

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

МІХАЛЄВА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.12-008.313.2-037.8:57.088.7]:577.21

**КЛІНІЧНО-ГЕНЕТИЧНІ АСОЦІАЦІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ У
ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІМОРФІЗМОМ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Сичов Олег Сергійович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (м. Київ), завідувач відділу аритмій серця

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Жебель Вадим Миколайович**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця), завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2

доктор медичних наук, професор **Колесник Тетяна Володимирівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро), завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Захист відбудеться « 11 » грудня 2018 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширена аритмія, яка зустрічається в 1-2 % популяції [Сичов О.С. та ін., 2018; Morillo C. et al., 2017; Conen D., 2018; Zulkifly H. et al., 2018]. Однією з причин недостатньої ефективності сучасних стратегій профілактики і лікування ФП є існування певних обмежень у розумінні комплексної патофізіології цієї аритмії [Camm J. et al., 2016; Lau D. et al., 2016; Staerk L. et al., 2017; Chen L. et al., 2018].

Клінічна і патогенетична гетерогенність ФП зумовлена як «традиційними» факторами, пов'язаними з її виникненням і прогресуванням (наприклад, вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, ожиріння, серцева недостатність (СН), клапанна хвороба серця, цукровий діабет (ЦД) і гіпертиреоз), так і відносно більш «новими» асоційованими станами та механізмами, а саме: гіпертрофія і фіброз міокарда, діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), каналопатії, порушення функціонального стану нирок, наявність високого зросту тощо [Жебель В.М. та ін., 2016; Колесник Т.В. та ін., 2017; Kirchhof P. et al., 2016; Naccache S. et al., 2017; Magnussen C. et al., 2018; Zipes D. et al., 2018]. ФП може спостерігатись у пацієнтів з мінімальними структурними змінами міокарда, а також необтяженим коморбідним «тлом». Численні патофізіологічні механізми, асоційовані з раннім дебютом ФП, включають також і генетичні чинники [Andreasen L. et al., 2015; Weijs V. et al., 2015; Kumar D., Elliott P., 2018].

Упродовж останнього десятиліття спостерігається величезний прогрес у вивченні генетичної «архітектури» ФП. Традиційні і новітні генетичні дослідження дозволили виявити численні генетичні варіанти, асоційовані з ФП [Fatkin D. et al., 2017; Hayashi K. et al., 2017; Perez-Serra A. et al., 2017; Vapat A. et al., 2018; Campbell H., Wehrens H., 2018]. Одним з таких генетичних варіантів є однонуклеотидний поліморфізм (ОНП) rs10465885, розташований у регуляторному ТАТА-боксі промотора В гена *GJA5*, що кодує білок щілинних з'єднань конексин-40 (Cx40) [Wirka R. et al., 2011; Kato T. et al., 2012; Christophersen I. et al., 2013; Carballo S. et al., 2018]. На сьогоднішній день вважається, що зміна рівня експресії і топології Cx40 у міокарді передсердь порушує електричне спряження кардіоміоцитів, що, у свою чергу, сприяє формуванню клітинного субстрату для виникнення і підтримання ФП [Bai D., 2014; Gemel J. et al., 2014; Tribulova N. et al., 2015; Zhang F. et al., 2017].

У теперішній час серед найбільш складних і дискусійних питань у сфері вивчення ФП залишається імплементація результатів фундаментальних досліджень у клінічну практику. Одним із шляхів закриття цієї «трансляційної прогалини» є застосування інтегрального підходу до вивчення клінічно-генетичних асоціацій у пацієнтів з ФП, зокрема з урахуванням ОНП rs10465885 гена Cx40, а також встановлення їхньої значущості у прогнозуванні клінічного перебігу цієї аритмії. Кінцевою метою реалізації цих завдань є розробка персоніфікованих, патогенетично обґрунтованих підходів до ведення таких пацієнтів [Huang H., Darbar D., 2016; Kirchhof P. et al., 2016; Kirchhof P., 2017; Weng L. et al., 2017; Barichello S. et al., 2018; Lubitz S., Ellinor P., 2018; Kotecha D. et al., 2018].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» в рамках комплексної науково-дослідної роботи відділу аритмій серця «Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення» (№ держреєстрації 0114U000025).

Мета і завдання дослідження: оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ФП неклапанного генезу на підставі встановлення фенотип-генотипових асоціацій показників клінічно-інструментальних досліджень з ОНП гена *GJA5* (rs10465885), що кодує *Sx40*, а також визначення його значущості у прогнозуванні клінічного перебігу ФП.

