

©Т. В. Міхалєва¹, О. С. Сичов¹, Т. В. Гетьман¹, В. Г. Гур'янов², К. О. Міхалєв³*Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України”, м. Київ¹**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²**Державна наукова установа “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами, м. Київ³*

ФЕНОТИПОВІ ОЗНАКИ І ПОЛІМОРФІЗМ RS10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40 ЯК ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУ АРИТМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ ПРИ ОДНОРІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ: РЕЗУЛЬТАТИ НЕЙРОМЕРЕЖЕВОГО АНАЛІЗУ

Резюме. Фібриляція передсердь (ФП) – порушення серцевого ритму, з яким пов'язаний 1 % (чи навіть більше) витрат бюджету охорони здоров'я в Європі. Незважаючи на те, що відбувається постійне збільшення соціально-економічного тягаря ФП, і спостерігається суттєвий прогрес у розумінні патофізіології цієї аритмії, ефективність її лікування все ще залишається далекою від задовільної. Однією з причин недостатньої ефективності сучасних стратегій профілактики і лікування ФП є існування обмежень у розумінні комплексної патофізіології цього порушення серцевого ритму.

Мета дослідження – вивчити фенотипові й генотипові (поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 [Cx40]) предиктори рецидиву аритмії у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного генезу після відновлення синусового ритму (BCP) при одnorічному спостереженні (ФП-360), зокрема за допомогою методу побудови та аналізу нейромережових моделей (НММ).

Матеріали і методи. Обстежено 104 пацієнти з минулими формами ФП неклапанного генезу (середній вік (53±10) року; 80 (76,9 %) чоловіків). Розподіл поліморфних варіантів (ПВ) rs10465885 гена Cx40 (n=73) був наступним: TT – 17 (23,3 %) пацієнтів, CT – 33 (45,2 %), CC – 23 (31,5 %). Проаналізували 122 випадки BCP: 32 (26,2 %) – медикаментозної кардіоверсії (29 пацієнтів); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (53 пацієнти); 27 (22,2 %) – радіочастотної катетерної абляції (22 пацієнти). ФП-360 була у 76 (65,5 %) зі 116 випадків. Для виявлення предикторів ФП-360 застосовували логістичний регресійний аналіз, а також метод побудови НММ (лінійної (ЛІН) та нелінійних (багаточаровий перцептрон (БШП)).

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті роботи нейромережового генетичного алгоритму (НМГА) були відібрані 16 показників, асоційованих із ФП-360, що включали тип BCP, ПВ rs10465885, а також окремі клінічні (у т.ч. бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc), лабораторні та ехокардіографічні параметри. Згідно з результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявився єдиним незалежним предиктором ФП-360. Площа під характеристичною кривою (ППК) для БШП, що включав усі 16 показників, відібраних у НМГА, була статистично значуще вищою за таку у відповідній ЛІН НММ: 0,874 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,798–0,929) проти 0,678 (ДІ 0,583–0,763) відповідно (p<0,001). У процесі максимального скорочення числа можливих предикторів був побудований БШП, який включав 5 показників (БШП5): тип BCP; ПВ rs10465885; наявність і стадія серцевої недостатності; тип ФП (рецидивна чи уперше діагностована); а також передньо-задній розмір лівого передсердя. ППК для БШП5 (0,808 (95 % ДІ 0,723–0,876)) була статистично значуще вищою за таку в ЛІН (p=0,027).

Висновки. ФП-360 нелінійно асоціювалася з типом BCP, ПВ rs10465885 гена Cx40, а також окремими фенотиповими параметрами. Перспективним є подальший пошук найбільш значущих генетичних та епігенетичних предикторів рецидивування ФП у різні терміни після BCP.

Ключові слова: фенотип; поліморфізм; rs10465885; ген; конексин-40; рецидив; фібриляція передсердь; синусовий ритм; нейромережовий аналіз.

ВСТУП Фібриляція передсердь (ФП) – порушення серцевого ритму, з яким пов'язаний 1 % (чи навіть більше) витрат бюджету охорони здоров'я в Європі. Незважаючи на те, що відбувається постійне збільшення соціально-економічного тягаря ФП, і спостерігається суттєвий прогрес у розумінні патофізіології цієї аритмії, ефективність її лікування все ще залишається далекою від задовільної. Однією з причин недостатньої ефективності сучасних стратегій профілактики і лікування ФП є існування обмежень у розумінні комплексної патофізіології цього порушення серцевого ритму [1].

Упродовж останніх років з'явилась вражаюча кількість нових відомостей щодо участі генетичних чинників у патогенезі ФП, які відіграють, з одного боку, причинну роль, чи виступають як чинники схильності, а, з іншого, – є модифікаторами захворювання [2–5]. Одним із таких генетичних варіантів (одиночних нуклеотидних поліморфізмів (ОНП)) є rs10465885, розташований у регуляторному ТАТА-боксі (ТАТА- box або Hogness box) промотора В гена, що кодує білок щільних з'єднань (“gap junction protein”) конексин-40 (Cx40) [6, 7]. У тканинах серця виявлені множинні типи конексинів, у т.ч. Cx40, який, голо-

вним чином, експресується у передсердях і провідній системі, й разом з іншими конексинами позиціонується як важливий чинник виникнення ФП [8]. На сьогодні є доступною інформація про розподіл поліморфних варіантів rs10465885 у популяціях європейців без ФП (проекти “1000 Genomes Project” і “НарMap Project”) [9], а також наявні дані щодо такого розподілу в українській популяції (пацієнти з ФП неклапанного генезу та контрольні особи) [10].

У теперішній час кілька міжнародних консорціумів залучені до реалізації великих дослідницьких проектів, спрямованих на вивчення різноманітних аспектів багатогранного патогенезу ФП, зокрема EUTRAF. Авторитетні учасники цього консорціуму зауважують, що з метою виявлення провідних механізмів, що відповідають за ремоделювання передсердь і виникнення ФП, а також визначення відносного внеску різноманітних механізмів захворювання, існує необхідність у реалізації комплексного підходу до вивчення цієї аритмії – біохімічного, гістологічного, генетичного та інструментального. Наступним кроком такого дослідницького шляху має бути побудова таких математичних моделей (зокрема неде-

терміністичних), які могли би всебічно охопити досліджувані патогенетичні аспекти, а також дозволили виявити провідні молекулярні механізми ФП у кожному конкретному випадку [11, 12].

Дослідження нових біомаркерів повинно сприяти виявленню групи (чи груп) пацієнтів із ФП, які, ймовірно, дадуть адекватну чи, навпаки, неадекватну відповідь на певні стратегії лікування, або продемонструють унікальні особливості клінічного перебігу аритмії (наприклад у контексті її рецидивування на різних часових етапах після відновлення синусового ритму (ВСР), прогресування і виникнення ускладнень) [11–14].

Метою дослідження було вивчити фенотипові й генотипові (поліморфізм rs10465885 гена Sx40) предиктори рецидиву аритмії у пацієнтів із ФП неклапанного генезу після ВСР при однорічному спостереженні (ФП-360), зокрема за допомогою методу побудови та аналізу нейромережних моделей (НММ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У період з грудня 2011 р. до червня 2013 р. послідовно включили та обстежили 104 пацієнти із ФП неклапанного генезу, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС), їх констеляції, міокардіофіброзу (МФ), а також метаболічної кардіоміопатії (МКМП). Серед обстежених було 80 (76,9 %) чоловіків і 24 (23,1%) жінки віком 25–65 років, у середньому (53±10) року. Індекс маси тіла (ІМТ) становив (медіана (Me), квартилі (Q₁-Q₃)) 28,3 (26,0–31,8) кг/м²; ожиріння реєстрували у 33 (31,7 %) осіб.

ГХ була у 70 (67,3 %) пацієнтів: у 5 (7 %) – I, 45 (64 %) – II, 20 (29 %) – III стадії. Діагностику стабільної ІХС (n=62; 59,6 %) здійснювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2013 р. [15]: дифузний кардіосклероз – у 51 (82 %) пацієнти; стабільна стенокардія напруження – в 11 (18 %) (I функціонального класу (ФК) – в 1 особи; II – у 9; III – в 1). У 2 (1,9 %) зі 104 включених пацієнтів зареєстрували постінфарктний кардіосклероз (перенесений в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q). МФ діагностували у 37 (35,6 %) пацієнтів, МКМП – у 5 (4,8 %). У 5 (4,8 %) осіб були дані про перенесене в анамнезі гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – інсульт чи транзиторну ішемічну атаку. У 81 (77,9 %) пацієнта були ознаки хронічної серцевої недостатності (СН): I стадії – у 64 (79 %), ІІА стадії – у 17 (21 %). Серед них ФК СН за класифікацією NYHA було визначено у 70 пацієнтів: I – у 33 (47 %), та II – в 37 (53 %). У 5 (4,8 %) осіб був цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Структурну патологію щитоподібної залози (ЩЗ) діагностували у 33 (41 %) осіб. Дані про функціональний стан ЩЗ були доступні у 86 (82,7 %) пацієнтів: еутиреоз – в 75 (87 %), латентний гіпотиреоз – у 11 (13 %).

