Бубешко Д.А.¹, Снежицкий В.А.¹, Степура Т.Л.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

Bubeshka D.¹, Snezhitskiy V.¹, Stepuro T.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с фибрилляцией предсердий и тахи-индуцированной систолической дисфункцией левого желудочка

The Insertion/Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene in Patients with Atrial Fibrillation and Tachycardia-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction

Резюме

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) (Alu I/D, rs4646994) с развитием тахи-индуцированной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и оценить связь указанного полиморфизма с прогрессированием симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), которые были разделены на 3 группы. Группа 1 – 33 пациента с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%). Группа 2 – 47 пациентов с ФП без систолической сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ ≥50%). В группу 3 включены 30 пациентов с ИБС и АГ без эпизодов ФП в анамнезе и ФВ ЛЖ ≥50%. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов с ФП и тахи-индуцированной систолической дисфункцией ЛЖ генотип DD (48,5%) и аллель D (63,6%) встречались чаще. Носительство генотипа DD и аллеля D у пациентов с ФП без систолической дисфункции составило 17 и 43,6% ($p<0,01$), у пациентов с ИБС и АГ без анамнеза ФП – 10 и 37% ($p<0,01$), у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний – 16,7 и 31,7% соответственно ($p<0,01$). Присутствие у пациентов с ФП генотипа DD ассоциировано с повышением риска развития тахи-индуцированной систолической дисфункции ЛЖ (ОШ=4,28; 95% ДИ 1,15–13,86). При этом наличие в генотипе мутантного аллеля D не связано с увеличением риска (ОШ=1,58; 95% ДИ 0,56–4,47). По истечении 18 месяцев наблюдения госпитализация, связанная с прогрессированием симптомов ХСН, потребовалась 79,2% пациентов с DD-генотипом и 33,9% с не-DD-генотипом ($p<0,01$). DD-генотип

(ОШ=1,24; 95% ДИ 1,04–9,32), наряду со среднесуточной ЧСС (ОШ=2,70; 95% ДИ 2,44–6,85) и значением ФВ ЛЖ (ОШ=0,81; 95% ДИ 0,24–0,97) оказался предиктором необходимости госпитализации, связанной с прогрессированием симптомов ХСН.

Выводы. DD-генотип полиморфизма гена ACE (Alu I/D) ассоциирован с увеличением риска развития тахи-индуцированной систолической дисфункции ЛЖ (ОШ=4,28; 95% ДИ 1,15–13,86) и прогрессированием симптомов ХСН у пациентов с ФП (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,04–9,32).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тахи-индуцированная систолическая дисфункция левого желудочка, ген ангиотензинпревращающего фермента.

Abstract

Purpose. To study the association between angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism (Alu I/D, rs4646994) and the development of tachycardia-induced left ventricular (LV) systolic dysfunction in patients with atrial fibrillation (AF) and to evaluate the relationship of this polymorphism with progression of the symptoms of heart failure (HF).

Materials and methods. There were examined 110 patients with ischemic heart disease and hypertension that were divided into 3 groups. Group 1 – 33 patients with AF and LV systolic dysfunction (LV ejection fraction (EF) <50%). Group 2 – 47 patients with AF, but without systolic heart failure (LVEF ≥50%). Group 3 – 30 patients without the history of AF and LVEF ≥50%. The control group included 30 relatively healthy patients without cardiovascular diseases and AF.