Для реалізації мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Дослідити алельний поліморфізм rs10465885 гена *Sx40* серед європеїдів, які є представниками різних регіонів України (пацієнти з ФП та особи без ФП).

2. Вивчити взаємозв'язки ОНП rs10465885 гена *Sx40* з фенотиповими ознаками (показники клінічно-інструментальних досліджень) пацієнтів з ФП неклапанного генезу.

3. Порівняти частотний розподіл генотипів ОНП rs10465885 гена *Sx40*, а також встановити особливості показників клінічно-інструментальних досліджень у пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що належать до різних фенотипових груп (кластерів), сформованих з урахуванням виявлених клінічно-генетичних асоціацій.

4. Визначити чинники, асоційовані з виникненням «раннього» і «пізнього» рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення синусового ритму (ВСР) (на етапах, відповідно, 3-місячного та 1-річного спостереження), а також трансформацією у постійну форму ФП.

5. Сформувані групи підвищеного ризику виникнення «раннього» і «пізнього» рецидиву ФП неклапанного генезу після ВСР з урахуванням ОНП rs10465885 гена *Sx40*.

Об'єкт дослідження: ФП неклапанного генезу.

Предмет дослідження: демографічні, антропометричні, клінічні характеристики пацієнтів з ФП та осіб групи контролю; кров (лабораторні показники, ОНП rs10465885 гена *Sx40*), міокард (показники структурно-функціонального стану камер серця).

Методи дослідження: клінічні, лабораторні; молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР]); інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), добовий моніторинг ЕКГ за Холтером [ХМ]); статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше вивчений алельний поліморфізм гена *Sx40* (rs10465885) серед європеїдів, які є представниками різних регіонів України. На підставі комплексного обстеження пацієнтів з ФП, уточнено наукові дані щодо генотип-фенотипових асоціацій ОНП rs10465885 з клінічними показниками і параметрами структурно-функціонального стану міокарда.

На основі встановлених асоціативних зв'язків поглиблено наукові уявлення про фенотипові особливості пацієнтів з ФП шляхом формування фенотипових кластерів (груп). Серед них виділено фенотипову групу пацієнтів, яка асоціювалась

з частішим виявленням носіїв генотипу CC (rs10465885), була представлена, переважно, чоловіками з найбільш раннім дебютом ФП, без значущих коморбідних станів і виражених структурно-функціональних змін ЛШ. Окрім того, цій групі були притаманні частіше виявлення випадків безсимптомної ФП і менший ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

На підставі довготривалого спостереження за пацієнтами з ФП доповнено наукові дані про зв'язок ОНП rs10465885 з її клінічним перебігом.

Розширено можливості прогнозування рецидиву ФП після ВСР шляхом побудови й аналізу нейромережкових моделей (НММ). Доведено статистичну адекватність нелінійних НММ, які включають генотип rs10465885, щодо визначення ймовірності рецидиву ФП після ВСР на окремих етапах спостереження.

Для визначення ймовірності рецидиву ФП після ВСР при 3-місячному спостереженні, поряд зі способом ВСР та генотипом rs10465885, як предиктори запропоновані показники балу за шкалою CHA₂DS₂-VASc і середньостінкового фракційного укорочення (ССФУ) ЛШ. Водночас, серед предикторів рецидиву ФП після ВСР при 1-річному спостереженні, поряд зі способом ВСР та генотипом rs10465885, запропоновано враховувати наявність і стадію СН, ступінь збільшення передньо-заднього розміру (ПЗР) лівого передсердя (ЛП), а також факт уперше діагностованої ФП (ФП-УД).

На підставі аналізу побудованих нелінійних НММ, оптимізовано систему стратифікації ризику рецидиву ФП після ВСР при 3-місячному та 1-річному спостереженні шляхом виділення груп з додатковим підвищенням ризику відповідного клінічного наслідку, враховуючи при цьому генотип rs10465885.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення ОНП rs10465885 гена Sx40 є доцільним у клінічній практиці ведення окремих категорій пацієнтів з ФП, зокрема для удосконалення комплексу діагностичних заходів та оптимізації стратифікації ризику рецидиву цієї аритмії після ВСР.

Встановлені асоціації ОНП rs10465885 з окремими клінічними та ехокардіографічними показниками можуть бути використані для доповнення існуючих підходів до фенотипування пацієнтів з ФП, зокрема шляхом виділення окремих фенотипових груп осіб, в яких носійство генотипу CC асоціюється з додатковим підвищенням «раннього» і «пізнього» ризику рецидиву ФП після ВСР (при 3-місячному та 1-річному спостереженні, відповідно).