Серед обстежених пацієнтів у 29 (27,9 %) була пароксизмальна форма ФП, 75 (72,1 %) – персистентна (у т.ч. 10 – тривало персистентна). У 17 (16,4 %) пацієнтів була констеляція ФП і тріпотіння передсердь. У 43 (41,3 %) осіб ФП було діагностовано вперше (серед них у 25 осіб точна давність епізоду була невідома). У цілому за тривалістю анамнезу пацієнтів поділили наступним чином: до 1 місяця – 4 (3,9 %); від 1 місяця до 1 року – 46 (39,4 %); ≥1 року – 66 (56,7 %). Середній вік дебюту ФП становив [Me (Q₁-Q₃)] 49 (39–55) років (мінімальний – 20, максимальний – 65 років (в одного пацієнта)). Поділ пацієнтів за ризиком інсульту, який оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASc, був наступним: 0 балів – 26 (25,0 %); 1 бал – 37 (35,6 %); ≥2 балів – 41 (39,4 %) (у середньому [Me (Q₁-Q₃)]

1 (1–2) бал; мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів). Поділили пацієнтів за класами шкали EHRA таким чином: I – у 26 (25,0 %) осіб; II – 63 (60,6 %); III – 14 (13,5 %); IV – 1 (0,9 %).

Критерії невключення у дослідження були наступними: вік старше 65 років; природжені вади серця; набуті ураження клапанів серця запального чи дегенеративного генезу; величина фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) <45 %; СН ІІБ–ІІІ стадій; кардіоміопатії (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); пухлини серця; нестабільна стенокардія упродовж останнього місяця; документований ІМ упродовж останніх трьох місяців; гострий міокардит; наявність додаткових провідних шляхів; ЦД 1 типу; тяжкий, а також декомпенсований ЦД 2 типу; хронічне обструктивне захворювання легень ІІІ–ІV стадії; хронічна хвороба нирок 4–5 стадій (розрахована швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕPI [рШКФ] <30 мл/хв/1,73 м²); тиреотоксикоз; декомпенсований гіпотиреоз.

Трансторакальну ехокардіографію із застосуванням стандартних методик виконували всім пацієнтам. Середньостінкове фракційне укорочення (ССФУ) ЛШ визначали за формулами, наведеними у рекомендаціях ASE (American Society of Echocardiography) [16]. Масу міокарда (ММ) ЛШ визначали за кубічною формулою R. B. Devereux у модифікації ASE, з її наступною індексацією за площею поверхні тіла, зростом і зростом^{2,7} [16].

Алельну дискримінацію T⁻²⁶ → C rs10465885 [6, 7] вивчали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі й відповідного програмного забезпечення (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) із застосуванням набору TaqMan SNP Genotyping Assay C__2694726_10 [17]. Референтний (“дикий”, “мажорний”) алель був представлений тимідиловим нуклеотидом (Т), мінорний – цитидиловим (С). Розподіл поліморфних варіантів (ПВ) rs10465885 серед 73 (70,2 %) пацієнтів, яким виконували ПЛР, був наступним: ТТ – 17 (23,3 %) пацієнтів, СТ – 33 (45,2 %), СС – 23 (31,5 %).

Серед включених у дослідження 104 пацієнтів ретроспективно проаналізували 122 випадки ВСР: 32 (26,2 %) випадки медикаментозної кардіоверсії (МКВ) (29 пацієнтів); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (ЕКВ) (53 пацієнти); а також 27 (22,2 %) випадків ВСР у результаті проведення радіочастотної катетерної абляції (РЧА) (22 пацієнти). Розподіл проаналізованих випадків РЧА за типами утручання був наступним: ізоляція легеневих вен (ІЛВ) – 9 (33 %); абляція (блок) кавотрикуспідального перешийка (КТБ) – 4 (12 %); ІЛВ/КТБ – у 14 (52 %) випадках (у пацієнтів із поєднаним перебігом ФП/ТП).

Тривалість динамічного спостереження становила (Me [Q₁-Q₃]) 23 (15–29) місяці. Протирецидивну антиаритмічну терапію представлено препаратами ІС (пропафенон – у 20 (16,4 %) випадках, етацизин – 3 (2,5 %), флекаїнід – 1 (0,8 %)) і ІІІ класів (аміодарон – у 79 випадках (64,8 %), соталол – 9 (7,4 %)).

Клінічний наслідок рецидиву ФП констатували у випадку документально підтвердженого/-их епізоду/-ів аритмії (за допомогою стандартної електрокардіограми чи її моніторингу за Холтером) [18, 19]. На етапі однорічного спостереження (360 днів) відношення випадків “утримання СР/ФП360” було 40/76 (n=116).

З урахуванням сучасних підходів до комплексного аналізу генетичних та епігенетичних даних у пацієнтів з ФП [20–22], один із етапів дослідження передбачав вста-

новлення взаємозв'язків фенотипових ознак включених пацієнтів з rs10465885 гена Sx40 за допомогою нейромережевого генетичного алгоритму [23], що ми опублікували раніше [24, 25].

У роботах [24, 25] були відібрані ознаки, асоційовані з rs10465885 (умовні "наслідки" – генотип СС проти об'єднаної групи генотипів [ТТ + СТ]), а саме: вік дебюту ФП (градації за декадами), СН (градації "немає СН", "СН I стадії" і "СН ІІА стадії"), товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (градації "норма", потовщення I та II ступенів [16]), середньостінкове фракційне укорочення (ССФУ) ЛШ (градації "норма", зниження I, II та III ступенів [16]), а також ММ ЛШ/зріст^{2.7} (градації "норма", збільшення I, II і III ступенів [16]). У рамках побудованої НММ було визначено ймовірність носійства альтернативного ПВ rs10465885 у 31 пацієнта, яким не проводили генотипування (умовно висока ймовірність носійства варіантів "СС" чи "не-СС": 6 і 25 пацієнтів відповідно). Таким чином, обстежена вибірка зі 104 пацієнта включала 75 осіб з ПВ rs10465885 "не-СС" (ТТ – 17 осіб, СТ – 33, а також 25 осіб з умовно високою ймовірністю носійства варіанта "не-СС"; тут і далі – ПВ "не-СС"), а також 29 осіб – "СС" (СС – 23 особи, а також 6 пацієнтів з умовно високою ймовірністю носійства варіанта "СС"; тут і далі – ПВ "СС").

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 7.0 і 13.3 (StatSoft, Inc., USA), Statistica Neural Networks (SNN) v. 4.0e (StatSoft Inc., USA), SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Belgium) та Minitab v. 17 (Minitab, Inc., USA). Для відбору ознак, асоційованих із ФП-360, застосовували нейромережевий генетичний алгоритм [23], при цьому кількісні ознаки були попередньо перетворені у впорядковані рангові. Порівняння частот виявлення якісних показників

проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 -Пірсона і/або точного критерію Фішера, а також з використанням z-тесту. Визначення асоціації якісних ознак із ФП-360 проводили за допомогою V-критерію Крамера (V_c). Для виявлення предикторів ФП-360 застосовували логістичний регресійний аналіз, а також метод побудови НММ [23]. Адекватність моделі логістичної регресії та НММ оцінювали за допомогою ROC-аналізу (receiver operating curve, "операційна крива приймача") з визначенням площі під характеристичною кривою (ППК). Дискримінаційну здатність моделей відносно "порогового" значення ("cut-off") ймовірності виникнення (наявності) ФП-360 (асоційованого з J-індексом Youden чи обраного з метою досягнення "компромісу" між окремими операційними характеристиками) оцінювали за такими показниками, як: чутливість (ЧТ), специфічність (СП), предиктивна цінність позитивного (ПЦ[+]) та негативного (ПЦ[-]) результатів, діагностична точність (ДТ) (з 95 % довірчими інтервалами [ДІ]), а також відсоток правильної класифікації (для моделі логістичної регресії). Кількісне оцінювання ризику (ймовірності) виникнення (наявності) ФП-360 у НММ базувалось на величині показника функції активації нейронної мережі (Y) та її відношенні до порогового значення (порогу "відсічення" [$Y_{cut-off}$]). При цьому у випадку $Y > Y_{cut-off}$ робили висновок про умовно високу ймовірність ("ризик") ФП-360, а при $Y \leq Y_{cut-off}$ – умовно низьку ймовірність ("ризик") ФП-360. Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 наведено результати порівняння груп утримання СР та ФП-360 за показниками, відібраними у нейромережевому генетичному алгоритмі, а також їх асоціативні зв'язки з ФП-360. Так, у групі утримання СР статистично значуще частіше були випадки ВСП у пацієнтів

Таблиця 1. Клінічні, параклінічні та ехокардіографічні характеристики випадків відновлення синусового ритму в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу залежно від утримання синусового ритму чи рецидиву аритмії на етапі спостереження "360 днів" після відновлення синусового ритму

