

УДК 616.12+616-097.1

Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40

Т.В. Міхалева¹, О.С. Сичов¹, Т.В. Гетьман¹, В.Г. Гур'янов², К.О. Міхалев³¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фібриляція передсердь, рецидив, синусовий ритм, rs10465885, конексин-40

Упродовж останнього десятиліття спостерігається величезний прогрес у вивченні генетичної архітектури фібриляції передсердь (ФП). Традиційні й новітні генетичні дослідження дозволили виявити як рідкісні, так і більш поширені генетичні варіанти, асоційовані з ФП [6, 9, 11, 22]. Одним із таких генетичних варіантів (однонуклеотидних поліморфізмів, ОНП) є rs10465885, розташований у регуляторному ТАТА-боксі (ТАТА box або Hogness box) промотора В гена, що кодує білок щілинних з'єднань (gap junction protein) конексин-40 (Cx40) [10, 32]. У тканинах серця виявлено множинні типи конексинів, зокрема Cx40, який головним чином експресується в передсердях і провідній системі [30].

Міокардіальні конексини позиціонуються як важливі чинники виникнення ФП. Згідно з результатами проведених на сьогодні досліджень, зокрема із застосуванням оптичного мапування високої роздільної здатності та імунофлуоресценції, вважається, що зміна рівня експресії і розподілу (топології) Cx40 у міокарді передсердь порушує електричне спряження кардіоміоцитів. Це своєю чергою сприяє формуванню клітинного субстрату для виникнення і підтримання ФП [12, 30].

На сьогодні в базі даних Ensemble доступна інформація про розподіл поліморфних варіантів rs10465885 у популяціях європеоїдів без ФП (проекти 1000 Genomes Project і HapMap Project) [3]. Окрім того, у 2015 р. опубліковано дані щодо розподілу варіантів rs10465885 в українській популяції (пацієнти з ФП неклапанного генезу та контрольні особи) [5].

У теперішній час одним із найбільш складних і дискусійних питань у сфері вивчення ФП є імплементація отриманих результатів фундаментальних досліджень у клінічну практику. Закриття цієї «трансляційної прогалини» шляхом вивчення асоціацій різноманітних патомеханізмів (зокрема генетичних) з фенотиповими ознаками пацієнтів із ФП та її клінічним перебігом – перспективне завдання в аритмології, до реалізації якого сьогодні залучені кілька міжнародних консорціумів, зокрема EUTRAF [9, 25]. При цьому важливим є виявлення групи (чи груп) пацієнтів із ФП, які, ймовірно, дадуть адекватну (чи навпаки – неадекватну) відповідь на певні стратегії лікування або продемонструють ті чи інші особливості клінічного перебігу аритмії (наприклад, у контексті її рецидивування після відновлення синусового ритму (СР),

прогресування і виникнення ускладнень) [15, 19, 31].

Мета роботи – визначити предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму, а також встановити роль rs10465885 гена конексину-40 у його виникненні.

Матеріал і методи

У період з грудня 2011 р. до червня 2013 р. послідовно залучили та обстежили 104 пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС), їх поєднання, міокардіофіброзу, а також метаболічної кардіоміопатії. Серед обстежених пацієнтів були 80 (76,9 %) чоловіків і 24 (23,1 %) жінки віком 25–65 років, у середньому (53 ± 10) років. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 28,3 (26,0–31,8) $\text{кг}/\text{м}^2$ (тут і далі в роботі кількісні показники представлено як медіана (перший – третій квартилі)). Ожиріння реєстрували у 33 (31,7 %) осіб.

ГХ була у 70 (67,3 %) пацієнтів: у 5 (7 %) – I стадії, 45 (64 %) – II, 20 (29 %) – III стадії. Діагностику стабільної ІХС ($n=62$; 59,6 %) здійснювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 р. [29]: дифузний кардіосклероз діагностували у 51 (82 %) пацієнта; стабільну стенокардію напруження – в 11 (18 %) (I функціонального класу – в 1 пацієнта; II – у 9; III – в 1). У 2 (1,9 %) зі 104 залучених пацієнтів зареєстрували післяінфарктний кардіосклероз (перенесений в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q). Міокардіофіброз діагностували у 37 (35,6 %) пацієнтів, метаболічну кардіоміопатію – у 5 (4,8 %).

У 5 (4,8 %) пацієнтів були дані про перенесене в анамнезі гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт або транзиторну ішемічну атаку).

У 81 (77,9 %) пацієнта були ознаки хронічної серцевої недостатності (СН): I стадії – у 64 (79 %), II стадії – у 17 (21 %). Серед них функціональний клас СН за класифікацією NYHA був визначений у 70 пацієнтів: I – у 33 (47 %), II – у 37 (53 %).

У 5 (4,8 %) пацієнтів був цукровий діабет 2-го типу. Серед них компенсований – у 3, субкомпенсований – у 2; легкого ступеня – у 2, середньої тяжкості – у 3 осіб. Дані про хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) були

у 6 (5,8 %) пацієнтів. Хронічну хворобу нирок (ХХН) діагностували у 7 пацієнтів (10,2 %): хронічний пієлонефрит – у 5, сечокам'яну хворобу – в 1, полікістозну хворобу – в 1. Структурну патологію (ЩЗ) діагностовано у 33 (41 %) осіб. Дані про функціональний стан ЩЗ були доступні у 86 (82,7 %) пацієнтів: еутиреоз – у 75 (87 %), латентний гіпотиреоз – в 11 (13 %).

Серед обстежених пацієнтів у 29 (27,9 %) була пароксизмальна форма ФП, у 75 (72,1 %) – персистентна (у тому числі у 10 – тривала персистентна). У 17 (16,4 %) пацієнтів була констеляція ФП і тріпотіння передсердь (ТП). У 43 (41,3 %) пацієнтів ФП діагностовано вперше. Середній вік дебюту ФП становив 49 (39–55) років (мінімальний – 20, максимальний – 65 років, в одного пацієнта).

Розподіл пацієнтів за ризиком інсульту, який оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASc, був таким: 0 балів – 26 (25,0 %); 1 бал – 37 (35,6 %); ≥ 2 бали – 41 (39,4 %) (у середньому 1 (1–2) бал; мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів).

Розподіл пацієнтів за класами шкали EHRA [25] був таким: I – 26 (25,0 %) осіб; II – 63 (60,6 %); III – 14 (13,5 %); IV – 1 (0,9 %).

Критерії незалучення у дослідження: вік понад 65 років; природжені вади серця; набуті ураження клапанів серця запального або дегенеративного генезу; величина фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) < 45 %; СН IIБ–III стадії; кардіоміопатії (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); пухлини серця; нестабільна стенокардія упродовж останнього місяця; документовані ІМ упродовж останніх трьох місяців; гострий міокардит; наявність додаткових провідних шляхів; цукровий діабет 1-го типу; тяжкий, а також декомпенсований цукровий діабет 2-го типу; ХОЗЛ III–IV стадії; ХХН IV–V стадій (розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 $\text{мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$); хронічні захворювання печінки у фазі декомпенсації; системні захворювання сполучної тканини; тиреотоксикоз; декомпенсований гіпотиреоз; злоякісні новоутворення; вагітність; гематологічні захворювання, у тому числі анемічний синдром середнього та тяжкого ступеня; клінічно виражена патологія опорно-рухового апарату, у тому числі загострення подагричного артриту; вагітність; відсутність інформованої згоди, зокрема некомплаєнтність щодо лікування.