Виділення запропонованих фенотип-генотипових груп ризику дає можливість оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ФП шляхом якомога більш раннього встановлення приналежності до категорії підвищеного ризику рецидиву ФП після ВСР; інтенсифікації динамічного моніторингу, зокрема з активнішим виявленням безсимптомної ФП; своєчасного скерування пацієнтів до спеціалізованих інвазивних центрів; своєчасної і перманентної реалізації профілактичних заходів (немедикаментозних і медикаментозних).

Розроблено та запропоновано новий спосіб віднесення до групи ризику рецидиву ФП упродовж найближчих 12 місяців після ВСР з урахуванням ОНП rs10565885 (патент України на корисну модель № 124303 від 26.03.18.).

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес. Основні результати дослідження впроваджені в практику

окремих медичних закладів у містах Вінниця (Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону), Дніпро (КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії»), Житомир (КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр»), Київ (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (клініка для дорослих); ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва» НАМН України»; Київська МКЛ № 12; Київська КЛ на залізничному транспорті № 2), Кривий Ріг (КЗ «Криворізька МКЛ № 2»), Одеса (КУ «Одеська обласна КЛ»; Багатопрофільний медичний центр ОНМУ), Полтава (Полтавський обласний кардіологічний диспансер), Суми (Сумська ЦРКЛ), Ужгород (Закарпатський обласний кардіологічний диспансер), Хмельницький (Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; Хмельницька обласна лікарня; Хмельницька міська лікарня), Чернівці (ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги»; КМУ «Міська поліклініка № 1»).

Теоретичні і практичні аспекти отриманих результатів використовуються у навчальному процесі кафедрами терапевтичного профілю наступних закладів: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; Одеський національний медичний університет.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно провела патентно-інформаційний пошук, разом із науковим керівником сформулювала мету, завдання дослідження та визначила методичні підходи до їхньої реалізації. Здобувач самостійно розробила дизайн і програму дослідження, брала участь у проведенні комплексного обстеження пацієнтів, особисто збирала дані у динаміці спостереження. Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно з науковим керівником. Здобувачем самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Дисертантом не були запозичені ідеї та розробки науковців, які є співавторами публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені на наукових форумах різного рівня, зокрема наступних: IV-VIII Науково-практичні конференції Асоціації аритмологів України (Київ, 2014-2018); XV-XIX Національні конгреси кардіологів України (Київ, 2014-2017); Конгреси Європейського товариства кардіологів (Рим, Італія, 2016; Барселона, Іспанія, 2017); 25-й Європейський конгрес з артеріальної гіпертензії (Мілан, Італія, 2015); Науково-практична конференція «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» (Київ, 2015); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини (Чернівці, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, зокрема 6 статей (5 – у журналах, що внесені до переліку наукових фахових видань України, 1 – у закордонному науковому виданні) та 21 тези доповідей на наукових форумах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження», 4 розділів оригінальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота викладена на 451 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 70 таблицями і 41 рисунком. Список використаних джерел містить 477 найменувань, з них 44 кирилицею та 433 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження. У проспективному дослідженні були послідовно включені 186 пацієнтів з ФП неклапанного генезу віком від 18 до 65 років, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС), їхнього поєднання, міокардіофіброзу (МФ), а також метаболічної кардіоміопатії (МКМП).

Критеріями незалучення у дослідження були наступні: вік молодше 18 і старше 65 років; природжені вади серця; набуті ураження клапанів серця помірного/тяжкого ступеня; систолічна дисфункція ЛШ; СН ІІБ-ІІІ стадії; кардіоміопатії (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); нестабільна стенокардія/гострий інфаркт міокарда упродовж останнього місяця; ЦД типу 1; тяжкий/декомпенсований ЦД типу 2; хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) ІІІ-ІІІІ стадії; хронічна хвороба нирок (ХХН) стадій 4-5 [KDIGO, 2013]; хронічні декомпенсовані захворювання печінки; помірна/виражена активність хронічного гепатиту; тиреотоксикоз; декомпенсований гіпотиреоз; злоякісні новоутворення; гематологічні захворювання; вагітність; відсутність інформованої згоди.