Results. It was revealed that in the group of patients with AF and tachycardia-induced LV systolic dysfunction, the DD-genotype (48.5%) and D-allele (63.6%) occurred more often. The frequency of DD-genotype and D-allele in patients with AF without LV systolic dysfunction was 17 and 43.6% ($p<0.01$); in patients with ischemic heart disease and hypertension without the history of AF – 10 and 31.7% ($p<0.01$); in patients without cardiovascular diseases – 16.7 and 31.7% ($p<0.01$). The presence of DD-genotype in patients with AF is associated with the increased risk of tachycardia-induced LV systolic dysfunction (Odds ratio (OR) = 4.28; 95% CI 1.15–13.86). The presence of mutant allele D is not associated with the increase risk (OR=1.58; 95% CI 0.56–4.47). After 18 months of follow-up, the hospitalization associated with progression of HF symptoms, was necessary in 79.2% patients with DD-genotype and 33.9% with not-DD-genotype ($p<0.01$). The DD-genotype (OR=1.24; 95% CI 1.04–9.32), heart rate (OR=2.70; 95% CI 2.44–6.85), and LV ejection fraction (OR=0.81; 95% CI 0.24–0.97) were independent predictors of hospitalization associated with progression of HF symptoms.

Conclusions. DD-genotype of the ACE gene polymorphism (Alu I/D) is associated with the increased risk of tachycardia-induced LV systolic dysfunction (OR=4.28; 95% CI 1.15–13.86) and progression of HF symptoms in patients with AF (OR=1.24; 95% CI 1.04–9.32).

Keywords: atrial fibrillation, tachycardia-induced left ventricular systolic dysfunction, angiotensin converting enzyme gene.

■ ВВЕДЕНИЕ

Тахи-индуцированная систолическая дисфункция представляет собой обратимое нарушение функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов без органического заболевания сердца, которое развивается на фоне неконтролируемой тахикардии при фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2].

Однако, несмотря на очевидные причины ее развития, остается не ясным тот факт, что не у всех пациентов с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) наблюдаются изменения систолической функции ЛЖ. Возможно, существует некая генетическая предрасположенность,

которая при определенных условиях способствует нарушению сократительной способности миокарда ЛЖ.

Клиническое улучшение и обратное развитие дисфункции ЛЖ при восстановлении синусового ритма или контроле ЧСС происходит в достаточно короткие сроки, в среднем от 14 дней до 2 месяцев. Большинство эхокардиографических параметров за это время значительно улучшаются, но размеры и объемы ЛЖ остаются повышенными на протяжении 14 месяцев, указывая на сохранение негативного ремоделирования. Вероятно, это связано с сохранением структурных аномалий в миокарде даже при возвращении к нормальной функции ЛЖ [3–5].

Важная роль в процессах ремоделирования миокарда отводится гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, англ. *angiotensin converting enzyme* – ACE) – ключевой фермент РААС, катализирующий продукцию ангиотензина II и деградацию брадикинина. Ген ACE, кодирующий АПФ, локализован в локусе 17q23.3 и имеет инсерционно-делеционный полиморфизм, обусловленный инсерцией (I) или делецией (D) Alu повтора размером в 287 оснований в интроне 16 (Alu I/D, международный код – rs4646994). С данным полиморфизмом связана различная степень экспрессии гена ACE и, соответственно, уровень фермента в плазме крови [6]. Было показано, что около 50% индивидуальной изменчивости концентрации ACE в плазме крови определяется влиянием именно данного полиморфизма [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциацию полиморфизма гена ACE (Alu I/D, rs4646994) с развитием тахи-индуцированной систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП и оценить связь указанного полиморфизма с прогрессированием симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 05.01.2015). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

На базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» были обследованы 110 пациентов (82 мужчины, 74,5%; средний возраст 59 (54; 65) лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), которые были разделены на 3 группы. Группа 1 – 33 пациента с ФП и систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%; 25 мужчин, 75,8%; средний возраст 59 (50; 63) лет). Группа 2 – 47 пациентов с ФП без систолической сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ ≥50%; 35 мужчин, 74,5%; средний возраст 61 (55; 65) год). В группу 3 включено 30 пациентов с ИБС и АГ без эпизодов ФП в анамнезе и ФВ ЛЖ ≥50% (22 мужчины, 73%; средний возраст 57 (50; 61) лет). Группа 4 была сформирована на базе УЗ «Поликлиника УВД г. Гродно», которую составили 30 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (21 мужчина, 70,0%; средний возраст 53 (52; 56) года).