Усім пацієнтам виконували трансторакальну ехокардіографію із застосуванням стандартних

методик. Масу міокарда ЛШ визначали за кубічною формулою R.V. Devereux у модифікації Американського товариства фахівців з ехокардіографії [20].

Алельну дискримінацію T-26→C rs10465885 [3] вивчали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі та відповідного програмного забезпечення (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) із застосуванням набору TaqMan SNP Genotyping Assay C_2694726_10 [4]. Референтний (дикий, мажорний) алель був представлений тимідиловим нуклеотидом (T), мінорний – цитидиловим (C). Розподіл поліморфних варіантів rs10465885 серед 73 (70,2 %) пацієнтів, яким виконували полімеразну ланцюгову реакцію, був таким: TT – 17 (23,3 %) пацієнтів, CT – 33 (45,2 %), CC – 23 (31,5 %).

Серед залучених у дослідження 104 пацієнтів ретроспективно проаналізували 122 випадки відновлення СР: 32 (26,2 %) випадки медикаментозної кардіоверсії (МК) (29 пацієнтів: у 3 пацієнтів – 3 повторних випадки); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (ЕКВ) (53 пацієнти: у 6 пацієнтів – 10 повторних випадків); а також 27 (22,2 %) випадків відновлення СР у результаті проведення радіочастотної абляції (РЧА) (22 пацієнти: у 5 пацієнтів – 5 повторних випадків). Загалом у 12 пацієнтів додатково аналізували 18 повторних випадків.

МК відбулася на тлі застосування окремих антиаритмічних препаратів (ААП) – парентерально (прокаїнамід, аміодарон) та/або перорально (пропафенон, аміодарон). Структура тривалості епізодів ФП, з приводу яких здійснювали МК, була такою (n=32): < 24 год – 13 (41 %) випадків; ≥ 24 год (1 доба) – < 1 міс – 9 (28 %) випадків; ≥ 1 міс – 10 (31 %) випадків.

Структура тривалості епізодів ФП, з приводу яких здійснювали ЕКВ (n=63), була представлена таким чином: < 1 міс – в 11 (17 %) випадках; ≥ 1 міс – < 12 міс – 49 (78 %) випадків; ≥ 12 міс – 3 (5 %) випадки.

У групі 27 випадків РЧА анамнестичний плановий прийом ААП I класу здійснювався у 15 (56 %) випадках, III класу – у 17 (63 %). Рефрактерність до одного ААП I/III класів в анамнезі відзначено в 9 (33 %) випадках, двох – 8 (30 %), трьох – 2 (7 %), а також чотирьох – 3 (11 %). Розподіл проаналізованих випадків РЧА за типами втручання був таким: ізоляція легеневих вен (ІЛВ) – 9 (33 %); абляція (блок) каватрикуспі-

дального перешийка (каватрикуспідальний блок, КТБ) – 4 (12 %); ІЛВ/КТБ – у 14 (52 %) випадках (у пацієнтів з поєднаним перебігом ФП/ТП).

Тривалість динамічного спостереження становила 23 (15–29) місяці. Протирецидивна антиаритмічна терапія була представлена препаратами IC (пропафенон – у 20 (16,4 %) випадках, етацин – 3 (2,5 %), флекаїнід – 1 (0,8 %)) і III класів (аміодарон – у 79 (64,8 %) випадках, соталол – у 9 (7,4 %)).

Клінічний наслідок «рецидив ФП» констатували у випадку документально підтвердженого(-их) епізоду(-ів) аритмії (за допомогою стандартної електрокардіограми або її моніторингу за Холтером). З урахуванням тривалості динамічного спостереження у кожному конкретному випадку, наприкінці цього періоду СР зберігався у 37 (30,3 %) випадках (МК – 9; ЕКВ – 16; РЧА – 12); клінічно значущі рецидиви ФП реєстрували у 85 (69,7 %) випадках (МК – 23; ЕКВ – 47; РЧА – 15). На умовних проміжних етапах динамічного спостереження відношення випадків збереження СР/рецидив ФП було таким: 3 місяці (90 днів) – 69/53 (n=122); півроку (180 днів) – 61/61 (n=122); 1 рік (360 днів) – 40/76 (n=116); 1,5 року (540 днів) – 26/79 (n=105); 2 роки (720 днів) – 14/83 (n=97); 2,5 року (900 днів) – 7/84 (n=91); 3 роки (1080 днів) – 1/85 (n=86).

Серед 23 випадків рецидиву ФП після МК повторне виникнення клінічно значущого епізоду аритмії відбулося в такі терміни: < 1 місяця – в 1 випадку; ≥ 1 місяця – < 1 року – у 18 випадках; ≥ 1 року – у 4 випадках.

Рецидиви ФП після проведення ЕКВ стратифікували відповідно до профільних рекомендацій Європейського товариства кардіологів [27, 28]. Серед 47 випадків неутримання СР після ЕКВ початково неефективною процедура була в 1 випадку; негайний рецидив ФП був зареєстрований у 4 випадках; рецидив у термін ≤ 5 діб – у 6 випадках. У решті 36 випадків рецидив ФП зафіксовано у термін > 5 діб після ЕКВ: у термін до < 1 міс – 11 випадків; ≥ 1 міс – < 6 місяців – 13 випадків; ≥ 6 місяців – < 12 міс – 6 випадків; ≥ 12 міс – 6 випадків.

Рецидиви ФП після проведення РЧА (15 випадків) інтерпретували відповідно до рекомендацій консенсусних документів HRS/EHRA/ECAS [7, 8]: ранні рецидиви (реєстрували як упродовж 3-місячного сліпого періоду, так і після його

завершення) – 8 випадків; власне рецидиви (у період від 3 до 12 місяців) – 5 випадків; пізні (дуже пізні) рецидиви (у період ≥ 12 міс) – 2 випадки.

З урахуванням сучасних підходів до комплексного аналізу генетичних та епігенетичних даних у пацієнтів з ФП [9, 13, 19, 31], один із етапів дослідження передбачав встановлення взаємозв'язків фенотипових ознак залучених пацієнтів з rs10465885 гена Cx-40 за допомогою нейромережевого генетичного алгоритму [14]. Дані про це опубліковано нами раніше [2, 21].

У результаті роботи нейромережевого генетичного алгоритму були відібрані такі ознаки, асоційовані з rs10465885 (умовні наслідки – генотип CC проти об'єднаної групи генотипів (TT + CT)): вік дебюту ФП (градації за декадами), СН (градації немає СН, СН I стадії і СН IIA стадії), товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (градації норма, потовщення I та II ступенів [20]), середньостінкове фракційне укорочення ЛШ (градації норма, зниження I, II та III ступенів [20]), а також маса міокарда ЛШ/зріст^{2.7} (градації норма, збільшення I, II і III ступенів [20]). Виявлено такі операційні характеристики нелінійної нейронної мережі – НМ (багат шаровий перцептрон з одним прихованим шаром), яка описувала досліджувані взаємозв'язки: площа під характеристичною кривою 0,862 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,784–0,920); чутливість 78,6 % (95 % ДІ 59,0–91,7 %); специфічність 79,8 % (95 % ДІ 69,6–87,7 %); діагностична точність 79,5 % (95 % ДІ 72,0–87,0 %).