Серед обстежених пацієнтів були 123 (66,1 %) чоловіки і 63 (33,9 %) жінки віком 25-65 років, в середньому (52±10) років. ГХ була у 140 (75,3 %) пацієнтів. Тривалість анамнезу ГХ становила, в середньому, 6 (3-11) років. Стабільну ІХС діагностували у 122 (65,6 %) пацієнтів: дифузний кардіосклероз – у 101 (82,8 %); стабільну стенокардію напруження – 21 (17,2 %). МФ діагностували у 53 (28,5 %) пацієнтів, МКМП – 11 (6,0 %). У 12 (6,5 %) пацієнтів були дані про перенесені в анамнезі інсульт чи транзиторну ішемічну атаку. У 149 (80,1 %) пацієнтів були ознаки хронічної СН: І стадії – у 110 (73,8 %), ІІА – 39 (26,2 %). Порушення глікемії натще (ПГН) було виявлене у 10 (5,4 %) пацієнтів, порушена толерантність до глюкози (ПТГ) – у 14 (7,5 %). У 14 (7,5 %) пацієнтів був ЦД типу 2. Дані про ХОЗЛ були у 8 (4,3 %) пацієнтів, ХХН – 19 (10,2 %).

Серед обстежених пацієнтів у 86 (46,2 %) була пароксизмальна форма ФП, 72 (38,7 %) – персистентна (у т.ч. у 6 – тривало персистентна), і у 28 (15,1 %) – постійна. У 27 (14,5 %) пацієнтів було поєднання ФП і типового тріпотіння передсердь. ФП-УД була у 48 (25,8 %) пацієнтів; серед них у 27 осіб не було достатньо даних для визначення точної давності епізоду аритмії (ФП-УД [ДТН]). Середній вік дебюту ФП становив 49 (42-55) років. Розподіл пацієнтів за ризиком тромбоемболічних ускладнень, який оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASc [Camm J.

et al., 2010], був наступним: 0 балів – 31 (16,7 %); 1 бал – 66 (35,5 %); ≥ 2 балів – 89 (47,8 %).

Усім пацієнтам було проведене комплексне обстеження, яке включало визначення цілої низки показників клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних (ПЛР) та інструментальних методів дослідження.

Виділення ДНК з цільної венозної крові здійснювали з використанням набору «NucleoSpin Blood» (Macherey-Nagel, Німеччина). Алельну дискримінацію rs10465885 вивчали за допомогою методу ПЛР в реальному часі, із застосуванням відповідного програмного забезпечення (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) і набору TaqMan SNP Genotyping Assay C__2694726_10, на базі лабораторії генетичних і цитометричних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Референтний алель був представлений тимідиловим нуклеотидом (Т), мінорний – цитидиловим (С).

Трансторакальну ЕхоКГ виконали у 184 (98,8 %) пацієнтів у загальноприйнятих позиціях, із застосуванням стандартних методик [Lang R. et al., 2005; Lang R. et al., 2015].

Для виконання генетичного фрагменту дослідження була сформована контрольна група, представлена 78 практично здоровими особами без ФП (60 чоловіків (77 %), 18 жінок (23 %); середній вік (51 ± 11) років). Пацієнти з ФП та особи контрольної групи мали європеїдне походження, представляли різні регіони України і не були пов'язані між собою сімейними зв'язками.

Тривалість спостереження становила, в середньому, 23 (15-29) міс. Серед 104 пацієнтів з ФП ретроспективно проаналізували 122 випадки ВСР: 32 (26,2 %) випадки медикаментозної кардіоверсії (МКВ); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (ЕКВ); а також 27 (22,2 %) випадків радіочастотної катетерної абляції (РЧА). Серед випадків РЧА були наступні типи втручань: ізоляція легеневих вен (ІЛВ) – 9 (33 %); абляція (блок) каватрикуспідального перешийка (КТБ) – 4 (12 %); ІЛВ/КТБ – 14 (52 %). Протирецидивна антиаритмічна терапія була представлена 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 «рецидив ФП» констатували у випадку документально підтвердженої ФП (за допомогою ЕКГ чи ХМ), зокрема на окремих етапах спостереження: 3 місяці («90» днів [ФП90]); 6 місяців («180» днів [ФП180]); 1 рік («360» днів [ФП360]).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 7.0 і 12.6 (StatSoft, Inc., USA), Statistica Neural Networks v. 4.0e (StatSoft Inc., USA), SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedStat v. 1.0 [Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004-2011], а також окремих online-калькуляторів. Центральну тенденцію і варіацію кількісних показників позначали як Me (МКІ), де Me – медіана, МКІ – міжквартильний інтервал. Порівняння кількісних ознак здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney і непараметричного дисперсійного аналізу Kruskal-Wallis. Порівняння частоти виявлення якісних показників проводили за таблицями кростабуляції. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою непараметричного коефіцієнту кореляції Spearman (r). Відповідність розподілу генотипів закону Hardy-Weinberg вивчали за допомогою тесту χ^2 Пірсона. Для відбору фенотипових ознак, асоційованих з ОНП rs10465885,