Показник		Утримання СР (n=40)	Рецидив ФП (n=76)	χ^2	V_c	p
Варіант ВСП, n (%)	МКВ	12 (30)	19 (25)	1,462	0,112	0,482
	ЕКВ	18 (45)	43 (57)			
	РЧА	10 (25)	14 (18)			
Варіант rs10465885, n (%)	СС+висока ймовірність "СС"	14 (35)	24 (32)	0,139	0,035	0,709
	ТТ/СТ+невисока ймовірність "СС"	26 (65)	52 (68)			
Ступінь збільшення ІМТ, n (%)	Норма	9 (22)	12 (16)	4,759	0,203	0,313
	НМТ	17 (43)	43 (57)			
	ОІ	11 (28)	11 (14)			
	ОІІ	2 (5)	7 (9)			
Глобальний ССР, n (%)	Низький	8 (20)	11 (14)	3,646	0,177	0,302
	Середній	7 (17)	22 (29)			
	Високий	15 (38)	19 (25)			
	Дуже високий	10 (25)	24 (32)			
Наявність і стадія СН, n (%)	Немає СН	7 (17)	22 (29)	3,283	0,168	0,194
	I стадія	29 (73)	42 (55)			
	ІІА стадія	4 (10)	12 (16)			
Тип ФП на момент включення в дослідження, n (%)	Рецидивна ФП	23 (58)	53 (70)	2,009	0,132	0,366
	ФП (УД-ВД)	8 (20)	9 (12)			
	ФП (УД-ДТН)	9 (22)	14 (18)			

Продовження табл. 1

Показник		Утримання СР (n=40)	Рецидив ФП (n=76)	χ^2	V_c	p
CHA ₂ DS ₂ -VASc (бали), n (%)	0	9 (22)	25 (33)	9,676	0,291	0,007
	1 ^z	21 (53)	18 (24)			
	≥2	10 (25)	33 (43)			
Середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП, n (%)	До 24 год	9 (22,5)	17 (22,4)	2,335	0,142	0,801
	24 – до 48 год	2 (5)	3 (4)			
	48 год – до 7 діб	2 (5)	3 (4)			
	7 діб – до 1 місяця	5 (12,5)	10 (13)			
	1 місяць – до 1 року	17 (42,5)	39 (51,3)			
	≥1 року	5 (12,5)	4 (5,3)			
Анамнез ФП, n (%)	До 1 міс.	3 (7)	1 (1)	3,542	0,175	0,170
	1 місяць – до 1 року	17 (43)	29 (38)			
	≥1 року	20 (50)	46 (61)			
ЗХС (діапазони, ммоль/л), n (%)	<4,8	14 (35)	20 (26)	0,976	0,092	0,807
	4,9–5,5	5 (13)	10 (13)			
	5,6–6,0	11 (27)	24 (32)			
	≥6,1	10 (25)	22 (29)			
рШКФ (діапазони, мл/хв/1,73 м ²), n/N (%)	≥90	8/40 (20)	15/74 (20)	0,258	0,048	0,879
	60–89	27/40 (68)	52/74 (70)			
	<60	5/40 (12)	7/74 (10)			
Глюкоза натще (діапазони, ммоль/л), n/N (%)	<4,9	12/40 (30)	13/75 (17)	3,822	0,182	0,281
	4,9–5,2	8/40 (20)	24/75 (32)			
	5,3–5,7	11/40 (28)	17/75 (23)			
	≥5,8	9/40 (22)	21/75 (28)			
RDW (діапазони, %), n/N (%)	<13,0	14/35 (40)	27/66 (41)	7,303	0,269	0,063
	13,0–13,9	14/35 (40)	19/66 (29)			
	14,0–14,9	7/35 (20)	9/66 (13)			
	≥15,0	0	11/66 (17)			
Ступінь збільшення ПЗР ЛП, n/N (%)	Норма	13/38 (34)	19/76 (25)	1,667	0,121	0,644
	I	13/38 (34)	34/76 (45)			
	II	8/38 (21)	17/76 (22)			
	III	4/38 (11)	6/76 (8)			
Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n/N (%)	Норма	26/38 (68,4)	47/75 (63)	1,255	0,091	0,818
	I	10/38 (26,3)	21/75 (28)			
	II	2/38 (5,3)	6/75 (8)			
	III	0	1/75 (1)			
Ступінь ГЛШ, n/N (%)	Немає ^z	13/38 (34)	42/75 (56)	8,943	0,281	0,030
	I ^z	12/38 (32)	11/75 (15)			
	II	9/38 (24)	9/75 (12)			
	III	4/38 (10)	13/75 (19)			

Примітка. СР – синусовий ритм; ВСР – відновлення СР; ФП – фібриляція передсердь; МКВ – медикаментозна кардіоверсія; ЕКВ – електрична кардіоверсія; РЧА – радіочастотна катетерна абляція; ІМТ – індекс маси тіла; НМТ – надлишкова маса тіла; ОI, II, III – ожиріння, відповідно; I, II і III ступенів; ССР – серцево-судинний ризик; СН – серцева недостатність; ФП (УД-ВД) – уперше діагностована ФП з відомою точною давністю її епізоду; ФП (УД-ДТН) – уперше діагностована ФП з невідомою точною давністю її епізоду; ЗХС – загальний холестерол сироватки крові; RDW – показник розподілу еритроцитів за шириною; ЛП – ліве передсердя; ПЗР – передньо-задній розмір; ССФУ – середньостінкове фракційне укорочення; ЛШ – лівий шлуночок; ГЛШ – гіпертрофія ЛШ; ^z – статистична значущість різниці у z-тесті (стовпчики).

ентів з балом 1 за шкалою CHA₂DS₂-VASc: 53 проти 24 % відповідно (p=0,007). Поряд з цим, у групі ФП-360 спостерігали тенденцію до більш високої частоти виявлення випадків ВСР у пацієнтів з ≥2 балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc: 43 проти 25 %, відповідно.

Окрім цього, аналіз розподілу градацій показника гетерогенності популяції еритроцитів за шириною (RDW) у порівнюваних групах показав, що в усіх пацієнтів із вихідним значенням RDW≥15 % (n=11) на етапі “360 днів” після ВСР вже були зареєстровані випадки рецидиву ФП

– відповідно, у групі утримання СР не було виявлено жодного такого пацієнта (p=0,063).

При аналізі наявності та розподілу ступеня гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) у групах порівняння було виявлено, що випадки ВСР пацієнтам без ГЛШ статистично значуще частіше виявлялись у групі ФП-360: 56 проти 34 % у групі утримання СР відповідно. Разом з тим, група утримання СР асоціювалась зі статистично значуще більшою частотою виявлення випадків ВСР у пацієнтів із ГЛШ I ступеня: 32 проти 15 % у групі ФП-360 (p=0,030).

Таким чином, найтісніше асоційованими з ФП-360 ознаками були наступні: бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc та наявність і ступінь ГЛШ.

Згідно з результатами мультivarіантного логістичного регресійного аналізу, бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявився єдиним незалежним предиктором ФП-360 (табл. 2). Аналіз моделі (з урахуванням 116 випадків) свідчить про те, що ймовірність (шанс) ФП-360 після ВСР у пацієнта з ФП неклапанного генезу та балом "1" за шкалою CHA₂DS₂-VASc є у 2,320 рази нижчим за такий у пацієнта з "0" балів (відношення шансів (ВШ) 0,431 (0,250–0,743); $p=0,002$). Водночас, ймовірність (шанс) ФП-360 у пацієнта з "≥2" балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc є в 1,660 рази вищим за такий у пацієнта з "0" балів (на рівні тенденції: ВШ 1,660 (0,934–2,951); $p=0,084$). Поряд з цим, ймовірність (шанс) ФП-360 у пацієнтів з "0" і "≥2" балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc була зіставною (при позиціонуванні останньої категорії як референтної).

Аналізуючи побудовану модель, в цілому необхідно констатувати середню її якість, а також пов'язану з цим відсутність суттєвих змін "балансу" між ЧТ і СП на тлі оптимізації порогового рівня. Окрім того, ПВ rs10465885 (з урахуванням випадків умовно високої ймовірності носійства ПВ "CC"), не виявився незалежним предиктором ФП-360. Зазначені особливості диктували необхідність побудови НММ як альтернативного математичного аналізу потенційних предикторів ФП-360.

На першому етапі нейромережевого аналізу було побудовано лінійну НММ на базі всіх 16 змінних (ЛІН-16). Після навчання ЛІН-16 для оцінювання її адекватності була розрахована ППК (з урахуванням усіх 116 аналізованих випадків), яка становила 0,678 (95 % ДІ 0,583–0,763) і статистично значуще ($p<0,001$) відрізнялась від показника 0,5, що підтверджує наявність зв'язку між вихідною та факторними ознаками. Для визначення наявності нелінійних зв'язків на цих же 16 ознаках була побудована нелінійна НММ (багатошаровий перцептрон (БШП) з одним прихованим шаром (БШП-16)) з логістичною функцією активації для нейронів прихованого шару.

Після навчання БШП-16 для оцінювання її адекватності була розрахована ППК (з урахуванням усіх 116 аналізованих випадків), яка становила 0,874 (95 % ДІ 0,798–0,929), статистично значуще ($p<0,001$) відрізнялась від показника 0,5, а також була статистично значуще

більшою за таку в ЛІН-16 ($p<0,001$). Таким чином, урахування нелінійності дозволило істотно (ППК збільшилася на 0,196 [95 % ДІ 0,101–0,291]; $p<0,001$) підвищити якість прогнозування, що є свідченням наявності суттєвого нелінійного зв'язку ФП-360 з виділеними ознаками.