За допомогою побудованої НМ (багат шаровий перцептрон), з огляду на її операційні характеристики, було визначено ймовірність носійства альтернативного поліморфного варіанта rs10465885 (за величиною функції активації) у 31 пацієнта, яким не проводили генотипування (умовно висока ймовірність носійства варіантів CC або не-CC: 6 і 25 пацієнтів відповідно).

На основі встановлених фенотипових показників, за допомогою самоорганізованих НМ Кохонена [14], виділено чотири фенотипові кластери (ФК). Розподіл за приналежністю до ФК залучених у дослідження 104 пацієнтів, в яких аналізували зазначені 122 випадки відновлення CP, був таким: ФК₁ – 43 пацієнти (57 випадків), ФК₂ – 24 (26), ФК₃ – 18 (20) та ФК₄ – 19 (19). Також були сформовані інтегральні кластери (групи) (ІК) пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що враховували прина-

лежність до ФК та носійство (чи умовно високу ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 не-CC чи CC: ІК₁ (ФК₁ + не-CC) – 26 пацієнтів (32 випадки відновлення CP); ІК₂ (ФК₁ + CC) – 17 (25); ІК₃ (ФК₂₃₄ + не-CC) – 49 (50); ІК₄ (ФК₂₃₄ + CC) – 12 (15) [2, 21].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., США), Statistica Neural Networks v. 4.0e (StatSoft Inc., США), SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., США), MedCalc v. 17.9 (MedCalc Software bvba, Бельгія), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., США), MedStat v. 1.0 [1] та EZR v. 1.36. Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіана (перший і третій квартилі). Порівняння кількісних ознак у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, у трьох – за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Краскела – Уолліса. Порівняння частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона та/або точного критерію Фішера, а також з використанням z-тесту і процедури Мараскуїло – Ляха – Гур'янова (МЛГ) [1]. Для аналізу функції дожиття без рецидиву ФП застосовували метод побудови кривих Каплана – Мейера. Порівняння кривих дожиття проводили за допомогою логарифмічного рангового критерію (log-rank test (Мантела – Кокса)) та тесту Вілкоксона (узагальнення Бреслоу критерію Вілкоксона), з їх подальшими парними зіставленнями. Для виявлення предикторів рецидиву ФП застосовували метод побудови й аналізу моделі пропорційних ризиків Кокса, а також логістичний регресійний аналіз. Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $P < 0,05$ (з урахуванням поправки Бонферроні).

Результати та їх обговорення

Згідно з результатами мультivarіантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, варіант відновлення CP і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявилися незалежно і значуще асоційованими з рецидивом ФП (табл. 1). Так, ризик рецидиву аритмії після ЕКВ (електроімпульсної терапії, ЕІТ) був у 1,429 (95 % ДІ 1,065–1,919) разу вищим за такий після РЧА (тобто, вищим на 42,9 %) ($P=0,017$). Поряд з цим ризик рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення CP у пацієнтів з

Таблиця 1

Результати регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса (мультиваріантний аналіз) (n=122)*

Показник		β	СП	W	df	P	BP (95 % ДІ)
Відновлення синусового ритму	РЧА (реф) (n=27)	–	–	6,543	2	0,038	–
	МК (n=32)	0,045	0,171	0,070	1	0,791	1,046 (0,748–1,463)
	ЕКВ (EIT) (n=63)	0,357	0,150	5,652	1	0,017	1,429 (1,065–1,919)
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	0 (реф) (n=35)	–	–	7,355	2	0,025	–
	1 (n=43)	–0,439	0,163	7,221	1	0,007	0,645 (0,468–0,888)
	≥ 2 (n=44)	0,230	0,149	2,388	1	0,122	1,259 (0,940–1,685)

Примітка. * Нецензуровані випадки / цензуровані випадки: 85/37; β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда χ^2 ; BP – відношення ризиків; реф – референтна категорія; «узгодженість» моделі з даними: $\chi^2=14,110$; df=4; P=0,007 (omnibus-test).

Таблиця 2

Частота виявлення випадків збереження синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу залежно від варіанта його відновлення

Етап спостереження	Кількість випадків зі збереженням CP ¹			χ^2	P
	МК (n=32)	ЕКВ (EIT) (n=63)	РЧА (n=27)		
3 місяці (90 днів)	21 (66 %)	29 (46 %)	19 (70 %)	6,008	0,050
6 місяців (180 днів)	16 (50 %)	27 (43 %)	18 (67 %)	4,286	0,117
1 рік (360 днів)	12/31 (39 %)	18/61 (29 %)	10/24 (42 %)	1,462	0,482
1,5 року (540 днів)	6/27 (22 %)	14/57 (25 %)	6/21 (29 %)	0,258	0,879
2 роки (720 днів)	3/26 (11 %)	6/51 (12 %)	5/20 (25 %)	2,279	0,320
2,5 року (900 днів)	1/24 (4 %)	2/48 (4 %)	4/19 (21 %)	6,037	0,049*
3 роки (1080 днів)	1/24 (4 %)	0/47	0/15	2,614	0,271

Примітка. ¹ Дані подано у вигляді n (%) або n/N (%). * – результат нестійкий; у процедурі МЛГ немає статистично значущої різниці при парних зіставленнях.

1 балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc був у 1,550 разу нижчим за такий як у пацієнтів з кількістю балів 0, так і ≥ 2 (відношення ризиків (BP) 0,645 [95 % ДІ 0,468–0,888]; P=0,007; див. табл. 1 і табл. 1 електронного додатку (е-Додаток¹)). Водночас ризик рецидиву аритмії в пацієнтів з балом 0 за шкалою CHA₂DS₂-VASc був зіставним з таким в осіб з кількістю балів ≥ 2 (табл. 1 е-Додатку).

Ураховуючи те, що зазначені вище два показники виявилися найбільш значущими предикторами рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення CP у моделі пропорційних ризиків Кокса, ми додатково проаналізували частоту виявлення випадків збереження CP (і, навпаки, рецидиву аритмії) на різних етапах динамічного спостереження залежно від варіанта відновлення CP і градації балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (табл. 2–3).

Так, при динамічному спостереженні упродовж 3 міс (етап 90 днів) встановлено тенденцію щодо більшої частоти виявлення випадків збереження CP у групах МК чи РЧА (70 і 66 % відповід-

но), на відміну від групи EIT (46 %; P=0,050). Водночас при спостереженні упродовж 2,5 міс (етап 900 днів) зафіксували тенденцію щодо більшої частоти виявлення випадків збереження CP після РЧА (21 %), порівняно з МК (4 %) та EIT (4 %) (P=0,049; немає статистично значущих відмінностей у процедурі МЛГ) (табл. 2). Випадки збереження CP частіше траплялися у групі з 1 балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc на етапах 90, 180 і 360 днів динамічного спостереження, порівняно з групами 0 і ≥ 2 бали; однак, ця закономірність набула статистичної значущості в процедурі МЛГ лише на етапі 360 днів: 54 % у групі з 1 балом проти 23 % у групі з ≥ 2 бали (P=0,029). Слід також зазначити, що частота випадків збереження CP після його відновлення у групах 0 балів і ≥ 2 бали була зіставною на всіх трьох часових етапах динамічного спостереження (90, 180 і 360 днів).

