виявився асоційований з рівнем АПФ у плазмі крові й найбільш високий цей рівень виявився в гомозигот по аллелю D [3].

У цей час у країнах СНД [4-6] і за кордоном [7-8] йде активний пошук асоціацій I/D поліморфізму гена АПФ з серцево-судинним ремоделюванням, в основі якого лежить розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Статистично значима асоціація даного поліморфізму із ГЛШ в залежності від статі пацієнтів була встановлена в дослідженні [9]. ГЛШ спостерігається при гіпертонічній хворобі тільки в осіб, гомо- і гетерозиготних по аллелю D [10]. У той же час, розходжень по масі міокарда лівого шлуночка залежно від поліморфних варіантів гена АПФ виявлено не було [11]. Дані досліджень, щодо вивчення зв'язку поліморфізму гену АПФ із ризиком розвитку та перебігом ФП поодинокі та суперечливі. У літературі ми не знайшли відомостей щодо вивчення цієї проблеми в українській популяції. Тому представляє певний науковий інтерес вивчення зв'язку між поліморфізмом

гена АПФ та особливостями клінічної маніфестації фібриляції передсердь.

**Мета дослідження.** Визначення зв'язків між розвитком та перебігом ФП в залежності від статі, віку, показників ехокардіоскопічного дослідження та поліморфізмом гена АПФ у хворих із неклапанною фібриляцією передсердь.

**Матеріали та методи.** Обстежено 85 хворих з пароксизмальною, персистуючою та постійною формами неклапанної ФП у віці від 34 до 78 років. Пацієнтів з ознаками активного запального процесу, онкологічними захворюваннями, порушенням імунного статусу, порушенням функції щитовидної залози та клапанною патологією в дослідження не включали.

Поліморфізм гена АПФ визначали в зразках зіскрібка епітеліальних клітин, узятого із внутрішньої поверхні щоки. ДНК виділяли за допомогою набору для виділення ДНК-Сорб-Ам (Ампли-Сенс, Росія).

Ехокардіографічне дослідження проводилося на апараті Sonoscape 5000 в «В» та «М» режимах. Дослідження проводилось за загально прийнятою методикою, після 15 хвилинного відпочинку при спокійному диханні в положенні лежачи на спині та на лівому боці. Оцінювали розмір порожнин серця: лівого передсердя (ЛП), кінцевого діастолічного розміру (КДР), кінцевого систолічного розміру (КСР), масу міокарду лівого шлуночка (ММЛШ), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), розмір міжшлуночкової перегородки (ТМШП), фракцію викиду (ФВ), та коефіцієнт ЛП/КДР, з метою оцінки порушень діастолічної функції враховували коефіцієнт ЛП/КДР.

Групи не відрізнялись за статтю, віком, наявністю факторів ризику, супутньою патологією та базисною терапією.

Статистична обробка результатів здійснювалася на персональному комп'юторі з використанням Microsoft Excel та професійного пакету Statistica 6.0.1 for Windows.

В залежності від характеру розподілу даних використовували методи параметричного та непараметричного аналізу. Дані представлені у вигляді середніх значень ( $M$ ), стандартного відхилення ( $\sigma$ ) та стандартної похибки ( $m$ ) середньої величини. Вірогідність похибки оцінювали за значеннями статистичної похибки

першого ряду (p). Різниця між сукупностями та вибірками визнавалась достовірною при рівні статистичної похибки менше за 0,05. Силу кореляційних зв'язків вважали низькою при значеннях коефіцієнту кореляції 0,01-0,29; середньою – 0,3-0,69 та високою в межах 0,7-0,99. Зв'язок між показниками вважали достовірним при значеннях статистичної похибки.

**Результати та їх обговорення.** При вивченні поліморфізму гену АПФ було виявлено три генотипи: I група (гомозиготи II) склали 20 хворих, II група (гетерозиготи ID) включала 28 хворих. III група (гомозиготи DD) – 37 пацієнтів. Ми порівняли розподіл генотипів при ФП та в загальній популяції та отримали, що у хворих із неклапанною ФП, гомозиготних по D алелі, DD генотип зустрічався частіше 45% ніж в загальній популяції – 28%. Хворих з II генотипом було на 23 % менше ніж в загальній популяції 29%, носіями ID генотипу були 32% при ФП та 43% в популяції [12].