застосовували нейромережевий генетичний алгоритм (НМА). Кластерний аналіз проводили за допомогою нейронних мереж, що самі організуються [Наукін С., 2009]. Для визначення предикторів ФП90, ФП180, ФП360, а також встановлення постійної форми ФП, проводився логістичний регресійний аналіз. Окрім того, для визначення предикторів ФП90 і ФП360 застосовували метод побудови й аналізу НММ – лінійних та нелінійних (багатошаровий перцептрон (БШП) [Наукін С., 2009]. При кількісному оцінюванні ризику (ймовірності) ФП90/360 у НММ урахували величину показника функції активації (Y) та її відношення до порогового значення ($Y_{\text{крит}}$). Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p < 0,05$ (з урахуванням поправки Bonferroni).

Результати дослідження та їх обговорення. Для визначення ОНП rs10465885 була сформована основна група зі 112 пацієнтів з ФП, зіставна з контрольною групою за віком і статтю. Розподіл генотипів rs10465885 у групі контролю був наступним: ТТ – 22 (28,2 %) особи, СТ – 32 (41,0 %), СС – 24 (30,8 %), – і відповідав закону Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,16$). Розподіл генотипів rs10465885 в основній групі пацієнтів з ФП був наступним: ТТ – 29 (25,9 %) пацієнтів, СТ – 55 (49,1 %), СС – 28 (25,0 %), – і зіставним з таким у групі контролю ($p = 0,520$). Окрім того, розподіл алелів Т і С у групі ФП (50,5 % і 49,5 %, відповідно) та контролю (48,7 % і 51,3 %, відповідно) також був зіставним ($p = 0,755$).

При порівнянні фенотипових показників у пацієнтів з ФП і різними генотипами rs10465885, було встановлено, що група генотипу СС ($n = 28$), порівняно з об'єднаною групою генотипів ТТ/СТ ($n = 84$), характеризувалася рідшим виявленням осіб з ознаками СН: 15 (54 %) проти 73 (87 %), відповідно ($p < 0,001$). Пацієнти з ФП-УД (ДТН) частіше траплялись у групі СС, на відміну від групи ТТ/СТ: 10 (36 %) проти 11 (13 %), відповідно ($p = 0,021$). У групі СС показник ССФУ ЛШ був вищим за такий у групі ТТ/СТ: 15,5 % (14,0-16,4 %) проти 14,0 % (13,0-15,5 %), відповідно ($p = 0,012$). Група СС, порівняно з ТТ/СТ, характеризувалася рідшим виявленням пацієнтів з гіпертрофією ЛШ (за показником маси міокарда (ММ) ЛШ, індексованої за зростом^{2,7}): 11 (39 %) проти 54 (64 %), відповідно ($p = 0,027$).

На подальшому етапі вивчення генотип-фенотипових асоціацій, з урахуванням трьох з наведених вище показників (наявність і стадія СН; ССФУ ЛШ; ММ ЛШ/зріст^{2,7}), а також двох додаткових показників, відібраних за допомогою НМА (товщина задньої стінки ЛШ у діастолу; вік на момент включення в дослідження), – вибірка зі 112 пацієнтів з ФП була стратифікована на чотири фенотипові кластери: K_1 ($n = 33$), K_2 ($n = 29$), K_3 ($n = 16$) і K_4 ($n = 34$).

Визначено, що пацієнти з генотипом СС, порівняно з генотипами ТТ/СТ, траплялись статистично значуще частіше у K_1 , порівняно з об'єднаним кластером K_{2-4} : 15/33 (46 %) проти 13/79 (17 %), відповідно ($p = 0,001$).