В исследование не включались пациенты с пароксизмальной формой ФП, ФП на фоне органических клапанных пороков сердца, острым

или перенесенным инфарктом миокарда, миокардитом, тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, острыми воспалительными процессами любой локализации.

Диагноз тахи-индуцированной систолической дисфункции ввиду отсутствия специфических критериев выставлялся на основании наличия симптомов сердечной недостаточности у пациента с тахисистолической формой ФП, эхокардиографических показателей (снижение ФВ <50% оценивалось в двухмерном режиме по Симпсону), исключения коронарной (проведение чрескожной коронароангиографии), эндокринной и алкогольной этиологии сердечной недостаточности [1, 8, 9].

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате ультразвуковой диагностики Philips iE33 (Philips, US), включая стандартные измерения в М-, В-режиме, а также доплеровское исследование. Кинопетли, записанные в парастернальной проекции по длинной оси, включали от 5 до 10 сердечных циклов.

Для оценки показателей ЧСС проводилось холтеровское мониторирование электрокардиограммы с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Санкт-Петербург).

В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма гена ACE использовали цельную венозную кровь. Выделение геномной ДНК осуществлялось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ) из лейкоцитов крови. Последующий анализ полиморфизма гена ACE (rs4646994, Alu I/D) в выделенной ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реагентов (NP-519-100) производства «Синтол», РФ. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). В ходе анализа полученных результатов проверяли соответствие контрольных генотипов заявленным.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25 и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовался одно- и многофакторный регрессионный анализ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения частот генотипов Alu I/D полиморфизма гена ACE показал, что из общей выборки в 36,4% случаев встречался генотип II и в 56,8% – аллель I (табл. 1).

В группе с ФП и тахи-индуцированной систолической дисфункцией большее число пациентов оказались носителями мутантного генотипа DD и аллеля D по сравнению с пациентами групп 2–4. При этом пациенты без признаков систолической дисфункции независимо от наличия или отсутствия ФП и сердечно-сосудистой патологии не имели различий по распределению генотипов и аллелей (табл. 2, 3).

Таблица 1
Распределение генотипов и аллелей Alu I/D полиморфизма гена ACE (абс/%)

Показатель	Частота (абс/%)	
	абс.	%
Генотип (n=140)		
II	51	36,4
ID	57	40,7
DD	32	22,9
Аллель (n=280)		
I	159	56,8
D	121	43,2

Table 1
Distribution of genotypes and alleles of Alu I/D of the ACE gene polymorphism (abs/%)

Parameter	Frequency (abs/%)	
	abs.	%
Genotype (n=140)		
II	51	36.4
ID	57	40.7
DD	32	22.9
Allele (n=280)		
I	159	56.8
D	121	43.2

Таблица 2
Частота встречаемости генотипов Alu I/D полиморфизма гена ACE (абс/%)

Генотип	Частота (абс/%)			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
II	7 (21,2%)	14 (29,8%)	14 (46,7%)	16 (53,3%)
ID	10 (30,3%)	25 (53,2%)	13 (43,3%)	9 (30%)
DD	16 (48,5%)	8 (17,0%)*	3 (10,0%)*	5 (16,7%)*
Всего	33 (100%)	47 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с группой 1 (p<0,01).

Table 2
The frequency of occurrence of Alu I/D genotypes of the ACE gene polymorphism (abs/%)

Genotype	Frequency (abs/%)			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
II	7 (21.2%)	14 (29.8%)	14 (46.7%)	16 (53.3%)
ID	10 (30.3%)	25 (53.2%)	13 (43.3%)	9 (30%)
DD	16 (48.5%)	8 (17.0%)*	3 (10.0%)*	5 (16.7%)*
Total	33 (100%)	47 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Note: * statistically significant differences compared to group 1 (p<0.01).

Таблица 3
Частота встречаемости аллелей Alu I/D полиморфизма гена ACE (абс/%)

Аллель	Частота (абс/%)			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
I	24 (36,4%)	53 (56,4%)*	41 (68,3%)*	41 (68,3%)*
D	42 (63,6%)	41 (43,6%)*	19 (31,7%)*	19 (31,7%)*
Всего	66 (100%)	94 (100%)	60 (100%)	60 (100%)

Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с группой 1 (p<0,01).