Ми проаналізували розподіл генотипів у відсотковому співвідношенні при різних формах ФП згідно класифікації. Результати аналізу представлені на рисунку 1. Групи із пароксизмальною та персистуючою формами ФП мали приблизно однаковий відсоток хворих за досліджуваними генотипам, тому при аналізі результатів ми з'єднали їх до однієї групи. Отримані дані свідчать, що в групі гомозигот II постійна форма ФП зустрічається на 41% рідше у порівнянні із носіями ID алелі. У хворих – носіїв D-алелю, частіше зустрічається постійна форма (на 11%) ніж пароксизмальна/персистуюча..

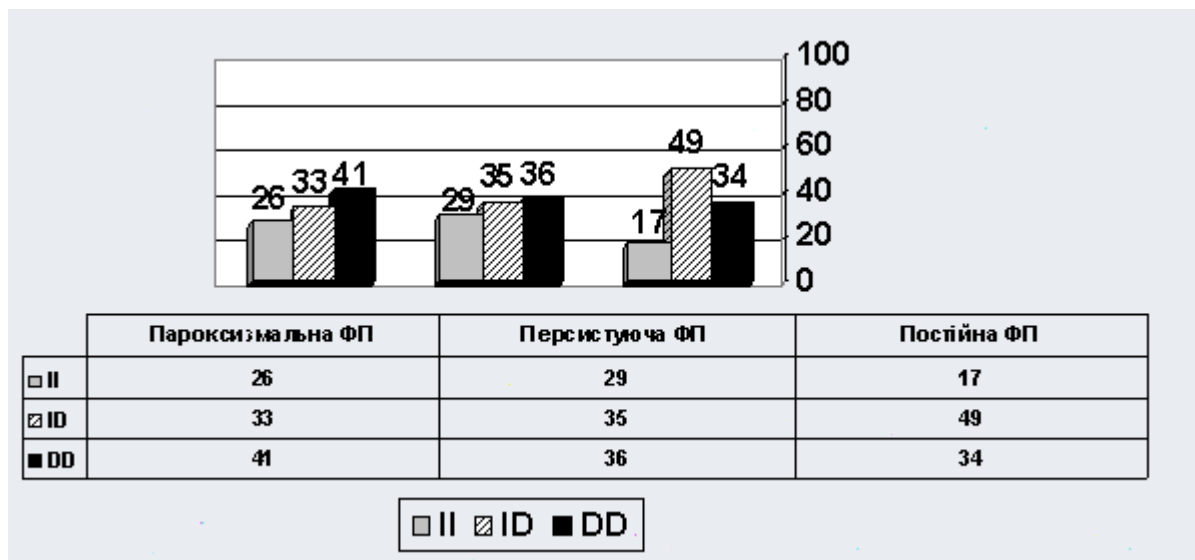


Рис. 1 Розподіл поліморфізму гена АПФ серед обстежених хворих в залежності від форми ФП (%).

В дослідженнях, які проводилися раніше, відзначалася кореляція між D алелями й рівнем АПФ у крові, лімфі та тканинах. Рівень АПФ у сироватці здорових осіб гомозиготних по D алелі (DD генотип спостерігався приблизно в 36% обстежених) був майже у два рази вище, ніж у гомозиготних по I алелі (II – генотип, близько 17% обстежених) і мав середнє значення в гетерозиготних – ID генотип (47%). За даними літератури, з поліморфізмом гена також зв'язаний і рівень АПФ у серці людини .

Ми проаналізували розподіл обстежених в залежності від генотипу, статі та віком. Результати представлені в таблиці 1. Отриманні нами дані свідчать, що у жінок генотип II зустрічався майже у два рази частіше в усіх групах спостереження, чоловікам же притаманна делеція в гені АПФ, причому незалежно від форми ФП. Отримані нами дані свідчать, що у жінок генотип II зустрічався майже у два рази

частіше в усіх групах спостереження, чоловікам же притаманна делеція в гені АПФ, причому незалежно від форми ФП.