K_1 , порівняно з K_4 , включав найбільш молодих пацієнтів: 39 (33-51) років проти 58 (52-60) років ($p < 0,001$). Окрім того, у K_1 , порівняно з K_{2-4} , частіше траплялись чоловіки: 31/33 (94 %) проти 55/79 (70 %) ($p = 0,005$). ГХ рідше зустрічалась в K_1 порівняно з K_{2-4} : 9/33 (27 %) проти 68/119 (57 %) ($p = 0,004$), – і вирізнялась менш тривалим анамнезом: 3 (2-4) роки проти 5 (3-10) років, відповідно ($p = 0,040$). K_1 , порівняно з K_4 , характеризувався рідшим виявленням

пацієнтів з ІХС, домінуванням осіб з МФ, а також найменшою сумарною частотою випадків порушення вуглеводного обміну різного ступеня (ПГН, ПТГ, ЦД). Поряд з цим, частота виявлення пацієнтів з ознаками СН була найменшою у K_1 , на відміну від інших кластерів.

K_1 , порівняно з K_3 і K_4 , характеризувався більш раннім дебютом ФП: 35 (30-46), 51 (45-55) і 51 (45-57) рік, відповідно ($p < 0,001$ для обох зіставлень). Зокрема, у K_1 , порівняно з K_{2-4} , частіше траплялись пацієнти з дебютом ФП у віці до 40 років включно: 21/33 (64 %) проти 12/79 (15 %), відповідно ($p < 0,001$). Окрім того, випадки безсимптомної ФП частіше виявляли у K_1 порівняно з K_{2-4} : 12/33 (36 %) пацієнтів проти 13/79 (17 %), відповідно ($p = 0,040$). K_1 , на відміну від K_4 , характеризувався нижчим ризиком тромбоемболічних ускладнень ФП за шкалою CHA_2DS_2-VASc .

У цілому, K_4 , порівняно з іншими трьома кластерами, характеризувався вираженішими змінами показників структурно-функціонального стану міокарда, зокрема ЛШ, які найбільш чітко простежувались при їх зіставленні з такими у K_1 .

Зважаючи на тісний кореляційний зв'язок між віком дебюту ФП і віком включення в дослідження ($r = 0,77$; $p < 0,001$; $n = 186$), фенотипові ознаки, відібрані у НМА, а також вік дебюту ФП, були використані для побудови нелінійної НММ (БШПф). За допомогою БШПф була визначена ймовірність носійства генотипу CC у 74 пацієнтів, яким не проводили ПЛР. Умовно висока ймовірність носійства генотипів « CC » та «не- CC (TT/CT)» була встановлена у 20 (27 %) і 54 (73 %) пацієнтів, відповідно.

З урахуванням фенотипових ознак, використаних для побудови БШПф, вся популяція включених у дослідження пацієнтів з ФП ($n = 186$) була стратифікована на чотири фенотипові кластери (групи): $ФКл_1$ ($n = 67$), $ФКл_2$ ($n = 38$), $ФКл_3$ ($n = 35$) і $ФКл_4$ ($n = 46$).

Частота виявлення носіїв генотипу CC (проти TT/CT) у $ФКл_1$ була вищою за таку в об'єднаному кластері $ФКл_{2-4}$: 17/45 (38 %) проти 11/67 (16 %), відповідно ($p = 0,010$). Водночас, пацієнти з високою ймовірністю носійства генотипу CC також частіше траплялись у $ФКл_1$, порівняно з $ФКл_{2-4}$: 13/22 (59 %) проти 7/52 (13 %), відповідно ($p < 0,001$). Відмінності щодо клінічних та ехокардіографічних показників пацієнтів у $ФКл_{1-4}$, у цілому, відповідали таким у K_{1-4} .

Отже, серед досліджуваних пацієнтів з ФП, сформована фенотипова група (кластер) (K_1 або $ФКл_1$), яка, порівняно з іншими виділеними групами (кластерами) (K_{2-4} або $ФКл_{2-4}$), характеризувалась частішим виявленням носіїв генотипу $rs10465885$ CC . Окрім того, зазначена група була представлена, в основному, чоловіками без значущих коморбідних станів, асоціювалась з рідшим виявленням ГХ та меншою тривалістю її анамнезу, частішим виявленням МФ, а також, у переважній більшості випадків, – відсутністю ознак СН і виражених структурно-функціональних порушень ЛШ. Поряд з цим, основними клінічними особливостями ФП у пацієнтів зазначеної групи, на відміну від інших порівнюваних груп, були наступні: більш ранній дебют аритмії, частіше виявлення осіб з безсимптомним перебігом ФП, а також менший ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA_2DS_2-VASc .