Виходячи з результатів мультиваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, додаткового підвищення ризику рецидиву ФП після відновлення CP у пацієнтів з генотипом rs10465885 CC порівняно з не-CC не виявлено. У зв'язку з цим, для встановлення

¹ Електронний додаток до статті розміщено на веб-сайті журналу: <http://journal.ukrcardio.org/>. Заходити в меню «Архів номерів» – 2017 рік – № 6 2017. Опубліковано у форматі pdf на сторінці зі статтею.

Таблиця 3

Частота виявлення випадків збереження СР після його відновлення у пацієнтів з ФП неклапанного генезу залежно від кількості балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc

Етап спостереження	Кількість випадків зі збереженням СР ¹			χ^2	P
	0 балів (n=35)	1 бал (n=43)	≥ 2 бали (n=44)		
3 місяці (90 днів) ^z	18 (51 %)	31 (72 %)	20 (45 %)	6,806	0,033
6 місяців (180 днів) ^z	14 (40 %)	29 (67 %)	18 (41 %)	8,087	0,018
1 рік (360 днів) ^z	9/34 (26 %)	21/39 (54 %)	10/43 (23 %)	9,838	0,007*
1,5 року (540 днів)	5/30 (17 %)	11/32 (34 %)	10/43 (23 %)	2,695	0,260
2 роки (720 днів)	3/28 (11 %)	5/28 (18 %)	6/41 (15 %)	0,581	0,748
2,5 року (900 днів)	2/27 (7 %)	2/26 (8 %)	3/38 (8 %)	0,005	0,997
3 роки (1080 днів)	0/25	0/24	1/37 (3 %)	1,340	0,512

Примітка. ¹ Дані подано у вигляді n (%) або n/N (%). ^z – статистично значуща різниця у z-тесті (стовпчики); * – статистично значуща різниця у процедурі МЛГ: $P_{1 \rightarrow 2} = 0,029$.

потенційної ролі цього ОНП у виникненні досліджуваного клінічного наслідку, подальший етап аналізу полягав у вивченні ризику рецидиву ФП з урахуванням генотип-фенотипових асоціацій.

У табл. 2–4 е-Додатку наведено окремі демографічні, генетичні, клінічні, параклінічні та ехокардіографічні характеристики ФК, сформованих на основі фенотипових ознак, асоційованих з rs10465885 (див. розділ «Матеріал і методи»). З урахуванням відсутності статистично значущих відмінностей за більшістю досліджуваних показників між ФК₂, ФК₃ і ФК₄, порівняльний аналіз, з методологічних міркувань, проводили між ФК₁ (n=43) та об'єднаною групою ФК₂₃₄ (ФК₂ + ФК₃ + ФК₄) (n=61).

Так, ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ характеризувався залученням більш молодих пацієнтів (46 (36–52) проти 57 (52–60) років; $P < 0,001$). Пацієнти ФК₁, порівняно з іншими кластерами, мали вищий середній зріст: 1,79 (1,75–1,83) проти 1,75 (1,68–1,80) м у ФК₂₃₄; $P = 0,004$. ІМТ у ФК₂₃₄ був статистично значуще більшим за такий у ФК₁ (29,4 (27,4–32,9) проти 26,4 (24,5–28,9) кг/м² відповідно; $P < 0,001$; табл. 2 е-Додатку).

Гендерні відмінності вказаних кластерів полягали в більшій частоті виявлення чоловіків у ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄: 88 проти 69 %; $P = 0,020$.

Аналіз сумарної частоти виявлення генотипових і прогнозованих поліморфних варіантів rs10465885 показав, що пацієнти з генотипом СС та високою ймовірністю його носійства траплялися у ФК₁ статистично значуще частіше порівняно з ФК₂₃₄: 39 проти 20 % відповідно ($P = 0,026$).

Виявлено відмінності щодо нозологічної структури порівнюваних кластерів. ГХ частіше

траплялася у ФК₂₃₄ порівняно з ФК₁: 89 проти 37 % відповідно ($P < 0,001$). Окрім того, у ФК₂₃₄ була більшою частота виявлення пацієнтів з ГХ III стадії (31 проти 2 % у ФК₁ відповідно) ($P < 0,001$). При цьому тривалість артеріальної гіпертензії у ФК₂₃₄ була статистично значуще більшою порівняно з ФК₁: 6 (3–10) проти 3 (2–6) років відповідно ($P = 0,006$).

ФК₁ характеризувався меншою частотою виявлення пацієнтів з ІХС (33 проти 79 % у ФК₂₃₄ відповідно; $P < 0,001$), а також домінуванням пацієнтів з міокардіофіброзом (61 проти 18 % у ФК₂₃₄; $P < 0,001$). Поряд з цим ознаки СН частіше виявляли у ФК₂₃₄ (98 проти 49 % у ФК₁ відповідно; $P < 0,001$).

При аналізі параклінічних лабораторних показників (табл. 2 е-Додатку) виявлено дещо вищий середній рівень глікемії натще серед пацієнтів ФК₂₃₄ порівняно з пацієнтами ФК₁. Окрім того, ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ характеризувався більш високим середнім показником ШКФ: 81,9 (74,5–99,2) проти 72,9 (63,5–83,6) мл/(хв · 1,73 м²) відповідно ($P < 0,001$). Така відмінність була зумовлена більшою частотою виявлення пацієнтів із ШКФ ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²) у ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄: 34 проти 15 % відповідно ($P = 0,048$).

При зіставленні ехокардіографічних показників у досліджуваних кластерах (табл. 3 е-Додатку) встановлено, що ФК₂₃₄ порівняно з ФК₁ характеризувався більш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда лівого передсердя і ЛШ.

Клінічні характеристики ФП у пацієнтів, що належали до різних ФК, наведено в табл. 4 е-Додатку. У цілому, ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ характеризувався більш раннім дебютом ФП:

40 (33–51) проти 51 (45–57) року відповідно ($P < 0,001$), – головним чином, за рахунок пацієнтів, в яких аритмія дебютувала у віці до 40 років, а також у діапазоні від 61 до 65 років. Окрім того, спостерігали тенденцію до більш тривалого анамнезу ФП (без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця) у FK_{234} порівняно з FK_1 : 24 (6–72) проти 12 (2–60) місяців ($P = 0,066$). У FK_1 порівняно з FK_{234} частіше траплялися пацієнти із субклінічною ФП: 37 проти 16 % відповідно ($P = 0,016$). FK_1 порівняно з FK_{234} характеризувався нижчим ризиком інсульту за шкалою CHA_2DS_2-VASc (0 (0–1) проти 2 (1–2) балів відповідно; $P < 0,001$).

Згідно з результатами регресійної моделі Кокса, ризик рецидиву ФП після відновлення СР серед пацієнтів з ФП, що належали до чотирьох зазначених вище ФК, був зіставним. Окрім того, цей ризик був також зіставним і серед пацієнтів з ФП та двома альтернативними поліморфними варіантами rs10465885 (носійство або умовно висока ймовірність носійства варіанта не-СС проти СС). У зв'язку з цим, з метою комплексного оцінювання ризику рецидиву аритмії після відновлення СР, були сформовані ІК пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що враховували приналежність до ФК та носійство (або високу ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 не-СС або СС (див. розділ «Матеріал і методи»). Зазначені ІК були зіставними за способами відновлення СР.