Таблиця 1

**Гендерні відмінності хворих з ФП за поліморфізмом гену АПФ.**

| Генотип  | Загальна кількість (n =85) | Пароксизмальна та персистуюча форми ФП (n=50) |                  | Постійна форма ФП (n=35) |                  |
|----------|----------------------------|---|------------------|--------------------------|------------------|
|          | %                          | Чоловіки n = 26 (%)                           | Жінки n = 21 (%) | Чоловіки n = 21 (%)      | Жінки n = 14 (%) |
| II n= 20 | 25                         | 19  | 33               | 14                       | 36               |
| ID n=28  | 32                         | 27  | 24               | 48                       | 43               |
| DD n=37  | 43                         | 54  | 43               | 38                       | 21               |

Анамнестично у 28 осіб усіх груп дослідження була виявлена обтяжена спадковість за ФП у родичів першої лінії, але суттєвих відмінностей по I/D поліморфізму від загальної популяції виявлено не було (II генотип – 25%; ID генотип – 42%; DD генотип – 32%).

Нами проведено порівняння питомої ваги генотипів в залежності від віку хворих з ФП (Рис.2). В статистичний аналіз не включали осіб, дебют фібриляції передсердь яких прийшовся на вік старше 70 років з причини малої кількості пацієнтів. Встановлено, що частка хворих з DD генотипом значно більше серед більш молодих хворих.

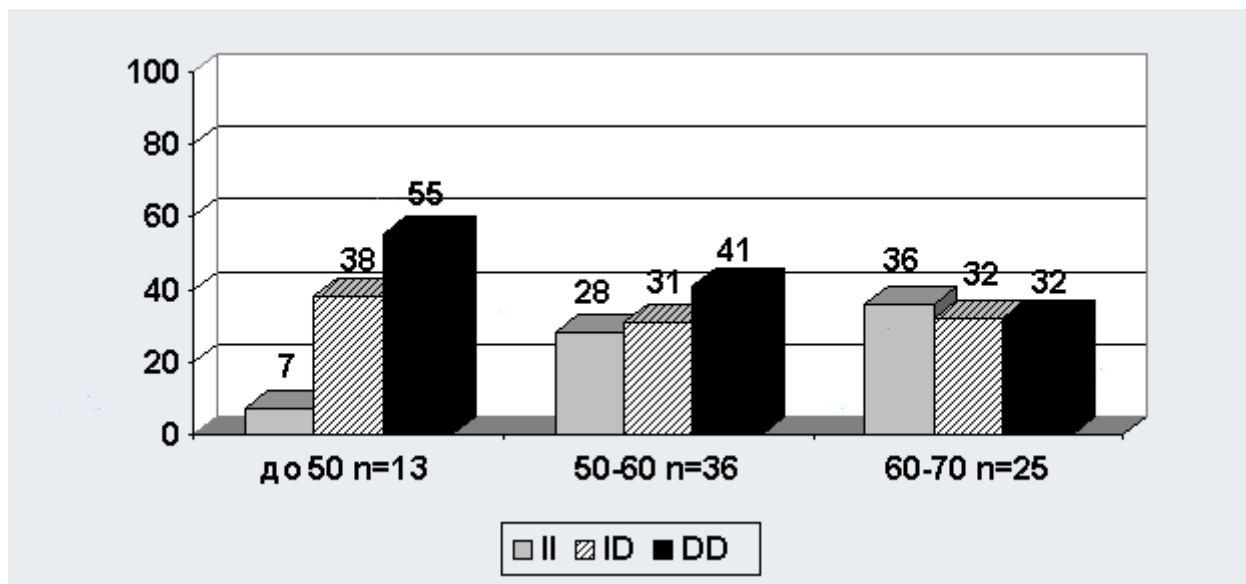


Рис. 2 Вікова особливість хворих на ФП та поліморфізм гена АПФ.

За даними діаграми можна зробити висновок, що у осіб з раннім початком ФП (до 50 років) тільки 7% хворих мали II генотип, 55% мали DD генотип, тобто можливо припустити, що наявність D алелю – предиктор розвитку ФП в молодому віці. У більш старших вікових категоріях розподіл генотипів приблизно рівний.

Статистичний аналіз ехокардіографічних показників в залежності від генотипу у хворих з різним перебігом ФП, продемонстрував, що у гомозигот з DD генотипом спостерігаються найбільш значимі зміни (табл.2).