Виділення у клінічній практиці окремих фенотипових груп пацієнтів з ФП є доцільним не лише з точки зору поглиблення уявлень про різне «тло» для

виникнення цієї аритмії, а й вивчення особливостей клінічного перебігу ФП залежно від певного фенотипового «портрету» таких пацієнтів, у т.ч. з урахуванням генетичних чинників.

Наприкінці періоду спостереження синусовий ритм утримувався у 37 (30,3 %) випадках. На окремих проміжних етапах спостереження відношення випадків «утримання синусового ритму/рецидив ФП» було наступним: 3 місяці («90» днів) – 69/53 ($n = 122$); 6 місяців («180» днів) – 61/61 ($n = 122$); 1 рік («360» днів) – 40/76 ($n = 116$).

Визначено, що за носійства генотипу СС (чи у випадку високої ймовірності його носійства), ризик ФП90 і ФП180 додатково підвищується в осіб, які належать до ФКл₁, порівняно з пацієнтами з ФП, що відповідають ФКл₂₋₄ (етап «90» днів: відношення шансів (ВШ) 2,6 (95 % ДІ 1,2-5,8); $p = 0,022$; етап «180 днів»: ВШ 2,4 (95 % ДІ 1,1-5,1); $p = 0,023$). Тобто, при порівнянні ризику ФП90/ФП180 у двох пацієнтів з ФП і генотипом СС, можна припустити, що потенційна патогенетична сутність асоційованих з ним механізмів, ймовірно, більшою мірою реалізується на менш обтяженому фенотиповому «тілі».

Таким чином, при плануванні довготривалого спостереження у пацієнтів з ФП, які мають мінімальну фенотипову «обтяженість», слід урахувувати, що зазначена категорія осіб потребує настільки ж ретельного динамічного моніторингу, як і пацієнти з більш «обтяженим» фенотиповим «профілем», – з реалізацією відповідних профілактичних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення й адекватну корекцію модифікованих станів, запобігання підвищенню ризику тромбоемболічних ускладнень ФП, а також її рецидивування після ВСР і прогресування з трансформацією у постійну форму.

На наступному етапі дослідження, у результаті нейромережевого аналізу був визначений набір факторних ознак, асоційованих з ФП90, а саме: «спосіб ВСР»; «генотип rs10465885»; «бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc» та «ССФУ ЛШ». На виділеному наборі чотирьох ознак була побудована нелінійна НММ (БШП4) прогнозування ФП90 (площа під характеристичною кривою (ППК) 0,743 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,655-0,818); $p < 0,001$). Операційні характеристики БШП4 були наступними ($Y_{\text{крит}} = 0,496$): чутливість (ЧТ) 69,8 % (95 % ДІ 55,7-81,7 %), специфічність (СП) 70,2 % (95 % ДІ 57,7-80,7 %).

Встановлено, що ризик ФП90 після МКВ додатково підвищується ($Y > Y_{\text{крит}}$) при носійстві генотипу СС у пацієнтів з балом «0» за шкалою CHA₂DS₂-VASc і нормальним ($Y = 0,629$) чи незначно зниженим (I ступінь) ССФУ ЛШ ($Y = 0,616$), а у випадку його помірного зниження (II ступінь) – як після МКВ ($Y = 0,585$), так й ЕКВ ($Y = 0,627$).

Поряд з предикторами ФП90, був визначений набір факторних ознак, асоційованих з ФП360, а саме: «спосіб ВСР»; «генотип rs10465885»; «СН»; «ФП-УД (відомої давнини (ВД) чи ДТН)» та «ПЗР ЛП». На виділеному наборі п'яти ознак була побудована нелінійна НММ (БШП5) прогнозування ФП360 (ППК 0,808 (95 % ДІ 0,723-0,876), $p < 0,001$). Операційні характеристики БШП5 були наступними ($Y_{\text{крит}} = 0,503$): ЧТ 75,7 % (95 % ДІ 64,3-84,9 %), СП 76,3 % (95 % ДІ 59,8-88,6 %). Архітектура нелінійної НММ на прикладі БШП5 представлена на рис.