Середній вік на момент здійснення відновлення СР у пацієнтів, що належали до IK_1 та IK_2 , був меншим за такий в IK_3 : 48 (36–55), 46 (39–49) і 57 (52–60) років відповідно ($P < 0,001$ для обох зіставлень). Окрім того, IK_2 характеризувався також молодшим середнім віком пацієнтів на момент здійснення відновлення СР, порівняно з таким в IK_4 , який становив 57 (45–61) років ($P < 0,001$). Зазначені вікові особливості були зумовлені відмінностями у віковій структурі ІК: в IK_1 і IK_2 домінували випадки відновлення СР, які виконували у пацієнтів віком менше 50 років включно (60 і 88 % відповідно), у той час як в IK_3 та IK_4 переважали випадки відновлення СР у віці ≥ 51 року (80 і 74 % відповідно; $P < 0,001$).

Гендерна структура IK_1 , IK_2 та IK_4 була зіставною (жінки траплялися із частотою 11; 12 та 8 % відповідно), водночас в IK_3 частота виявлення жінок була вищою (37 %; $P = 0,020$).

IK_2 , порівняно з іншими ІК, характеризувався найбільш раннім дебютом ФП, а саме 38 (32–46)

років. Цей показник був статистично значуще меншим за такий в IK_3 (51 (45–57) рік; $P < 0,001$), і не відрізнявся від IK_1 (43 (34–53) роки). Така закономірність була зумовлена, в першу чергу, частотою виявлення пацієнтів з дебютом ФП у віці ≤ 30 років, які в IK_1 та IK_2 траплялися відповідно з частотою 19 і 18 %, а в IK_3 та IK_4 взагалі не виявлялися ($P = 0,006$).

На рис. 1 е-Додатку наведено криві дожиття (Каплана – Мейера) без повторного виникнення ФП у кожній точці часу після базової окремо для різних ІК: IK_1 , IK_2 , IK_3 та IK_4 . Результати аналізу відмінностей кривих дожиття були такими: 1) тест Вілкоксона (узагальнення Бреслоу критерію Вілкоксона): $\chi^2 = 10,260$; $df = 3$; $P = 0,016$; 2) log-rank (Мантела – Кокса) тест: $\chi^2 = 7,581$; $df = 3$; $P = 0,056$; 3) парні зіставлення: IK_2 проти IK_4 ($P = 0,012$).

Таким чином, були виявлені ранні (статистично значущі) і пізні (на рівні тенденції) відмінності за частотою дожиття без повторного виникнення ФП після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу за ходом часу: медіана дожиття після відновлення СР у пацієнтів IK_1 , IK_2 , IK_3 та IK_4 становила відповідно 240 (95 % ДІ 90–480), 91 (95 % ДІ 60–308), 91 (95 % ДІ 30–313) та 686 (95 % ДІ 370–772) днів.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса (IK_4 – референтна категорія), ризик незбереження СР після його відновлення у пацієнтів, що належать до IK_2 , був на 52,9 % (ВР 1,529 [95 % ДІ 1,027–2,275]); $P = 0,036$) вищим за такий у випадку IK_4 . При цьому IK_4 порівняно з IK_2 та IK_3 характеризувався найбільшою частотою виявлення випадків збереження СР на етапі через 3 міс (93; 44 і 48 % відповідно; $P = 0,023$ і $P = 0,016$ відповідно) і через 6 міс (87; 36 і 44 % відповідно; $P = 0,031$ і $P = 0,047$ відповідно) спостереження. Випадки збереження СР в IK_4 траплялися частіше, ніж в IK_2 , також і при спостереженні упродовж 1 року (69 проти 20 % відповідно; $P = 0,025$), хоча ця відмінність не досягла статистичної значущості в процедурі МЛГ. Подібну закономірність на рівні тенденції спостерігали також і на етапах 540 і 720 днів динамічного спостереження (табл. 5 е-Додатку).

У результаті покровокового мультиваріантного аналізу трьох наведених вище показників (варіант відновлення СР; градація балів за шкалою CHA_2DS_2-VASc ; ІК), в остаточну модель пропорційних ризиків Кокса були введені два

показники – варіант відновлення СР і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (див. табл. 1 і табл. 1 е-Додатку).

У зв'язку з цим, для визначення найбільш значущих предикторів (чи предиктора) виникнення рецидиву ФП на окремих часових етапах (зрізах) динамічного спостереження (90, 180 і 360 днів після відновлення СР), зазначені три показники були введені також до мультivarіантного логістичного регресійного аналізу. Більш віддалені часові зрізи не аналізували у зв'язку з відносно низькою ймовірністю дожиття зі збереженням СР на цих етапах динамічного спостереження.

Відповідно до результатів мультivarіантного логістичного регресійного аналізу (часові зрізи – 90 і 180 днів динамічного спостереження), ІК (порівняно з іншими двома показниками) виявився найбільш тісно асоційованим з рецидивом ФП через 90 і 180 днів після відновлення СР: ІК₂ проти ІК₄ на етапі 90 днів (відношення шансів (ВШ) 2,581 [95 % ДІ 1,146–5,814]; P=0,022); ІК₃ проти ІК₄ на етапі 90 днів (ВШ 2,197 [95 % ДІ 1,082–4,461]; P=0,029); ІК₂ проти ІК₄ на етапі 180 днів (ВШ 2,388 [95 % ДІ 1,127–5,058]; P=0,023). Однак відповідно до результатів мультivarіантного аналізу на часовому етапі 360 днів динамічного спостереження, незалежним предиктором рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення СР, на відміну від ІК, виявилася кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc: 1 бал проти 0 чи ≥ 2 (ВШ 0,431 [95 % ДІ 0,250–0,745]; P=0,002) (більш детальні характеристики зазначених моделей логістичної регресії наведено в табл. 6 е-Додатку).

Таким чином, згідно з результатами мультivarіантного аналізу в моделі пропорційних ризиків Кокса, спосіб відновлення СР і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявилися найбільш значущими предикторами дожиття без рецидиву аритмії в пацієнтів з ФП неклапанного генезу після відновлення СР. Це, зокрема, узгоджується із сучасними даними літератури щодо значущості шкали CHA₂DS₂-VASc як інструмента прогнозування рецидивів ФП [16]. Однак у нашому дослідженні не виявили пропорційного збільшення ризику рецидиву ФП у групі випадків відновлення СР у пацієнтів з 1 балом порівняно з 0 за цією шкалою (навіпаки, він був нижчим); при цьому слід також урахувати відсутність пропорційного зниження ризику рецидиву аритмії в групі з балом 0 по відно-

шенню до групи з з кількістю балів ≥ 2 (за умови позиціонування останньої градації як референтної категорії).

Поряд із цим кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc була також єдиним статистично значущим предиктором рецидиву аритмії в пацієнтів з ФП неклапанного генезу на етапі 1-річного спостереження (360 днів) після відновлення СР. Тим не менше, подібно до моделі пропорційних ризиків Кокса, ми не виявили чіткого лінійного збільшення ризику виникнення рецидиву аритмії в міру збільшення чи, навпаки, зменшення градації бального показника за цією шкалою (по відношенню до референтної категорії). Ймовірно, доцільним є подальший пошук інших, не введених до шкали CHA₂DS₂-VASc, предикторів рецидиву ФП після відновлення СР, – насамперед у осіб з 0 балів, серед яких потенційну роль відіграють і генетичні чинники.