Таблиця 2

**Ехокардіографічні показники хворих з ФП та поліморфізм гену АПФ.**

| Генотип | Пароксизмальна та персистуюча форми ФП |     | Постійна форма ФП |     | P   |
|---------|--|-----|-------------------|-----|-----|
|         | M ± σ                                  | m   | M ± σ             | m   |     |
|         | ІММЛШ                                  |     |                   |     |     |
| II      | 88,73±27.84                            | 9,8 | 91,81±27,06       | 7,8 | 0,7 |
| ID      | 94,68±21,00                            | 7,0 | 92,81±20.86       | 4,6 | 0,8 |
| DD      | 96,83±14.41                            | 5,4 | 107,81±20.86      | 8,5 | 0,5 |

|    | Ліве передсердя (мм) |      |            |      |        |
|----|----------------------|------|------------|------|--------|
| II | 42,66±3,5            | 1,2  | 45,6±2,9   | 1,3  | 0,14   |
| ID | 43,91±4,7            | 1,3  | 49,35±5,5  | 1,9  | 0,03*  |
| DD | 43,80±3,7            | 1,2  | 50,50±3,3  | 1,7  | 0,04*  |
|    | Коефіцієнт ЛП/КДР    |      |            |      |        |
| II | 0,83±0,10            | 0,03 | 0,99±0,12  | 0,05 | 0,017* |
| ID | 0,88±0,11            | 0,03 | 0,93±0,12  | 0,03 | 0,23   |
| DD | 0,87±0,07            | 0,02 | 0,89±0,15  | 0,05 | 0,7    |
|    | Фракція викиду (%)   |      |            |      |        |
| II | 58,12±9,03           | 3,2  | 58,08±1,5  | 0,6  | 0,99   |
| ID | 57,3±3,7             | 1,8  | 54,23±10,2 | 2,8  | 0,16   |
| DD | 54,8±3,7             | 1,2  | 46,9±8,03  | 2,5  | 0,01*  |
|    | ТЗСЛШ(мм)            |      |            |      |        |
| II | 11,0±0,89            | 0,8  | 10,6±0,98  | 0,4  | 0,8    |
| ID | 11,0±1,7             | 0,3  | 10,57±1,5  | 0,4  | 0,41   |
| DD | 11,6±2,5             | 0,5  | 11,83±0,9  | 0,3  | 0,59   |
|    | ТМЖП(мм)             |      |            |      |        |
| II | 10,9±0,83            | 0,2  | 11,6±0,89  | 0,4  | 0,15   |
| ID | 12,0±0,28            | 1,01 | 10,57±2,2  | 0,59 | 0,2    |
| DD | 11,0±1,75            | 0,5  | 11,78±2,16 | 0,72 | 0,37   |
|    | КДР(мм)              |      |            |      |        |
| II | 51,62±6,58           | 2,32 | 51,40±3,97 | 1,77 | 0,94   |
| ID | 49,58±3,36           | 0,97 | 52,57±8,92 | 2,38 | 0,28   |
| DD | 49,0±3,74            | 1,14 | 55,22±7,12 | 2,37 | 0,02*  |
|    | КСР(мм)              |      |            |      |        |
| II | 36,4±6,32            | 2,0  | 34,5±3,56  | 1,45 | 0,51   |
| ID | 34,63±2,33           | 0,70 | 36,61±8,35 | 2,35 | 0,45   |
| DD | 34,33±3,33           | 0,96 | 41,66±6,7  | 2,23 | 0,003* |

Примітка: \* –  $p < 0,05$

Розміри лівого передсердя у хворих на постійну ФП з ID та DD генотипами були достовірно більші ( $p = 0,03$  та  $p = 0,04$  відповідно  $r = -0,39$  та  $r = 0,86$ ) ніж при пароксизмальній та персистуючій ФП. ФВ пацієнтів з DD генотипом на 15,5% була нижчою у порівнянні із хворими з II генотипом ( $p = 0,01$ ;  $r = 0,31$ ).

Коефіцієнт ЛП/КДР достовірно відрізнявся тільки в групі II гомозигот і мав більші значення у хворих з постійною ФП ( $p = 0,017$ ,  $r = 0,61$ ). Показники КДР та КСР мали розбіжності у бік збільшення (КДР) та у бік зменшення (КСР) тільки у



гомозигот з постійною формою ФП: КДР ( $p= 0,02$ ;  $r= -0,46$ ) та показник КСР ( $p=0,003$ ;  $r= -0,45$ ). Аналіз показника КСР хворих із постійною формою ФП показав, що гомозиготи II мали досліджуваний показник достовірно більший ніж гомозиготи DD ( $p= 0,03$ ;  $r=0,25$ ).