Table 3
The frequency of occurrence of Alu I/D alleles of the ACE gene polymorphism (abs/%)

Allele	Frequency (abs/%)			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
I	24 (36.4%)	53 (56.4%)*	41 (68.3%)*	41 (68.3%)*
D	42 (63.6%)	41 (43.6%)*	19 (31.7%)*	19 (31.7%)*
Total	66 (100%)	94 (100%)	60 (100%)	60 (100%)

Note: * statistically significant differences compared to group 1 ($p < 0.01$).

При расчете показателя отношения шансов (ОШ) установлено, что присутствие гомозиготного генотипа DD увеличивает вероятность тахи-индуцированной систолической дисфункции у пациентов с ФП (ОШ=4,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–13,86). При этом наличие в генотипе мутантного аллеля D не связано с увеличением риска развития дисфункции ЛЖ (ОШ=1,58; 95% ДИ 0,56–4,47).

Пациенты с ФП (n=80) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от генотипа (подгруппа А – DD-генотип, подгруппа В – ID+II-генотипы) и проведен анализ лабораторных и инструментальных показателей (табл. 4). У носителей генотипа DD отмечалось увеличение систолических размеров ЛЖ и снижение ФВ, соответственно, наблюдался более высокий

Таблица 4
Сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей у пациентов исследуемых групп

Параметры	DD-генотип (n=24)	ID+II-генотипы (n=56)	p
Дистанция, пройденная по тесту 6-минутной ходьбы, м	313 (240; 440)	373 (317; 462)	0,011
NT-proBNP, пг/мл	793 (354; 1684)	470 (302; 820)	0,026
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	94 (80; 106)	80 (71; 99)	0,036
Размер ЛП, мм	45 (42; 48)	44 (40; 48)	0,374
КДР, мм	58 (53; 61)	55 (52; 59)	0,152
КСР, мм	44 (37; 47)	38 (34; 42)	0,006
КДО, мл	163 (134; 187)	144 (127; 170)	0,159
КСО, мл	87 (55; 100)	62 (47; 79)	0,019
УО, мл	79 (71; 87)	83 (71; 93)	0,477
ФВ (В-режим), %	46 (42; 55)	58 (48; 63)	0,009
МЖП в диастолу, мм	13 (12; 15)	13 (11; 14)	0,401
МЖП в систолу, мм	17 (15; 20)	17 (16; 19)	0,902
ЗС ЛЖ в диастолу, мм	12 (11; 14)	12 (11; 13)	0,118
ЗС ЛЖ в систолу, мм	18 (16; 19)	17 (16; 18)	0,133
Масса миокарда, г	324 (287; 358)	294 (250; 341)	0,104
ИММ ЛЖ, г/м ²	143 (130; 176)	136 (116; 157)	0,162
Размер ПЖ, мм	26 (24; 27)	26 (25; 29)	0,537
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	32 (29; 40)	26 (25; 34)	0,009

Примечания: ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММ – индекс массы миокарда, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ЛА – легочная артерия, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудочек, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Table 4

Comparative characteristics of laboratory and instrumental parameters in patients of the studied groups