Утім поліморфізм rs10465885 гена Sx40 відповідно до результатів аналізу даних нашої вибірки пацієнтів з ФП неклапанного генезу не мав самостійного значення як предиктор рецидиву аритмії після відновлення СР. Це диктувало необхідність додаткового вивчення генотип-фенотипових асоціацій з метою встановлення відмінностей ризику рецидиву аритмії у групах пацієнтів, які би комплексно враховували як досліджуваний ОНП, так і їхні фенотипові особливості.

Як зазначено в розділі «Матеріал і методи», взаємозв'язки rs10465885 гена Sx40 з окремими фенотиповими ознаками, виявлені у результаті нейромережевого моделювання, концептуально узгоджуються з даними раніше проведених епідеміологічних досліджень із залученням генетичних фрагментів [11, 31]. Окрім того, на основі виділених фенотипових ознак, асоційованих із rs10465885, було проведено кластерний аналіз із метою формування фенотипових «портретів» пацієнтів з ФП неклапанного генезу. Такий підхід є однією з тенденцій на сучасному етапі наукових розробок у сфері ФП, суть якого полягає у стратифікації пацієнтів на основі комплексного урахування клінічних і молекулярних даних [9, 19].

У результаті проведення кластерного аналізу відібрана фенотипова група (кластер) пацієнтів з ФП неклапанного генезу, в якій спостерігали вищу частоту виявлення поліморфного варіанта rs10465885 СС (з урахуванням осіб з умовно високою ймовірністю його носійства) і яка,

головним чином, була представлена чоловіками віком менше 40 років без значущих змін структурно-функціонального стану міокарда ЛШ. Комплексному усередненому «портрету» пацієнтів зазначеної групи (кластеру) були притаманні такі клінічні особливості ФП: більш ранній дебют аритмії, більша частота виявлення випадків субклінічної ФП, а також менший ризик інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Зіставність ризиків рецидиву ФП після відновлення СР у випадку різних ФК (ФК₁ проти ФК₂₃₄), а також у групах з двома альтернативними поліморфними варіантами rs10465885 (СС проти не-СС), спонукала до формування інтегральних груп (кластерів) пацієнтів з ФП, які можуть бути одним із варіантів комплексного врахування фенотипових особливостей та носійства (або високої ймовірності носійства) поліморфного варіанта rs10465885 СС. Ураховуючи результати аналізу відмінностей кривих дожиття зазначених чотирьох ІК, для уточнення виявлених закономірностей на різних часових зрізах динамічного спостереження було додатково проведено логістичний регресійний аналіз.

Відповідно до результатів логістичного регресійного аналізу, носійство (чи умовно висока ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 СС у пацієнтів з ФП неклапанного генезу не підвищує додатково ризик (шанс) рецидиву аритмії на етапах принаймні 90 і 180 днів після відновлення СР, порівняно з особами, що є носіями (або мають умовно високу ймовірність носійства) альтернативного варіанта rs10465885 не-СС, і яким притаманні риси того самого (зіставного) усередненого фенотипового «портрету» (ФК₁ або ФК₂₃₄).

З іншого боку, носійство (або встановлена умовно висока ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 СС, навпаки, додатково підвищує ризик (шанс) рецидиву аритмії на етапах спостереження принаймні 3 і 6 міс (90 і 180 днів відповідно) після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу, яким притаманні риси усередненого «портрету» ФК₁, порівняно з особами, що належать до альтернативної фенотипової групи (ФК₂₃₄).

Коментуючи наведені вище результати, варто вказати на нещодавно опубліковане, близьке за ідеологією нашому дослідженню D. Као та співавторів [17], у якому представлено аналіз асоціацій генетичних чинників із фенотиповими ознаками та наявністю СН зі збере-

женою ФВ ЛШ (СНзбФВ) у пацієнтів, залучених до Cardiovascular Health Study. Для фенотипування застосовували такі показники, як вік на момент залучення в дослідження; стать; расова приналежність; ІМТ; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; ФП; ІХС; анемія; ХОЗЛ; наявність ХХН ≥ 4 стадії, а також ехокардіографічні параметри. Окрім того, геномний фрагмент дослідження передбачав генотипування за $\approx 50\,000$ ОНП. У процесі аналізу даних було умовно виділено 4 кластери пацієнтів: кластер 1 [СНзбФВ(-); фенотип(-)]; кластер 2 [СНзбФВ(-); фенотип(+)]; кластер 3 [СНзбФВ(+); фенотип(-)] та кластер 4 [СНзбФВ(+); фенотип(+)]. Автори виявили асоціацію семи ОНП (3 – значущу і 4 – наближену до значущої) із СНзбФВ за відсутності досліджуваних фенотипових ознак (кластер 1 проти кластера 3), а також трьох ОНП (наближену до значущої) – із СНзбФВ за наявності досліджуваних фенотипових ознак (кластер 2 проти кластера 4). Обговорюючи отримані результати, дослідники вказали на те, що асоціації «ОНП–СНзбФВ» за відсутності певних фенотипових ознак (наприклад, артеріальна гіпертензія), можуть відобразити механізми, що є значущими для патофізіології СНзбФВ, а також пов'язані з фізіологією конкретного фенотипу. За наявності тих чи інших фенотипових ознак генетичні порушення можуть бути менш значущими в реалізації певного патогенетичного шляху. Навпаки, за відсутності обтяженого фенотипового тла патофізіологічна значущість генетичних чинників у формуванні СНзбФВ відповідно може зростати. Проводячи паралель з нашим дослідженням, можна припустити, що при порівнянні ризику (шансу) рецидиву аритмії після відновлення СР у двох пацієнтів з ФП й однаковим поліморфним варіантом rs10465885 гена Сx40, а саме СС, потенційна патогенетична сутність асоційованих з ним механізмів, ймовірно, більшою мірою реалізується на менш обтяжливому фенотиповому тлі.

Встановлені закономірності щодо можливих «часових рамок» існування відмінностей щодо ризику неутримання СР після його відновлення у пацієнтів з ФП, що належать до різних ІК, узгоджується з результатами дослідження M. Kiliszek та співавторів [18], за участю 238 пацієнтів, яким була проведена ІЛВ. Медіана динамічного спостереження становила 45 місяців. Виявлено асоціацію між поліморфним варіантом rs2200733 ТТ

та ризиком рецидиву після ІЛВ у короткостроковій перспективі (упродовж перших 6 місяців спостереження). Відомо, що ОНП rs2200733 розміщений поблизу гена PITX2 у хромосомі 4q25 і, як вважається, модулює його експресію. Окрім того, в численних дослідженнях виявлена асоціація rs2200733 як із самою ФП, так і з її клінічним перебігом [24]. Однак закономірність, виявлена М. Kiliszek та співавторами [18], не простежувалася у більш віддалений період (при спостереженні упродовж більше ніж 6 місяців).