Аналіз показників, які характеризують ступінь гіпертрофії лівого шлуночка: ІММЛШ, ТЗСЛШ та ЗСЛШ суттєвих розбіжностей в залежності від поліморфізму гена АПФ в обох групах не виявив.

### **Висновки**

1. У порівнянні з загальною популяцією у хворих із фібриляцією передсердь значно частіше зустрічається гомозиготний за D алеллю генотип.
2. Гомозиготний по D алелі генотип асоційований з більш ранньою маніфестацією ФП.
3. Чоловіча стать та наявність D алелі у гені АПФ підвищує ризик розвитку фібриляції передсердь та погіршує її перебіг. Хворі носії D алелі мали істотно нижчу фракцію викиду, достовірно більші розміри лівого передсердя.

### **Література**

1. Сичов О.С., Горбась І.М., Срібна О.В. Епідеміологічна оцінка поширеності різних форм фібриляції/тріпотіння передсердь та факторів їх виникнення в неорганізованій міській популяції // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – №3-4. – С. 97-103.
2. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1) // Nucl. Acids Res. 1990. V.20. P.1433.
3. Tiret L., Rigat B., Visvikis S., Breda C. et. al. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin-I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE level // Am. J. Hum. Genet. V. 51. P.197-205.
4. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Криводубская Т.Ю. и др. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией. //Кардиология. 2004. \*4.

С.19-22.

5. Соболева А.В., Киселев И.О., Рудоманов О.Г. и др. Влияние генотипа белков ренин-ангиотензинового каскада на структурно-функциональное состояние миокарда у спортсменов. //Артериальная гипертензия. 2002. Т.8, \*3. С.99-103.
6. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. // Артериальная гипертензия. 2002. Т.8, \*3. С.107-114.
7. Perticone F., Maio R., Cosco C., et al. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism. // Cardiovasc Res. 1999 Jul;43(1):1929.
8. West M.J., Summers K.M., Wong K.K., Burstow D.J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and left ventricular hypertrophy. The case against an association. // Adv Exp Med Biol. 1997;432:117-22.
9. Prasad N., O'Kane K.P., Johnstone H.A., et al. The relationship between blood pressure and left ventricular mass in essential hypertension is observed only in the presence of the angiotensin- converting enzyme gene deletion allele. //QJM. 1994 Nov;87(11):659-62.
10. Celentano A., Mancini F.P., Crivaro M., et al. Cardiovascular risk factors, angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension. //Am J Cardiol. 1999 Apr 15;83(8):1196-200.
11. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Feb;20(2):484-92
12. Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Ляшенко А.М., Львова А.Б. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 30-33

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПФ**

**Т.В.Мотылевская, В.И.Целуйко, С.Ю.Дмитриев**

Обследовано 85 больных с пароксизмальной/персистирующей и постоянной формами неклапанной фибрилляции предсердий. Была проанализирована связь между полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента и дебютом, течением, половыми различиями, эхокардиографическими показателями при разных формах фибрилляции предсердий. Полученные данные свидетельствуют, что носители D алеля имеют высокий риск развития ФП в более раннем возрасте. Более частое развитие ФП у мужчин связано с наличием гомозиготных по D делеции алелей. Установлено, что пациенты – носители D алеля имеют существенно сниженную фракцию выброса и достоверно большие размеры левого предсердия.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена АПФ, фибрилляция предсердий.

**COMPARISON CHARACTERISTICS  
OF COURSE OF ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING  
OF THE ACE GENE POLYMORPHISM**

**T.V.Motylevska, V.I.Tseluyko, S.J.Dmitriev**

We examined 85 patients with paroxysmal, persistent and permanent forms of nonvalvure atrial fibrillation. The relationships between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the debut, course, gender differences, echocardiographic parameters in various forms of atrial fibrillation were analyzed. These data suggest that the D allele carriers have a higher risk of atrial fibrillation at an earlier age. Most often the development of atrial fibrillation in men is associated with the presence of homozygous deletions of D allele. It was found that patients – carriers of D allele have significantly lower ejection fraction and significantly larger size of the left atrium.

**Key words:** ACE gene polymorphism, atrial fibrillation.