На наступному етапі аналізу шляхом відбору ознак, які роблять найбільший внесок у точність прогнозування ФП-360 (модуль "Sensitivity Analysis" пакета SNN), набір факторних ознак був скорочений до п'яти: наявність і стадія СН, ступінь збільшення ПЗР ЛП, тип ФП на момент включення в дослідження (рецидивна чи уперше діагностована), з урахуванням варіанта ВСР та ПВ rs10465885. На виділеному наборі була побудована НММ прогнозування ризику ФП-360 (БШП-5). Після навчання БШП-5, для оцінювання її адекватності (з урахуванням усіх 116 аналізованих випадків) була розрахована ППК, яка становила 0,808 (95 % ДІ 0,723–0,876) і статистично значуще ($p<0,001$) відрізнялась від 0,5.

Архітектурі ЛІН-16, БШП-16 та БШП-5 подано на рисунках 1–3. На рисунку 4 та у таблиці 3 наведені ROC-криві та операційні характеристики побудованих НММ.

У результаті проведення порівняльного ROC-аналізу (рис. 4) було показано, що БШП-16 виявився найефективніше (максимальна предиктивна здатність) НММ щодо прогнозування ризику ФП-360 (порівняно з ЛІН-16). Поряд з цим, ППК для БШП-5 також була статистично значуще ($p=0,027$) вищою за таку для ЛІН-16. Таким чином, урахування нелінійності дозволило суттєво (ППК збільшилася на 0,130 (95 % ДІ 0,015–0,245); $p=0,027$) підвищити якість прогнозування, що є свідченням наявності суттєвого нелінійного зв'язку ризику ФП-360 з виділеними п'ятьма ознаками.

Таким чином, виявлена нелінійність зв'язку факторних ознак із ризиком ФП-360, яка з метою її наочної інтерпретації може бути проілюстрована в рамках найпростішої нелінійної НММ, побудованої на п'яти факторних ознаках (БШП-5). У таблицях 4–7 наведено значення Y БШП-5 за різних фенотипових "портретів" пацієнтів із ФП неклапанного генезу, а саме, за тих варіантів констеляції вищезазначених п'яти факторних ознак, які найчастіше траплялись серед досліджуваних 116 випадків і, відповідно, використовувались у процесі "навчання" НММ.

У таблиці 4 наведено значення Y БШП-5 за різних варіантів поєднання двох фенотипових ознак ("наявність

Таблиця 2. Бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc як незалежний предиктор ФП-360 (n=116)*

Параметри		β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (бали)	0 (реф)	–	–	9,396	2	0,009	–
	1	–0,841	0,278	9,177	1	0,002	0,431 (0,250–0,743)
	≥2	0,507	0,294	2,981	1	0,084	1,660 (0,934–2,951)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (бали)**	≥2 (реф)	–	–	9,396	2	0,009	–
	0	0,335	0,305	1,202	1	0,273	1,397 (0,768–2,541)
	1	–0,841	0,278	9,177	1	0,002	0,431 (0,250–0,743)

Примітки: 1) β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда χ^2 ; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; реф – референтна категорія; ППК – площа під характеристичною кривою; ЧТ – чутивість; СП – специфічність;

2) * – утримання СР/ФП360: 40/76;

3) ** – другий варіант моделі з референтною категорією "≥2". "Узгодженість" моделей з даними: $\chi^2=9,676$; df = 2; $p=0,008$ (omnibus-test); $(-2)\log(\text{правдоподібність}) = 139,775$; $\chi^2<0,001$; df = 1; $p=1,000$ (тест Hosmer-Lemeshow);

4) показники асоціації: R^2 Cox & Snell = 0,080; R^2 Nagelkerke = 0,110; Somer's D = 0,30; конкордантні пари – 49,8 %;

5) прогнозна ефективність моделей: ППК 0,652 [95 % ДІ 0,558–0,738]; ЧТ 76,3 % (65,2–85,3 %); СП 53,9 % (37,2–69,9 %); правильна класифікація – 68,1 % (при пороговому рівні 0,5). При пороговому рівні >0,7353: ЧТ 43,4 % (32,1–55,3 %); СП 75,0 % (58,8–87,3 %); правильна на класифікація – 54,3 %.

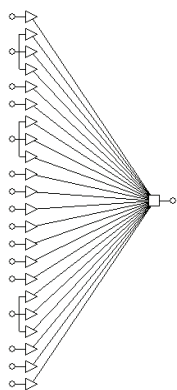


Рис. 1. Архітектура ЛІН-16.

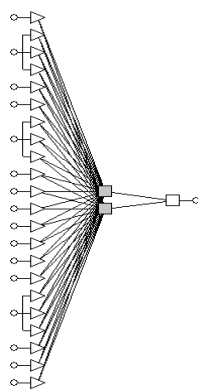


Рис. 2. Архітектура БШП-16.

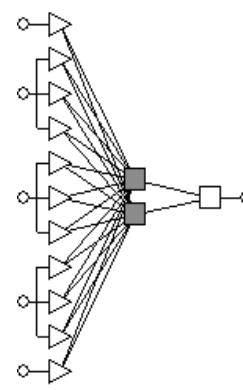


Рис. 3. Архітектура БШП-5.

і стадія СН”, “ступінь збільшення ПЗР ЛП”) і ПВ rs10465885 у пацієнтів, яким виконували МКВ з приводу уперше діагностованої ФП з відомою точною давністю її епізоду.

Так, умовний ризик ФП-360 після МКВ у пацієнтів без ознак СН і ПВ rs10465885 “СС” є вищим за такий в осіб з варіантом “не-СС”, і за нормального ПЗР ЛП не досягає $Y_{cut-off}$ БШП-5, а при незначному його збільшенні – перевищує обране порогове значення величини Y . Водночас, відмінності умовного ризику ФП-360 після МКВ за різних ПВ rs10465885 нівелюються у випадку СН I чи ІІА стадії.

У таблиці 5 наведені значення Y БШП-5 за різних варіантів поєднання двох фенотипових ознак (“наявність і стадія СН”, “ступінь збільшення ПЗР ЛП”) і ПВ rs10465885 у пацієнтів, яким виконували ЕКВ з приводу уперше діагностованої ФП, точна давність епізоду якої була невідома.

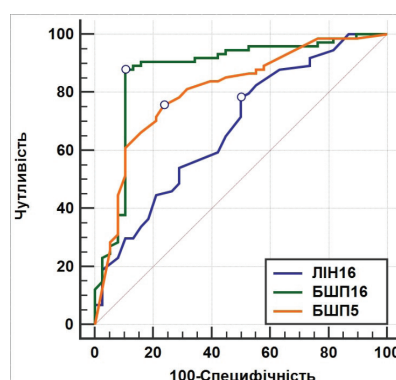


Рис. 4. Порівняння ROC-кривих трьох НММ (пороги відсічення асоційовані з J-індексом Youden).

Таблиця 3. Оперативні характеристики побудованих НММ для прогнозування ризику ФП-360

Показник	ППК	$Y_{cut-off}$	ЧТ	СП	ПЦ(+)	ПЦ(-)	ДТ
ЛІН-16	0,678 (0,583–0,763)	>0,3750	78,4 (67,3–87,1)	50,0 (33,4–66,7)	75,3 (64,2–84,4)	54,3 (36,6–71,2)	68,8 (60,2–77,3)
БШП-16	0,874 (0,798–0,929)*	>0,5108	87,8 (78,2–94,3)	89,5 (75,2–97,1)	94,2 (85,8–98,4)	79,1 (64,0–90,0)	88,4 (82,5–94,3)
БШП-5	0,808 (0,723–0,876)**	>0,5025	75,7 (64,3–84,9)	76,3 (59,8–88,6)	86,2 (75,3–93,5)	61,7 (46,4–75,5)	75,9 (68,0–83,8)

Примітки: 1) ППК – площа під кривою (95 % довірчий інтервал (ДІ)); $Y_{cut-off}$ – поріг “відсічення” (величина функції активації); ЧТ – чутливість, % (95 % ДІ); СП – специфічність, % (95 % ДІ); ПЦ(+) – предиктивна цінність позитивного результату, % (95 % ДІ); ПЦ(-) – предиктивна цінність негативного результату, % (95 % ДІ); ДТ – діагностична точність, % (95 % ДІ); НММ – нейромережева модель; БШП – багатoshаровий персептрон; ЛІН-16 – лінійна НММ з включенням 16 предикторів; БШП-16 – нелінійна НММ (БШП) з включенням 16 предикторів; БШП-5 – нелінійна НММ (БШП) з включенням 5 предикторів;

2) * – $p < 0,001$ (БШП-16 проти ЛІН-16);

3) ** – $p = 0,027$ (БШП-5 проти ЛІН-16).