Parameters	DD-genotype (n=24)	II+ID-genotypes (n=56)	p
6-minute-walking-distance, m	313 (240; 440)	373 (317; 462)	0.011
NT-proBNP, pg/ml	793 (354; 1684)	470 (302; 820)	0.026
Heart rate	94 (80; 106)	80 (71; 99)	0.036
LA, mm	45 (42; 48)	44 (40; 48)	0.374
EDD, mm	58 (53; 61)	55 (52; 59)	0.152
ESD, mm	44 (37; 47)	38 (34; 42)	0.006
EDV, ml	163 (134; 187)	144 (127; 170)	0.159
ESV, ml	87 (55; 100)	62 (47; 79)	0.019
SV, ml	79 (71; 87)	83 (71; 93)	0.477
LVEF, %	46 (42; 55)	58 (48; 63)	0.009
LV septum (diastola), mm	13 (12; 15)	13 (11; 14)	0.401
LV septum (systola), mm	17 (15; 20)	17 (16; 19)	0.902
Posterior wall LV (diastola), mm	12 (11; 14)	12 (11; 13)	0.118
Posterior wall LV (systola), mm	18 (16; 19)	17 (16; 18)	0.133
LV mass, g	324 (287; 358)	294 (250; 341)	0.104
RV, m	26 (24; 27)	26 (25; 29)	0.537
PASP, mm Hg	32 (29; 40)	26 (25; 34)	0.009

Notes: LV mass – left ventricle mass, EDV – end diastolic volume, EDD – end diastolic diameter, ESV – end systolic volume, ESD – end systolic diameter, PASP – pulmonary arterial systolic pressure, LA – left atrium, RV – right ventricle, SV – stroke volume, LVEF – left ventricular ejection fraction, NT-proBNP – N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide.

уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и меньшая дистанция, пройденная по тесту 6-минутной ходьбы.

Неблагоприятным фактором оказалось носительство генотипа DD и в отношении прогрессирования симптомов ХСН у пациентов с ФП (n=80). За время наблюдения (медиана 18 месяцев) госпитализация в связи с прогрессированием симптомов ХСН потребовалась 47,5% пациентов (n=38). Среди пациентов с DD-генотипом (n=24) в госпитализации нуждались 79,2% (n=19), а в группе с II- и ID-генотипами (n=56) – 33,9% (n=19, p<0,01). Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных показателей на момент включения пациентов в исследование представлена в табл. 5.

При многофакторном регрессионном анализе DD-генотип (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,04–9,32) наряду со среднесуточной ЧСС (ОШ=2,70; 95% ДИ 2,44–6,85) и значением ФВ ЛЖ (ОШ=0,81; 95% ДИ 0,24–0,97) определены предикторами необходимости госпитализации, связанной с прогрессированием симптомов ХСН.

В настоящее время изучению связи полиморфизмов гена ACE с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы уделяется большое внимание. Ряд исследований продемонстрировали ассоциацию между Alu I/D полиморфизмом гена ACE и развитием систолической дисфункции ЛЖ различного генеза. Так, в крупном исследовании при сравнении распределения полиморфных вариантов гена ACE у 400 пациентов с диагнозом гипертрофической, дилатационной или рестриктивной кардиомиопатии (КМП) и группой контроля (235 здоровых лиц) установлена более высокая частота носительства DD-генотипа у пациентов с дилатационной КМП [10].

Таблица 5

Характеристика показателей у пациентов исследуемых групп

Параметры	Группа 1 (прогрессирования ХСН нет), n=42	Группа 2 (прогрессирование ХСН), n=38	p
Возраст, лет	59 (54; 65)	59 (53; 65)	0,648
Пол (м), n (%)	35 (83,3%)	31 (81,6%)	0,533
Давность ФП, мес.	6 (2; 11)	5 (3; 10)	0,885
Индекс массы тела, кг/м ²	30 (28; 34)	33 (28; 35)	0,481
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	76 (70; 89)	97 (81; 113)	0,013
Nt-proBNP, пг/мл	464 (240; 750)	730 (347; 1289)	0,010
DD-генотип	5 (11,9%)	19 (50%)	0,0002
Размер ЛП, мм	44 (41; 47)	44 (40; 48)	0,876
КДР, мм	54 (52; 58)	59 (53; 62)	0,135
КСР, мм	36 (33; 41)	42 (38; 46)	0,006
КДО, мл	141 (127; 167)	165 (133; 185)	0,140
КСО, мл	52 (46; 74)	80 (59; 95)	0,003
УО, мл	84 (76; 93)	79 (61; 86)	0,083
ФВ (В-режим), %	59 (54; 64)	44 (42; 52)	0,001
Масса миокарда левого желудочка, г	265 (249; 338)	323 (286; 344)	0,025
ИММ ЛЖ, г/м ²	130 (114; 150)	150 (136; 170)	0,009
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	26 (24; 32)	32 (26; 40)	0,004
Размер ПЖ, мм	25 (23; 27)	26 (25; 29)	0,346