Ймовірно, на більш віддалених етапах динамічного спостереження на ризик рецидиву ФП після відновлення СР, особливо в осіб з відносно необтяжливим фенотиповим «портретом», можуть впливати й інші, окрім досліджуваного, генетичні чинники. Таке припущення «підкріплюється» експериментальними даними про участь у регуляції цілісності вставних дисків між кардіоміоцитами транскрипційного чинника Pitx2 [26], який, як відомо, впливає на розвиток муфт легневих вен, а також пригнічує лівобічне спрямування ембріогенезу синусового вузла [23]. Окрім того, у контексті тривалого динамічного спостереження і вивчення генетичних аспектів виникнення рецидиву ФП залежно від стратегії відновлення СР, досить цікавими мають стати результати дослідження SABANA, яке на сьогодні є найбільшим проспективним міжнародним проектом з порівняння катетерної абляції і фармакотерапії з приводу ФП (стратегія контролю СР/частоти шлуночкових скорочень), що містить також і генетичний фрагмент (субдослідження SABANAgene, який є репозитарієм зразків ДНК пацієнтів-учасників дослідження SABANA) [15].

Перспективним напрямом подальших розробок у сфері обговорюваної проблематики є проведення більш масштабних досліджень з метою поглиблення розуміння комплексної взаємодії рідкісних і поширених генетичних варіантів, епігенетичних механізмів, гендерних та середовищних чинників у реалізації спадкового компонента патогенезу ФП [31]. Окрім того, поряд із повногеномними дослідженнями, перспективними також є і повнофеномні дослідження, які можуть не лише відтворювати відомі генетичні асоціації, а й ідентифікувати численні фенотипи, асоційовані зі специфічними геномними варіантами [13]. Така інформація може мати велике наукове і практичне значення, оскільки сприятиме виділенню окремих клінічних

патернів пацієнтів з ФП, при яких доцільним є тестування з пошуком специфічних генів [11]. Практичне значення генетичного тестування може визначатися такими аспектами: 1) ідентифікація осіб високого ризику, що є носіями генетичного субстрату для ФП, чи в яких є високою ймовірність її ускладнень, наприклад, інсульту; 2) ідентифікація тих пацієнтів із ФП, які потребуватимуть більш ретельного динамічного спостереження, з огляду на підвищений ризик її прогресування та ускладнень; 3) виявлення потенційних додаткових детермінант відповіді на терапію ФП; 4) відбір пацієнтів, які є «адекватними» кандидатами для специфічного лікування ФП, зокрема катетерної абляції [33].

Реалізація цих завдань у майбутньому сприятиме оптимізації персоніфікованого підходу до лікування ФП, який передбачає таргетний вплив на причинні патофізіологічні механізми у кожного конкретного пацієнта, і має перспективи щодо поліпшення клінічних наслідків та мінімізації побічних явищ [23].

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу, огляд літератури, написання проекту статті – Т.М.; статистична обробка даних – В.Г., К.М.; критичний огляд матеріалу щодо змісту – О.С. і Т.Г.

Література

1. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. – Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
2. Михалева Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.А. та ін. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного генезу: поліморфізм rs10465885 гена коннексину-40, фенотипові кластери пацієнтів та клінічні характеристики аритмії: матеріали VII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, (Київ, 18–19 травня 2017 р.) // Аритмологія. – 2017. – № 2. – С. 42–43.
3. Режим доступу: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=5960621.
4. Режим доступу: <https://www.lifetechnologies.com/order/genome-database/browse/genotyping/keyword/rs10465885?CID=uc-snp-rs10465885>.
5. Сычев О.С., Михалева Т.В., Талаева Т.В. и др. Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 1. – С. 27–39.
6. Bapat A., Anderson C., Ellinor P., Lubitz S. Genomic basis of atrial fibrillation // Heart. – Published Online First: 11 September 2017.
7. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14 (10). – P. e275–e444.
8. Calkins H., Kuck K., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS

- Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design // *J. Intervent. Cardiac Electrophysiology.*– 2012.– Vol. 33 (2).– P. 171–257.
9. Camm J., Savelieva I., Potpara T. et al. The changing circumstance of atrial fibrillation – progress towards precision medicine // *J. Intern. Medicine.*– 2016.– Vol. 279.– P. 412–427.
10. Christophersen I., Holmegard H., Jabbari J. et al. Rare Variants in GJA5 Are Associated With Early-Onset Lone Atrial Fibrillation // *Canad. J. Cardiology.*– 2013.– Vol. 29.– P. 111–116.
11. Fatkin D., Santiago C., Huttner I. et al. Genetics of Atrial Fibrillation: State of the Art in 2017 // *Heart, Lung and Circulation.*– 2017.– Vol. 26 (9).– P. 894–901.
12. Gemel J., Levy A., Simon A. et al. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart // *J. Molec. Cell. Cardiology.*– 2014.– Vol. 76.– P. 159–168.
13. Hall J., Ryan J., Bray B. et al. Merging Electronic Health Record Data and Genomics for Cardiovascular Research: A Science Advisory From the American Heart Association // *Circulation: Cardiovascular Genetics.*– 2016.– Vol 9 (2).– P. 192–202.
14. Haykin S. *Neural Networks and Learning Machines.*– London: Pearson; 3rd edition, 2008.– 936 p.
15. Huang H., Darbar D. Genotype influence in responses to therapy for atrial fibrillation // *Expert Review Cardiovasc. Therapy.*– 2016.– Vol. 14 (10).– P. 1119–1131.
16. Jacobs V., May H., Bair T. et al. The impact of risk score (CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation // *Heart Rhythm.*– 2015.– Vol. 12 (4).– P. 681–686.
17. Kao D., Stevens L., Hinterberg M., Görg C. Phenotype-Specific Association of Single-Nucleotide Polymorphisms with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: a Genome-Wide Association Analysis of the Cardiovascular Health Study // *J. Cardiovasc. Translational Research.*– 2017.– Vol. 10 (3).– P. 285–294.
18. Kiliszek M., Kozluk E., Franaszczyk M. et al. The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation // *Archives of Medical Science.*– 2016.– Vol. 12 (1).– P. 38–44.
19. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference // *Europace.*– 2016.– Vol. 18.– P. 37–50.
20. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Amer. Soc. Echocardiography.*– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.e14.
21. Mikhaliyeva T., Sychov O., Getman T. et al. Integral clusters of patients with non-valvular atrial fibrillation, based on rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene and phenotype: the risk of arrhythmia recurrence after sinus rhythm restoring // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (Suppl. 1).– P. 884.
22. Pérez-Serra A., Campuzano O., Brugada R. Update about atrial fibrillation genetics // *Current Opinion in Cardiology.*– 2017.– Vol. 32 (3).– P. 246–252.
23. Roberts J., Marcus G. The burgeoning field of ablatogenomics // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.*– 2015.– Vol. 8 (2).– P. 258–260.
24. Shoemaker M., Bollmann A., Lubitz S. et al. Common Genetic Variants and Response to Atrial Fibrillation Ablation // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.*– 2015.– Vol. 8 (2).– P. 296–302.
25. Tada H., Kawashiri M., Yamagishi M., Hayashi K. Atrial fibrillation: an inherited cardiovascular disease – a commentary on genetics of atrial fibrillation: from families to genomes // *J. Human Genetics.*– 2016.– Vol. 61.– P. 3–4.
26. Tao Y., Zhang M., Li L. et al. Ptx2, an atrial fibrillation predisposition gene, directly regulates ion transport and intercalated disc genes // *Circulation: Cardiovascular Genetics.*– 2014.– Vol. 7 (1).– P. 23–32.
27. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 2369–2429.
28. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2893–2962.
29. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
30. Tribulova N., Egan Benova T., Szeiffova Bacova B. et al. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: remodeling of intercalated discs // *J. Physiol. Pharmacology.*– 2015.– Vol. 66 (5).– P. 625–634.
31. Weng L., Lunetta K., Müller-Nurasyid M. et al. Genetic Interactions with Age, Sex, Body Mass Index, and Hypertension in Relation to Atrial Fibrillation: The AFGen Consortium // *Scientific Reports.*– 2017.– Vol. 7 (1): 11303.
32. Wirka R., Gore S., Van Wagoner D. et al. A Common Connexin-40 Gene Promoter Variant Affects Connexin-40 Expression in Human Atria and Is Associated With Atrial Fibrillation // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.*– 2011.– Vol. 4 (1).– P. 87–93.
33. Xiao J., Liang D., Chen Y. The genetics of atrial fibrillation: from the bench to the bedside // *Annual Review of Genomics and Human Genetics.*– 2011.– Vol. 12.– P. 73–96.