Таблиця 4. Величина Y БШП-5 залежно від варіанта поєднання двох фенотипових ознак (“наявність і стадія СН”, “ступінь збільшення ПЗР ЛП”) і ПВ rs10465885 у пацієнтів, яким виконували медикаментозну кардіоверсію з приводу фібриляції передсердь (УД-ВД)

Комбінація фенотипових ознак	ПВ rs10465885	
	“не-СС”	“СС”
Немає СН/ПЗР ЛП “Норма”	$4,316 \times 10^{-18}$	0,4 173 752
Немає СН/ПЗР ЛП “↑”	$1,486 \times 10^{-21}$	0,9 055 983
СН I стадії/ПЗР ЛП “Норма”	0,4 010 287	0,400 944
СН I стадії/ПЗР ЛП “↑”	0,5 000 853	0,400 944
СН ІІА стадії/ПЗР ЛП “↑”	0,912 086	0,401 542
СН ІІА стадії/ПЗР ЛП “↑↑”	0,912 086	0,7506

Примітка. Y – функція активації; БШП-5 – багатoshаровий персептрон з включенням 5 предикторів; СН – серцева недостатність; ЛП – ліве передсердя; ПЗР – передньо-задній розмір; “↑”, “↑↑” – збільшення, відповідно I і II ступенів; ПВ – поліморфний варіант; МКВ – медикаментозна кардіоверсія; ФП (УД-ВД) – уперше діагностована ФП з відомою точною давністю її епізоду.

Таблиця 5. Величина Y БШП-5 залежно від варіанта поєднання двох фенотипових ознак ("наявність і стадія СН", "ступінь збільшення ПЗР ЛП") і ПВ rs10465885 у пацієнтів, яким виконували електричну кардіоверсію з приводу фібриляції передсердь (УД-ДТН)

Комбінація фенотипових ознак	ПВ rs10465885	
	"не-СС"	"СС"
Немає СН/ПЗР ЛП "↑"	0,005 326	0,9 111 547
СН I стадії/ПЗР ЛП "Норма"	0,4 015 316	0,400 944
СН I стадії/ПЗР ЛП "↑"	0,7 483 593	0,400 944
СН I стадії/ПЗР ЛП "↑↑"	0,9 119 483	0,400 944
СН IIA стадії/ПЗР ЛП "↑"	0,912 086	0,4 009 462
СН IIA стадії/ПЗР ЛП "↑↑"	0,912 086	0,4 037 513

Примітка. Y – функція активації; БШП-5 – багатозаровий песпептрон з включенням 5 предикторів; СН – серцева недостатність; ЛП – ліве передсердя; ПЗР – передньо-задній розмір; "↑" "↑↑" – збільшення, відповідно I і II ступенів; ПВ – поліморфний варіант; ЕКВ – електрична кардіоверсія; ФП (УД-ДТН) – уперше діагностована ФП з відомою точною давністю її епізоду.

Таблиця 6. Величина Y БШП-5 залежно від типу відновлення синусового ритму і варіанта поєднання двох фенотипових ознак ("наявність і стадія СН", "ступінь збільшення ПЗР ЛП") у пацієнтів із поліморфним варіантом rs10465885 "не-СС" і рецидивною фібриляцією передсердь

Комбінація фенотипових ознак	Варіант ВСР		
	МКВ	ЕКВ	РЧА
Немає СН/ЛП (ПЗР) "Норма"	0,912 086	0,912 086	1,486x10 ⁻²¹
Немає СН/ЛП (ПЗР) "↑"	0,9 120 783	0,912 086	1,486x10 ⁻²¹
СН I стадії/ЛП (ПЗР) "Норма"	0,48 444	0,4 012 714	0,912 086
СН I стадії/ЛП (ПЗР) "↑"	0,9 109 212	0,6 666 348	0,748 816
СН I стадії/ЛП (ПЗР) "↑↑"	0,9120 852	0,9 118 386	1,486x10 ⁻²¹
СН IIA ст./ЛП (ПЗР) "↑"	0,912 086	0,912 086	0,9120 693
СН IIA ст./ЛП (ПЗР) "↑↑"	0,912 086	0,912 086	1,486x10 ⁻²¹

Примітка. Y – функція активації; ВСР – відновлення синусового ритму; БШП-5 – багатозаровий песпептрон з включенням 5 предикторів; СН – серцева недостатність; ЛП – ліве передсердя; ПЗР – передньо-задній розмір; "↑" "↑↑" – збільшення, відповідно I і II ступенів; ПВ – поліморфний варіант; МКВ – медикаментозна кардіоверсія; ЕКВ – електрична кардіоверсія; РЧА – радіочастотна катетерна абляція.

Таблиця 7. Величина Y БШП-5 залежно від типу відновлення синусового ритму і варіанта поєднання двох фенотипових ознак ("наявність і стадія СН", "ступінь збільшення ПЗР ЛП") у пацієнтів із поліморфним варіантом rs10465885 "СС" і рецидивною фібриляцією передсердь

Комбінація фенотипових ознак	Тип ВСР		
	МК	ЕКВ	РЧА
Немає СН/ЛП (ПЗР) "Норма"	0,904 191	0,4 610 837	0,912 086
Немає СН/ЛП (ПЗР) "↑"	0,9 120 802	0,9 104 133	0,912 086
СН I ст./ЛП (ПЗР) "Норма"	0,400 944	0,400 944	0,9 120 847
СН I ст./ЛП (ПЗР) "↑"	0,400 944	0,400 944	0,912 086
СН I ст./ЛП (ПЗР) "↑↑"	0,400 944	0,400 944	0,912 086
СН IIA ст./ЛП (ПЗР) "↑"	0,4 012 772	0,4 009 452	0,912 086
СН IIA ст./ЛП (ПЗР) "↑↑"	0,669 201	0,4 025 098	0,912 086

Примітка. Y – функція активації; ВСР – відновлення синусового ритму; БШП-5 – багатозаровий песпептрон з включенням 5 предикторів; СН – серцева недостатність; ЛП – ліве передсердя; ПЗР – передньо-задній розмір; "↑" "↑↑" – збільшення, відповідно I і II ступенів; ПВ – поліморфний варіант; МКВ – медикаментозна кардіоверсія; ЕКВ – електрична кардіоверсія; РЧА – радіочастотна катетерна абляція.

Умовний ризик ФП-360 після ЕКВ у пацієнтів без ознак СН, нормальним ПЗР ЛП і ПВ rs10465885 "СС", є вищим за показник $Y_{\text{cut-off}}$ БШП-5, – і перевищує такий в осіб з ПВ "не-СС". Поряд з цим, ризик ФП-360 після ЕКВ у випадку ПВ "не-СС" не перевищує $Y_{\text{cut-off}}$. Водночас, подібно до наведених вище закономірностей, відмінності умовного ризику ФП-360 після ЕКВ за різних ПВ rs10465885 нівелиються у випадку СН I чи IIA стадій.

У таблиці 6 наведені значення Y БШП-5 залежно від

типу ВСР і варіанта поєднання двох фенотипових ознак ("наявність і стадія СН", "ступінь збільшення ПЗР ЛП") у пацієнтів з ПВ rs10465885 "не-СС" та рецидивною ФП.

У пацієнтів із рецидивною ФП, ПВ rs10465885 "не-СС", відсутністю ознак СН, а також нормальним чи незначно збільшеним ПЗР ЛП, умовний ризик ФП-360 після РЧА не досягає $Y_{\text{cut-off}}$ БШП5 – і є нижчим за такий після МКВ чи ЕКВ (причому в усіх чотирьох випадках величина Y перевищує $Y_{\text{cut-off}}$ БШП-5).

Поряд з цим, зворотну закономірність спостерігають у пацієнтів із СН I стадії і нормальним ПЗР ЛП: ризик ФП-360 після РЧА перевищує $Y_{\text{cut-off}}$ БШП-5, і є вищим за такий після МКВ чи ЕКВ (в обох випадках величина Y не досягає $Y_{\text{cut-off}}$). Водночас, у пацієнтів з ПВ rs10465885 “не-СС” і СН I стадії спостерігається тенденція щодо зростання умовного ризику ФП-360 після МКВ чи ЕКВ у міру збільшення ПЗР ЛП. Напроти, виявлено зворотну тенденцію між величиною Y (і, відповідно, умовним ризиком ФП-360) та ПЗР ЛП у пацієнтів, яким виконали РЧА.

У пацієнтів із СН ІІА ст. і незначно збільшеним ПЗР ЛП ризик ФП-360 після МКВ, ЕКВ чи РЧА є умовно високим і зіставним в усіх трьох випадках. У цілому подібно до пацієнтів з СН I стадії, в осіб з ПВ rs10465885 “не-СС” та СН ІІА ст. спостерігається зворотна тенденція між величиною умовного ризику ФП-360 після РЧА і ПЗР ЛП.

У таблиці 7 наведено значення Y БШП-5 залежно від типу ВСР і варіанта поєднання двох фенотипових ознак (“наявність і стадія СН”, “ступінь збільшення ПЗР ЛП”) у пацієнтів з ПВ rs10465885 “СС” та рецидивною ФП.

Ризик ФП-360 після РЧА у пацієнтів із рецидивною ФП, ПВ rs10465885 “СС”, без ознак СН і нормальним ПЗР ЛП є умовно високим, а також заставним з таким у відповідних пацієнтів після МКВ, на відміну від ризику ФП-360 після ЕКВ, що є нижчим за такий після МКВ чи РЧА, при цьому величина Y не досягає обраного $Y_{\text{cut-off}}$ БШП-5. Поряд з цим, у пацієнтів без ознак СН і незначно збільшеним ПЗР ЛП ризик ФП-360 після МКВ, ЕКВ чи РЧА є умовно високим і зіставним в усіх трьох випадках.

Ризик ФП-360 після РЧА у пацієнтів із ПВ “СС” і СН I чи ІІА стадії є умовно високим і перевищує такий після МКВ чи ЕКВ, незалежно від ступеня збільшення ПЗР ЛП.