Table 5

Characteristic of indicators in patients of the studied groups

Parameters	Group 1 (without progression of HF), n=42	Group 2 (progression of HF), n=38	p
Age, years	59 (54; 65)	59 (53; 65)	0.648
Sex (male), n (%)	35 (83,3%)	31 (81,6%)	0.533
Duration of AF, month	6 (2; 11)	5 (3; 10)	0.885
Body mass index, kg/m ²	30 (28; 34)	33 (28; 35)	0.481
Heart rate	76 (70; 89)	97 (81; 113)	0.013
Nt-proBNP, pg/ml	464 (240; 750)	730 (347; 1289)	0.010
DD-genotype	5 (11,9%)	19 (50%)	0.0002
LA, mm	44 (41; 47)	44 (40; 48)	0.876
EDD, mm	54 (52; 58)	59 (53; 62)	0.135
ESD, mm	36 (33; 41)	42 (38; 46)	0.006
EDV, ml	141 (127; 167)	165 (133; 185)	0.140
ESV, ml	52 (46; 74)	80 (59; 95)	0.003
SV, ml	84 (76; 93)	79 (61; 86)	0.083
LVEF, %	59 (54; 64)	44 (42; 52)	0.001
LV mass, g	265 (249; 338)	323 (286; 344)	0.025
RV, m	26 (24; 32)	32 (26; 40)	0.004
PASP, mm Hg	25 (23; 27)	26 (25; 29)	0.346

В другом исследовании [11] выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена ACE с систолической функцией и размерами ЛЖ у пациентов с идиопатической КМП. Пациенты с генотипом DD имели более низкую ФВ (DD=23,5±0,7%, не-DD=26,8±0,8%, p=0,009), конечно-систолический размер ЛЖ был значительно выше (DD=59,6±0,9 мм, не-DD=56,3±0,8 мм, p=0,006).

Что касается прогноза, Chang S.N. et al. (2010) на выборке из 509 пациентов обнаружили, что присутствие DD-генотипа гена ACE связано с повышением риска развития систолической сердечной недостаточности в 1,37 раза ($p=0,475$), а присутствие генотипа ID – в 5,95 раза ($p=0,001$) по сравнению с носителями генотипа II [12].

Работ, посвященных исследованию причин возникновения тахи-индуцированной дисфункции ЛЖ, совсем немного. Полученные нами результаты согласуются с данными Deshmukh et al. (2010), которые изучали распределение генотипов ACE у пациентов с суправентрикулярной и желудочковой тахикардией в сочетании с дисфункцией ЛЖ и без нее. В этой работе была выявлена более высокая распространенность DD-генотипа в группе с тахи-индуцированной систолической дисфункцией ЛЖ ($p<0,035$) [13].

Однако в наше исследование включены пациенты с ФП, а, как известно, активация РААС занимает важное место в патогенезе этой аритмии [14]. Тем не менее пациенты с ФП без признаков систолической дисфункции не имели различий в распределении генотипов по сравнению с пациентами без анамнеза ФП. Это наблюдение позволяет рассматривать Alu I/D полиморфизм гена ACE как возможный маркер развития тахи-индуцированной дисфункции ЛЖ и может быть начальной ступенью к идентификации генетического механизма ее возникновения.

Причина более частого развития систолической дисфункции ЛЖ у носителей генотипа DD, вероятно, обусловлена более высокой активностью РААС. Установлено, что уровень ACE в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по D-аллелю, был почти в два раза выше, чем у гомозиготных по I-аллелю, и имел среднее значение у гетерозиготных. При этом отмечалась корреляция между D-аллелем и уровнем АПФ в крови, лимфе и тканях [7]. Таким образом, непрерывная тахикардия у пациентов с DD-генотипом может привести к чрезмерной экспрессии АПФ и, следовательно, к более высокому уровню ангиотензина II, оказывающему негативное влияние на состояние миокарда.