Надійшла 13.10.2017 р.

Предикторы рецидива аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза после восстановления синусового ритма: место полиморфизма rs10465885 гена коннексина-40

Т.В. Михалева¹, О.С. Сычев¹, Т.В. Гетьман¹, В.Г. Гурьянов², К.О. Михалев³

¹ ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

Цель работы – определить предикторы возникновения рецидива аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза после восстановления синусового ритма (СР), а также установить роль rs10465885 гена коннексина-40 (Cx40) в его возникновении.

Материал и методы. Обследовали 104 пациентов с преходящими формами ФП неклапанного генеза (средний возраст (53±10) года, 80 (76,9 %) мужчин). Распределение вариантов rs10465885 гена Cx40 (n=73) было следующим: ТТ – 17 (23,3 %) пациентов, СТ – 33 (45,2 %), СС – 23 (31,5 %). Проанализировали 122 случая вос-

становлення СР: 32 (26,2 %) – в результаті медикаментозної кардіоверсії (29 пацієнтів); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (53 пацієнта); 27 (22,2 %) – радіочастотної абляції (22 пацієнта). Медіана динамічного спостереження складала 23 місяці. На основі фенотипічних ознак, асоційованих з rs10465885, були сформовані фенотипічні кластери (ФК): ФК₁ – 43 пацієнта (57 випадків відновлення СР), ФК₂ – 24 (26), ФК₃ – 18 (20) і ФК₄ – 19 (19). Були також сформовані інтегральні кластери (ИК), які враховували належність до ФК і носільство (або умовно високу ймовірність носільства) варіантів rs10465885 не-СС або СС: ИК₁ (ФК₁ + не-СС) – 26 пацієнтів (32 випадки відновлення СР); ИК₂ (ФК₁ + СС) – 17 (25); ИК₃ (об'єднана група (ФК₂₃₄) + не-СС) – 49 (50); ИК₄ (ФК₂₃₄ + СС) – 12 (15).

Результати. Ризик рецидива ФП після електричної кардіоверсії був в 1,429 разів вище такого після радіочастотної абляції. Наряду з цим, ризик рецидива ФП після відновлення СР у пацієнтів з 1 баллом за шкалою CHA₂DS₂-VASc був в 1,550 разів нижче такого у пацієнтів з 0 і ≥ 2 балами. ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ асоційоване з більш високою частотою виявлення варіанта rs10465885 СС (з урахуванням осіб з умовно високою ймовірністю його носільства), був представлений, в основному, чоловіками в віці до 40 років, без виражених змін структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка; характеризувався більш раннім дебютом аритмії, більшою частотою виявлення випадків субклінічної ФП, а також меншим ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Належність до ИК₂ (порівняно з ИК₄) виявилася найбільш тісно асоційованою з рецидивом ФП через 90 і 180 днів після відновлення СР.

Висновки. Предикторами досягнення без рецидиву аритмії після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу були варіант його відновлення і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Носільство (або умовно висока ймовірність носільства) поліморфного варіанта rs10465885 гена Cx40 СС додатково підвищує ризик рецидиву аритмії на етапах спостереження через 3 і 6 міс після відновлення СР у пацієнтів з ФП, які мають ознаки ФК₁ (порівняно з ФК₂₃₄).

Ключові слова: фібриляція передсердь, рецидив, синусовий ритм, rs10465885, коннексин-40.

Predictors of arrhythmia recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation after sinus rhythm restoring: the role of the rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene

T.V. Mikhaliyeva¹, O.S. Sychoy¹, T.V. Getman¹, V.G. Gurianov², K.O. Mikhaliyev³

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

³ State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the predictors of arrhythmia recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) after the sinus rhythm (SR) restoring, and to establish the role of the rs10465885 polymorphism in connexin-40 (Cx40) gene.

Material and methods. We enrolled 104 patients (pts) with non-sustained non-valvular AF (average age (53±10) years, 80 (76.9 %) men). The distribution of rs10465885 polymorphic variants in Cx40 gene (n=73) was as follows: TT – 17 (23.3 %) pts, CT – 33 (45.2 %), CC – 23 (31.5 %). We analyzed 122 cases of SR restoring: 32 (26.2 %) – pharmacological cardioversion (29 pts); 63 (51.6 %) – electrical cardioversion (ECV) (53 pts); 27 (22.2 %) – radiofrequency catheter ablation (RFA) (22 pts). The follow-up median was 23 months. According to the phenotypic parameters, associated with rs10465885, the sample of 104 pts (122 SR restoring cases) was stratified into 4 phenotypic clusters (PC): PC₁ – 43 pts (57 SR restoring cases), PC₂ – 24 (26); PC₃ – 18 (20); and PC₄ – 19 (19). According to PC and rs10465885 status (carriage or relatively high probability of non-CC or CC variant), the sample of 104 pts (122 SR restoring cases) was stratified into 4 integral clusters (IC): IC₁ (PC₁ + non-CC) – 26 pts (32 SR restoring cases); IC₂ (PC₁ + CC) – 17 (25); IC₃ (combined group [PC₂₃₄] + non-CC) – 49 (50); IC₄ (PC₂₃₄ + CC) – 12 (15).

Results. The risk of AF recurrence after ECV was 1,429 times higher than that of RFA. In addition, the risk of AF recurrence after restoration of SR in patients with the CHA₂DS₂-VASc scale score 1 was 1,550 times lower than in patients with 0 and ≥ 2 score. PC₁, in comparison with PC₂₃₄, was associated with a higher frequency of rs10465885 CC variant (taking into account the pts with a relatively high probability of CC carriage). PC₁ was presented mainly by men under 40 years of age, with no pronounced structural and functional changes of the left ventricle. Additionally, PC₁ was characterized by an earlier AF onset, the higher prevalence of subclinical AF, and a lower risk of stroke by the CHA₂DS₂-VASc scale. IC₂ (vs IC₄) was most significantly associated factor with the AF recurrence at 90 and 180 days after SR restoring.

Conclusions. The variant of SR restoring and the CHA₂DS₂-VASc score were the predictors of AF-free survival. The carriage (or relatively high probability of carriage) of the polymorphic variant rs10465885 CC in Cx40 gene additionally increases the risk of arrhythmia recurrence at the 3- and 6-month follow-up after SR restoration in patients with non-valvular AF and the PC₁ features (as compared to PC₂₃₄).

Key words: atrial fibrillation, recurrence, sinus rhythm, rs10465885, connexin-40.