Необхідно зазначити, що зворотну асоціацію між величиною умовного ризику ФП-360 після РЧА і ПЗР ЛП виявлено у пацієнтів із рецидивною ФП і ПВ “не-СС” (без ознак СН чи за різних її стадій), нівелюється в осіб, які є носіями варіанта СС, або мають високу ймовірність його носійства.

Таким чином, згідно з результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, бал за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ виявився єдиними статистично значущим предиктором ФП-360, що в цілому узгоджується з сучасними літературними даними щодо значущості шкали $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ як інструмента прогнозування рецидивів ФП [26].

Поряд з тим, що сьогодні продовжує удосконалюватись клінічне фенотипування для визначення нових предикторів ризику рецидивування ФП після ВСР, не меншій уваги заслуговують також і генетичні чинники [27, 28]. Актуальність цього напрямку зумовлена також і тим, що шкали ризику виникнення ФП, які включають добре відомі клінічні чинники ризику, і розроблені на основі проспективних когортних досліджень, продемонстрували неадекватну відтворюваність у дослідженнях, проведених з метою визначення валідності таких шкал. Ця обставина визначає потребу в їхньому удосконаленні, у т.ч. шляхом включення генетичних складових, які визначають близько 40 % індивідуального сумарного ризику ФП [29].

Наведені вище особливості, поряд з тим, що ОНП rs10465885 гена Cx40 не мав самостійного значення як предиктор ФП-360 у моделі логістичної регресії, диктували необхідність побудови НММ як альтернативного математичного аналізу потенційних предикторів ФП-360.

У світі виконувались і продовжують виконувати фундаментальні та клінічні дослідження, спрямовані на визначення чинників (у т.ч. генетичних), що впливають на ефективність стратегії контролю СР (його відновлення й утримання) у пацієнтів із ФП, зокрема ААТ [30, 31], а також після ЕКВ [30, 32] та РЧА [30, 33–36].

Стосовно ОНП, який ми досліджували, дуже важливими є результати поглибленого дослідження G. Gemel et al. [37], в якому вивчали кількісні та якісні властивості Cx40 і Cx43 у передсердях пацієнтів із ФП. Зразки тканини вушок ЛП були вилучені при проведенні хірургічної абляції в осіб з так званою ізолюваною ФП (тривало персистентною [Г1] і пароксизмальною [Г2]). Контрольні зразки були вилучені з сердець, які не планували застосовувати для трансплантації.

При аналізі гомогенатів досліджуваних тканин передсердь виявили, що рівні Cx40 були знижені у гомогенатах передсердь як у Г1, так і багатьох зразках Г2. Поряд з цим, при обробці імунофлуоресцентних зображень досліджуваних зразків тканин, автори встановили статистично значуще зниження і суттєву гетерогенність перекривання фонових зображень Cx43 пікселями, що відповідали Cx40 , у Г2, а також ще більш виражене його зниження у Г1. Проведення ПЛР зі зворотною транскрипцією дозволило виявити суттєве зниження вмісту обох транскриптів гена Cx40 (trA і trB) у зразках тканин пацієнтів Г1 і Г2.

У цілому результати дослідження J. Gemel et al. [37] збагачують фактичну базу щодо значущості порушень Cx40 (особливо зниження його вмісту відносно до Cx43) при ФП, оскільки, як відомо, нормальне проведення електричного імпульсу передсердями потребує зіставного вмісту обох $\text{Cx} - 40$ і 43 . Зокрема, зазначена вище особливість імунофлуоресцентних зображень у Г2 свідчить про виражену гетерогенність Cx40 (і його ко-локалізації) у пацієнтів із пароксизмальною формою ФП. При цьому зміни розподілу Cx40 залучені до електричного ремоделювання передсердь, яке, у свою чергу, є одним із патогенетичних чинників встановлення стійкої аритмії. Беручи до уваги увесь наявний фактичний матеріал, J. Gemel et al. [37] припускають, що ці порушення носять мультифакторіальний характер і, врешті-решт, можуть у перспективі стати об'єктом персоналізованого терапевтичного впливу.

Обговорюючи встановлений нами показник ПЗР ЛП як предиктор ФП-360 у БШП-5, доцільно звернути увагу на дослідження M. Shoemaker et al. [36], де проаналізували 378 випадків РЧА у пацієнтів із ФП, включених до Vanderbilt AF Registry, було показано, що у невеликій вибірці пацієнтів з ПЗР ЛП >5 см додаткове носійство “ризикового” алеля rs2200733 збільшувало частоту виявлення рецидивів ФП/ТП з 40 до 87,5 % ($p=0,04$). Отримані M. Shoemaker et al. [36] результати свідчать про те, що структурний стан ЛП може бути своєрідним “поштовхом” для ОНП rs2200733 серед окремої категорії пацієнтів із ФП. Окрім того, ОНП rs2200733, потенційно, є додатковим об'єктивним показником, який, поряд з розміром ЛП, може застосовуватись з метою відбору пацієнтів для проведення катетерної абляції з приводу ФП.

Згідно з результатами, які ми отримали, побудови й аналізу НММ, генетична складова ризику ФП-360 після МКВ чи ЕКВ може бути реалізована у пацієнтів без ознак СН як при незначно збільшеному, так і нормальному ПЗР ЛП.

У контексті інтерпретації відмінностей ризику ФП-360 після МКВ чи ЕКВ у пацієнтів без ознак СН за різних ПВ

rs10465885, варто навести основні результати близького за ідеологією, нещодавно опублікованого аналізу даних Framingham Heart Study, здійсненого L. Weng et al. [38], де вивчали ризик виникнення ФП упродовж життя в учасників цього дослідження залежно від “вираженості” тягаря клінічних (фенотипових) і генетичних чинників (близько 1000 ОНП).

Так, згідно з даними L. Weng et al. [38], ризик виникнення ФП упродовж життя в осіб зі “значним” тягарем полігенних чинників ризику є високим, незважаючи на “незначний” тягар фенотипових чинників, і зіставним з таким в осіб зі “значним” тягарем фенотипових чинників ризику. Інакше кажучи, той факт, що особи з “незначним” тягарем фенотипових чинників ризику, однак “суттєвим” – полігенних, мають приблизно 40 % ймовірність виникнення ФП упродовж життя, підкреслює незалежний внесок природжених чинників у ризик виникнення цієї аритмії.

Екстраполюючи результати L. Weng et al. [38] на наше дослідження, можна зауважити, що пацієнти з уперше діагностованою ФП, в яких немає ознак СН (“низький” тягар фенотипових чинників), однак які є носіями ПВ rs10465885 “СС”, належать до групи високого ризику ФП-360 після МКВ чи ЕКВ. При цьому аналогію також можна провести і зі шкалою відносного ризику SCORE, де закладено подібний принцип оцінювання серцево-судинного ризику [39], а в нашому випадку – ризику ФП-360 у двох пацієнтів без ознак СН, але за різних ПВ rs10465885.

Закономірності, установлені в дослідженні L. Weng et al. [38] ймовірно, можна застосувати і при інтерпретації виявленого нами умовно низького ризику ФП-360 після МКВ у пацієнтів із СН I (при нормальному чи незначно збільшеному ПЗР ЛП) чи ІІА стадії (при незначно збільшеному ПЗР ЛП) і ПВ rs10465885 “СС”, а також після ЕКВ у пацієнтів із СН I чи ІІА стадій і тим же ПВ (табл. 4–5). З точки зору ідеології дослідження L. Weng et al. [38], зазначені закономірності в оригінальному дослідженні, є окремим прикладом тієї ситуації, коли при “проміжному” чи “вираженому” тягарі фенотипових (клінічних) чинників ризику додаткова наявність “обтяженого” генетичного тла не чинить суттєвого збільшення ймовірності виникнення ФП (у нашому дослідженні – її рецидивування після ВСР), тобто значущість генетичної складової у формуванні цього ризику нівелюється на тлі прогресування вираженості фенотипової (клінічної) складової.

Поряд з цим, умовно низький ризик ФП-360 після МКВ у вищезазначених пацієнтів, ймовірно, можна інтерпретувати не стільки з позиції абсолютно низького ризику ФП-360, оскільки відносно низького ризику ФП-360 порівняно з пацієнтами-носіями ПВ rs10465885 “не-СС”. Згідно з опублікованими раніше даними [40], серед вибірки включених в оригінальне дослідження 104 пацієнтів із ФП неклапанного генезу, на основі згаданих вище п’яти фенотипових показників, асоційованих з rs10465885, були виділені два фенотипові кластери пацієнтів, які відрізнялись, у т.ч. за віком дебюту ФП, гендерною структурою, коморбідною обтяженістю і вираженістю змін структурно-функціонального стану ЛШ (зокрема балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc). Отже, якщо припустити, що ступінь “фенотипової обтяженості” пацієнтів із СН I чи ІІА стадії, які є носіями ПВ rs10465885 “СС”, є меншим за такий в альтернативної категорії осіб, то і ризик ФП-360 після МКВ чи ЕКВ у таких пацієнтів (із ПВ “СС”) буде відносно низьким (а точніше нижчим), порівняно із зіставною фенотиповою категорією пацієнтів-носіїв ПВ rs10465885

“не-СС” (за аналогією зі шкалою відносного ризику SCORE, а також концепцією дослідження L. Weng et al. [38, 39]).