При анализе генетических ассоциаций мы не учитывали влияние на результаты исследования эффектов взаимодействия с другими генами, вовлеченными в патогенез заболевания. Поэтому необходимы дальнейшие более крупные исследования для оценки вклада Alu I/D полиморфизма гена ACE в развитие тахи-индуцированной дисфункции ЛЖ.

■ ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с фибрилляцией предсердий и тахи-индуцированной систолической дисфункцией ЛЖ генотип DD и аллель D Alu I/D полиморфизма гена ACE встречается чаще, чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($p<0,01$).
2. Вероятность развития тахи-индуцированной систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с фибрилляцией предсердий при наличии генотипа DD повышена в 4,28 раза (95% ДИ 1,15–13,86).
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий DD-генотип Alu I/D полиморфизма гена ACE ассоциирован с прогрессированием симптомов ХСН (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,04–9,32).

Финансирование. Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований (договор № M17M-157).

Funding. Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (contract No. M17M-157).

Вклад авторов: Бубешко Д.А. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор материала, интерпретация полученных данных и написание текста; Снежицкий В.А. – концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации; Степура Т.Л. – определение полиморфизмов, редактирование текста.

Authors' contribution: Bubeshka D. – participation in the development of the concept and design of the study, collection of material, interpretation of the obtained data and writing the text; Snezhitskiy V. – concept and design of the study, final approval of the manuscript for publication; Stepuro T. – definition of polymorphisms, text editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gupta S., Figueredo V.M. (2014) Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol*, vol. 172, no 1, pp. 40–6.
2. Bubeshka D.A., Snezhitskiy V.A. (2015) K voprosu o mekhanizmah razvitiya tahi-indutsirovannoy kardiomiopatii u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy. *Zhurn. GrGMU*, vol. 2, no 50, pp. 24–9.
3. Neadios S. (2014) Long-term follow-up after atrial fibrillation ablation in patients with impaired left ventricular systolic function: the importance of rhythm and rate control. *Heart Rhythm*, vol. 11, no 3, pp. 344–51.
4. Chin A., Badri M., Ntusi N.B., Okreglicki A. (2012) The clinical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics and long-term outcome of patients with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc. J. Afr*, vol. 23, no 3, pp. 136–42.
5. Ju W. (2014) Tachycardiomyopathy complicated by focal atrial tachycardia: incidence, risk factors, and long-term outcome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*, vol. 25, no 9, pp. 953–7.
6. Amara A. (2018) The Effect of ACE I/D Polymorphisms Alone and With Concomitant Risk Factors on Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*, vol. 24, no 1, pp. 157–163.
7. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*, vol. 86, no 4, pp. 1343–6.
8. Ellis E.R., Josephson M.E. (2013) What About Tachycardia-induced Cardiomyopathy? *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*, vol. 2, no 2, pp. 82–90.
9. Donghua Z. (2013) Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia. *J. Interv. Card. Electrophysiol*, vol. 36, no 1, pp. 27–32.
10. Candy G.P., Skudicky D., Mueller U.K. (1999) Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*, vol. 83, no 5, pp. 740–4.
11. Rani B., Kumar A., Bahl A. (2017) Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol. Cell. Biochem*, vol. 427, pp. 1–11.
12. Chang S.N., Lin J.W., Juang J.M. (2010) Association between genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system and systolic heart failure revised by a propensity score-based. *Cardiology*, vol. 116, no 4, pp. 279–285.
13. Deshmukh P.M., Krishnamani R., Romanyshyn M. (2004) Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with tachycardia cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Med*, vol. 13, no 3, pp. 455–8.
14. Khatib R., Joseph P., Briel M. (2013) Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol*, vol. 164, no 1, pp. 17–24.

Подана/Submitted: 23.11.2020

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: bubeshkodarya@gmail.com