Тим не менше, з урахуванням опублікованих нами раніше даних, дебют ФП в осіб з “менш обтяжливим” фенотиповим тлом можливий і у більш молодому віці [24, 25, 40]. З одного боку, це свідчить про можливий внесок генетичних чинників ризику виникнення ФП, а, з іншого, про необхідність реалізації заходів щодо модифікації фенотипових чинників ризику на найбільш ранніх етапах серцево-судинного континууму для зменшення ймовірності прогресування цієї аритмії, що, власне, має мотиваційне забарвлення для клініциста і пацієнта. При цьому дуже важливо вести мову не тільки (і не стільки) про повну елімінацію ФП, скільки про зменшення її тягара у кожного конкретного пацієнта [41].

Виявлений у вищенаведених (у т.ч. оригінальному) дослідженнях зв’язок окремих ОНП з підвищеним ризиком рецидиву ФП після РЧА є перспективним щодо розвитку нового напрямку в аритмології – аблятогеноміки, і потенційного впровадження аблятогеномного підходу в практику катетерних методів лікування цієї аритмії [42].

Закономірності щодо величини ризику ФП-360 після РЧА у пацієнтів-носіїв ПВ rs10465885 “не-СС”, які ми встановили, не мали ознак СН (табл. 6), у цілому не суперечать результатам проведених на сьогодні порівняльних досліджень щодо різних стратегій контролю СР [18, 19]. У той же час, встановлені “переваги” РЧА перед МКВ чи ЕП у контексті ризику ФП-360, відповідно до результатів, які ми отримали, нівелюються у пацієнтів-носіїв ПВ rs10465885 “СС”, що, в цілому узгоджується з наявними на даний час даними щодо підвищення ризику неефективності абляції у пацієнтів із певними “ризиковими” генетичними варіантами [30, 33–36, 43, 44].

Автори окремих досліджень [33, 34] припускають, що у носіїв “ризикових” генотипів можна розглядати питання про додаткові техніки абляції, а також більш “агресивне” ведення у постабляційному періоді.

Практична значущість виявленої зворотної асоціації між величиною умовного ризику ФП-360 після РЧА і ПЗР ЛП у пацієнтів із СН I чи ІІА стадії, які є носіями ПВ rs10465885 “не-СС”, більш чітко “вимальовується” у контексті результатів нещодавно опублікованих обстежень щодо можливостей катетерних методів лікування ФП у пацієнтів із СН, зокрема CASTLE-AF [45].

Тим не менше, виявлена зворотна асоціація між величиною умовного ризику ФП-360 після РЧА і ПЗР ЛП у пацієнтів із СН I чи ІІА стадії, які є носіями ПВ rs10465885 “не-СС”, нівелюється в осіб-носіїв ПВ rs10465885 “СС” (табл. 7). Однак необхідно урахувати, що дані про носійство “ризикових” генетичних варіантів не можуть бути єдиним можливим визначальним аспектом оптимальної стратегії ведення пацієнтів із ФП, у т.ч. з більш обтяженим коморбідним тлом.

ВИСНОВКИ Клінічний наслідок ФП-360, який ми досліджували, нелінійно асоціювався з типом ВСР, ПВ rs10465885 гена Sx40, а також окремими фенотиповими параметрами (наявність і стадія СН; тип ФП (рецидивна чи уперше діагностована); ПЗР ЛП).

Перспектива подальших досліджень Розробка шкал ризику ФП, побудованих на великих масивах пацієнтів, які включали би генетичні варіанти, що рідко зустрічаються в популяції (а не лише поширені), а також показники структурно-функціонального стану міокарда.

Оптимізація знань про індивідуальний ризик ФП сприятиме реалізації наступних заходів: 1) більш "агресивна" модифікація чинників ризику самої аритмії; 2) інтенсифікація скринінгу; 3) проведення поглиблених обстежень пацієнта у випадку клінічної маніфестації ФП; а також 4) здійснення заходів щодо профілактики ГПМК [28, 29].

У теперішній час і надалі – поглиблення розуміння генетичної етіології ФП супроводжуватиметься зростанням її клінічної значущості, що є вкрай необхідним для розробки персоналізованих підходів у веденні таких пацієнтів, зокрема більш специфічних напрямів "передсердно-спрямованої" терапії [46–48].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Staerk L. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes / L. Staerk, J. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120 (9). – P. 1501–1517.
2. Pérez-Serra A. Update about atrial fibrillation genetics / A. Pérez-Serra, O. Campuzano, R. Brugada // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32 (3). – P. 246–252.
3. Campbell H. Genetics of atrial fibrillation: an update / H. Campbell, X. Wehrens // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 33 (3). – P. 304–310.
4. Hayashi K. The genetics of atrial fibrillation / K. Hayashi, H. Tada, M. Yamagishi // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 10–16.
5. Gutierrez A. Genomics of atrial fibrillation / A. Gutierrez, M. Chung // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2016. – Vol. 18 (6). – P. 55.
6. Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation / I. Christophersen, H. Holmegard, J. Jabbari [et al.] // *Canad. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29 (1). – P. 111–116.
7. A common Connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation / R. Wirka, S. Gore, D. van Wagoner [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 87–93.
8. Tribulova N. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: remodeling of intercalated discs / N. Tribulova, T. Egan Benova, B. Szeiffova Vacova // *J. Physiol. Pharmacology.* – 2015. – Vol. 66 (5). – P. 625–634.
9. Режим доступу: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=5960621. – Назва з екрану.
10. Аллельний поліморфізм гена коннексина-40 (rs10465885) у пацієнтів с фібриляційної передсердий неклапанного генеза / О. С. Сычев, Т. В. Михалева, Т. В. Талаева [и др.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2015. – № 1. – С. 27–39.
11. The changing circumstance of atrial fibrillation – progress towards precision medicine / A. Camm, I. Savelieva, T. Potpara [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 279. – P. 412–427.
12. The European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation (EUTRAF): objectives and initial results / U. Schotten, S. Hatem, U. Ravens [et al.] // *Europace.* – 2015. – Vol. 17 (10). – P. 1457–1466.
13. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/ European Heart Rhythm Association consensus conference / P. Kirchhof, G. Breithardt, J. Bax J. [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18. – P. 37–50.
14. Lubitz S. Genetics of atrial fibrillation / S. Lubitz, P. Ellinor // *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*, 7th ed. / Ed. by D. Zipes, J. Jalife, W. Stevenson. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – P. 465–472.
15. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.
16. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang, L. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J. Amer. Soc. Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
17. Режим доступу: <https://www.lifetechnologies.com/order/genome-database/browse/genotyping/keyword/rs10465885?CID=uc-snp-rs10465885>. – Назва з екрану.
18. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893–2962.
19. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato [et al.] // *Europace.* – 2018. – Vol. 20 (1). – P. e1–e160.
20. Merging Electronic Health Record Data and Genomics for Cardiovascular Research: A Science Advisory From the American Heart Association / J. Hall, J. Ryan, B. Bray [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 193–202.
21. Heritability of atrial fibrillation / L. Weng, S. Choi, D. Klarin [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2017. – Vol. 10 (6).
22. Genetic interactions with age, sex, body mass index, and hypertension in relation to atrial fibrillation: The AFGen Consortium / L. Weng, K. Lunetta, M. Müller-Nurasyid [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 11303.
23. Haykin S. Neural networks and learning machines / Haykin S. – Delhi: Pearson; 3rd ed., 2016. – 944 p.
24. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного генезу: поліморфізм rs10465885 гена коннексину-40, фенотипові кластери пацієнтів та клінічні характеристики аритмії / Т. В. Михалева, О. С. Сычев, Т. В. Гетьман [та ін.] // *Аритмологія.* – 2017. – № 2. – С. 42–43.
25. P4467 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 / T. Mikhailieva, O. Sychov, T. Getman [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. 884.
26. The impact of risk score (CHADS2 versus CHA2DS2-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation / V. Jacobs, H. May, T. Bair [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12 (4). – P. 681–686.
27. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review / E. Vizzardi, A. Curnis, M. Latini [et al.] // *J. Cardiovasc. Med.* – 2014. – Vol. 15 (3). – P. 235–253.
28. Validation of a genetic risk score for atrial fibrillation: A prospective multicenter cohort study / E. Muse, N. Wineinger, E. Spencer [et al.] // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15 (3).
29. Evaluation of a prediction model for the development of atrial fibrillation in a repository of electronic medical records / M. Kolek, A. Graves, M. Xu [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1 (9). – P. 1007–1013.
30. Huang H. Genotype influence in responses to therapy for atrial fibrillation / H. Huang, D. Darbar // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2016. – Vol. 14 (10). – P. 1119–1131.
31. PITX2 Modulates atrial membrane potential and the antiarrhythmic effects of sodium-channel blockers / F. Syeda, A. Holmes, T. Yu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68 (17). – P. 1881–1894.
32. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion / B. Parvez, M. Shoemaker, R. Muhammad [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10 (6). – P. 849–855.
33. Polymorphism rs2200733 at chromosome 4q25 is associated with atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation in the Chinese Han population / F. Chen, Y. Yang, R. Zhang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016. – Vol. 8 (2). – P. 688–697.

34. Common variants predict recurrence after nonfamilial atrial fibrillation in Chinese Han population / L. Zhao, G. Zhang, Z. Wen [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 227. – P. 360–366.

35. Novel association of polymorphic genetic variants with predictors of outcome of catheter ablation in atrial fibrillation: new directions from a prospective study (DECAF) / S. Mohanty, A. Hall, P. Mohanty [et al.] // *J. Interv. Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 45 (1). – P. 7–17.

36. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation / M. Shoemaker, R. Muhammad, B. Parvez [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 394–400.

37. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart / J. Gemel, A. Levy, A. Simon [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 76. – P. 159–168.

38. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation / L. Weng, S. Preis, O. Hulme [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (10). – P. 1027–1038.

39. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. Piepoli, A. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 252. – P. 207–274.

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

нексину-40 / Т.В. Міхалєва, О.С. Сичов, Т.В. Гетьман Т.В. [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2017. – № 6. – С. 56–67.

41. Atrial fibrillation burden: Moving beyond atrial fibrillation as a binary entity / L. Chen, M. Chung, L. Allen [et al.] // *Circulation.* – 2018. – pii: CIR.0000000000000568.

42. Roberts J. The burgeoning field of ablatogenomics / J. Roberts, G. Marcus // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 258–260.

43. Translational challenges in atrial fibrillation / J. Heijman, J. Guichard, D. Dobrev, S. Nattel // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 122 (5). – P. 752–773.

44. Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development / J. Nielsen, L. Fritsche, W. Zhou [et al.] // *J. Am. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 102 (1). – P. 103–115.

45. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure / N. Marrouche, J. Brachmann, D. Andresen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 417–427.

46. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference / D. Kotecha, G. Breithardt, A. Camm [et al.] // *Europace.* – 2018. – Vol. 20 (3). – P. 395–407.

47. Genetics of atrial fibrillation: State of the art in 2017 / D. Fatkin, C. Santiago, I. Huttner [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2017. – Vol. 26 (9). – P. 894–901.

48. Heijman J. Challenges to the translation of basic science findings to atrial fibrillation therapies / J. Heijman, D. Dobrev // *Future Cardiol.* – 2016. – Vol. 12 (3). – P. 251–254.

Отримано 04.04.18

©T. V. Mikhalieva¹, O. S. Sychov¹, T. V. Getman¹, V. G. Gurianov², K. O. Mikhaliev³

State Institution "National Scientific Center "Academist M. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv¹

O. Bohomolets National Medical University, Kyiv²

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department, Kyiv³

PHENOTYPIC PARAMETERS AND RS10465885 POLYMORPHISM IN CONNEXIN-40 GENE AS PREDICTORS OF ARRHYTHMIA RECURRENCE IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AFTER SINUS RHYTHM RESTORING AT 1-YEAR FOLLOW-UP: RESULTS OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS ANALYSIS

Summary. Atrial fibrillation (AF) is a violation of the heart rhythm associated with 1 % (or even more) of the health budget expenditure in Europe. Despite the fact that there is a constant increase in the socio-economic burden of AF, and there has been significant progress in understanding the pathophysiology of this arrhythmia, the effectiveness of its treatment is still far from satisfactory. One of the reasons for the insufficient effectiveness of modern strategies for the prevention and treatment of AF is the existence of limitations in understanding the complex pathophysiology of this disturbance of the heart rhythm.

The aim of the study – to learn the phenotypic and genotypic (rs10465885 polymorphism in connexin-40 [Cx40] gene) predictors of arrhythmia recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) after sinus rhythm restoring (SRR) at 1-year follow-up (AF360), in particular by the use of artificial neural networks (ANN) analysis.

Materials 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 (53 pts); 27 (22.2 %) – radiofrequency catheter ablation (22 pts). AF360 occurred in 76 (65.5 %) of 116 cases. In order to identify AF360 predictors, we used logistic regression analysis, as well as ANN analysis (building the linear [LIN] and nonlinear [multilayer perceptron (MLP)] ANN's).

Results and Discussion. Genetic algorithm Input Selection revealed 16 parameters, associated with AF360, including SRR type, rs10465885 polymorphism, and certain clinical (in particular, CHA₂DS₂-VASc score), lab and echo parameters. CHA₂DS₂-VASc score was the only independent AF360 predictor, according to the results of multivariable logistic regression analysis. The area under curve (AUC) for MLP, included all 16 variables, revealed by the Genetic algorithm, was significantly higher than in linear LIN: 0.874 (95 % confidence interval [CI] 0.798–0.929) vs. 0.678 (CI 0.583–0.763), respectively (p<0.001). In order to obtain the maximal reduction of predictors, we built the MLP, included the set of 5 variables (MLP5): SRR type; rs10465885 polymorphism; the heart failure presence and its stage; AF type (recurrent or first diagnosed); and antero-posterior left atrial dimension. MLP5 AUC (0.808 (95 % CI 0.723–0.876)) was significantly higher than those for LIN (p = 0.027).

Conclusion. AF360 was non-linearly associated with SRR type, rs10465885 polymorphism in Cx40 gene, as well as certain phenotypic parameters. The further search of the most significant genetic and epigenetic predictors of AF recurrence at different terms after SRR is of crucial importance.

Key words: phenotype; rs10465885 polymorphism; gene; connexin-40; recurrence; atrial fibrillation; sinus rhythm; artificial neural networks analysis.

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

*Государственное учреждение "Национальный научный центр "Институт кардиологии имени академика М. Д. Стражеско" Национальной академии медицинских наук Украины", г. Киев¹
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев²*

Государственное научное учреждение "Научно-практический центр профилактической и клинической медицины" Государственного управления делами, г. Киев³

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ПОЛИМОРФИЗМ RS10465885 ГЕНА КОННЕКСИНА-40 КАК ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА АРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ОДНОЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА

Резюме. Фибрилляция предсердий (ФП) – нарушение сердечного ритма, с которым связан 1 % (или даже больше) расходов бюджета здравоохранения в Европе. Несмотря на то, что происходит постоянное увеличение социально-экономического бремени ФП, и наблюдается существенный прогресс в понимании патофизиологии этой аритмии, эффективность ее лечения все еще остается далекой от удовлетворительного. Одной из причин недостаточной эффективности современных стратегий профилактики и лечения ФП является существование ограничений в понимании комплексной патофизиологии этого нарушения сердечного ритма.

Цель исследования – изучить фенотипические и генотипические (полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40 [Cx40]) предикторы рецидива аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза после восстановления синусового ритма (ВСР) при однолетнем наблюдении (ФП-360), в частности с помощью метода построения и анализа нейросетевых моделей (НСМ).

Материалы и методы. Обследовали 104 пациента с переходящими формами ФП неклапанного генеза (средний возраст (53±10) года, 80 (76,9 %) мужчин). Распределение полиморфных вариантов (ПВ) rs10465885 гена Cx40 (n=73) был следующим: ТТ – 17 (23,3 %) пациентов, СТ – 33 (45,2 %), СС – 23 (31,5 %). Проанализировали 122 случая ВСР: 32 (26,2 %) – медикаментозной кардиоверсии (29 пациентов), 63 (51,6 %) – электрической кардиоверсии (53 пациента), 27 (22,2 %) – радиочастотной катетерной абляции (22 пациента). ФП-360 произошел в 76 (65,5 %) из 116 случаев. Для выявления предикторов ФП-360 применяли логистический регрессионный анализ, а также метод построения НСМ (линейной (ЛИН) и нелинейных (многослойный перцептрон (МСП)).

Результаты исследований и их обсуждение. В результате работы нейросетевого генетического алгоритма (НСГА) были отобраны 16 показателей, ассоциированных с ФП-360, которые включали тип ВСР, ПВ rs10465885, а также отдельные клинические (в т.ч. балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), лабораторные и эхокардиографические параметры. Согласно результатам мультивариантного логистического регрессионного анализа, балл по шкале CHA₂DS₂-VASc оказался единственным независимым предиктором ФП-360. Площадь под характеристической кривой (ППК) для МСП, который включал все 16 показателей, отобранных в НМГА, была статистически значимо выше таковой для соответствующей ЛИН НСМ: 0,874 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,798–0,929) против 0,678 (ДИ 0,583–0,763) соответственно (p<0,001). В процессе максимального сокращения числа возможных предикторов был построен МСП, который включал 5 показателей (МСП5): тип ВСР; ПВ rs10465885; наличие и стадия сердечной недостаточности; тип ФП (рецидивирующая или впервые диагностированная); а также передне-задний размер левого предсердия. ППК для МСП5 (0,808 (95 % ДИ 0,723–0,876)) была статистически значимо выше таковой для ЛИН (p=0,027).

Выводы. ФП-360 нелинейно ассоциировался с типом ВСР, ПВ rs10465885 гена Cx40, а также отдельными фенотипическими параметрами. Перспективным является дальнейший поиск наиболее значимых генетических и эпигенетических предикторов рецидивирования ФП в разные сроки после ВСР.

Ключевые слова: фенотип; полиморфизм; rs10465885; ген; коннексин-40; рецидив; фибрилляция предсердий; синусовый ритм; нейросетевой анализ.