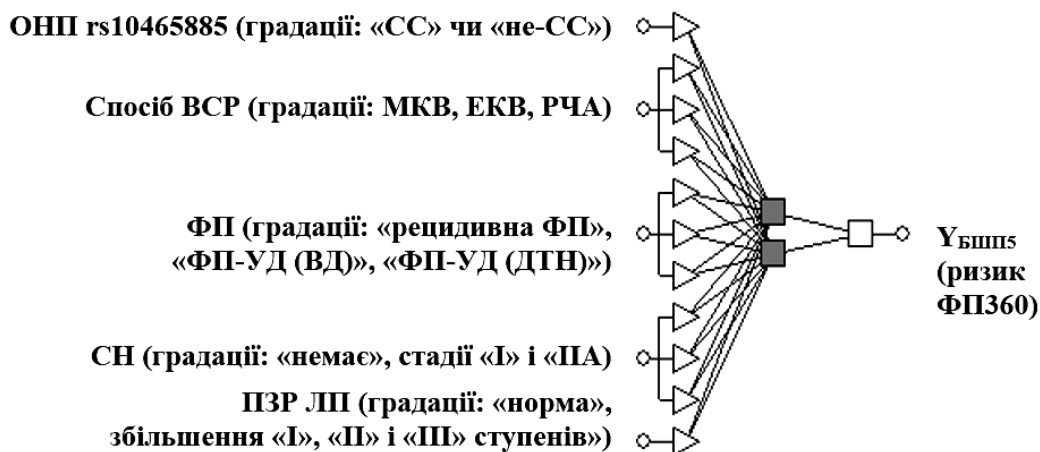


Рис. Архітектура БШПІ5

Визначено, що носійство генотипу СС асоціюється з додатковим підвищенням ($Y > Y_{\text{крит}}$) ризику ФП360 після МКВ (з приводу ФП-УД [ВД]); $Y = 0,906$) чи ЕКВ (з приводу ФП-УД (ДТН); $Y = 0,911$) у пацієнтів без ознак СН і збільшенням ПЗР ЛП I ступеня. Ризик ФП360 після РЧА додатково підвищується ($Y = 0,912$) за носійства генотипу СС у пацієнтів без ознак СН і нормальним чи незначно збільшеним (I ступінь) ПЗР ЛП, а також при СН I чи ІІА стадії з помірно збільшеним (II ступінь) ПЗР ЛП.

Прогресування ФП зі встановленням її постійної форми відбулось у 20,9 % випадків (32 зі 153 пацієнтів, в яких можна було оцінити цей клінічний наслідок). Предикторами встановлення постійної форми ФП, на відміну від ОНП rs10465885, виявились тривалість анамнезу АГ (градації: відсутність «ГХ»; «<5 років»; «5-9 років»; «10-14 років» [ВШ 1,5 (95 % ДІ 1,1-2,1), $p = 0,008$]), а також середня чи максимальна анамнестична тривалість епізодів ФП (градації: «<48 годин»; «48 годин – до 7 діб»; «7 діб – до 1 місяця»; «1 місяць – до 12 місяців»; « ≥ 12 місяців» [ВШ 1,6 (95 % ДІ 1,3-2,1), $p < 0,001$]).

Окремими аспектами практичної значущості виділення фенотипів пацієнтів, за яких носійство генотипу rs10465885 СС гена Sx40 асоціюється з додатковим підвищенням ризику рецидиву ФП після ВСР, можуть бути наступні: 1) удосконалення комплексу діагностичних заходів та системи стратифікації ризику при ФП, у т.ч. шляхом якомога більш раннього (відносно віку дебюту аритмії) установлення приналежності пацієнта до групи високого ризику її рецидиву після ВСР; 2) інтенсифікація динамічного моніторингу після ВСР; 3) своєчасна і перманентна реалізація профілактичних заходів; 4) своєчасне скерування пацієнтів до спеціалізованих центрів для вирішення питання про інвазивне лікування ФП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального науково-практичного завдання кардіології – оптимізації тактики ведення пацієнтів з ФП неклапанного генезу шляхом встановлення клінічно значущих асоціацій однонуклеотидного поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 з фенотиповими показниками та, за результатами довготривалого спостереження, – стратифікації

ризик рецидиву ФП після відновлення синусового ритму і визначення предикторів установлення її постійної форми.

1. Частотний розподіл генотипів однонуклеотидного поліморфізму $T^{-26} \rightarrow C$ гена конексину-40 (rs10465885) серед пацієнтів з ФП, що мають європеїдне походження і представляють різні регіони України, є наступним: TT – 25,9 %, CT – 49,1 %, CC – 25,0 %. Носійство генотипу rs10465885 CC у пацієнтів з ФП, порівняно з об'єднаною групою генотипів TT/CT, асоціюється з рідшим виявленням осіб з ознаками СН (54 % проти 87 %, відповідно; $p < 0,001$), частішим виявленням випадків уперше діагностованої ФП з невідомою точною давністю її епізоду (36 % проти 13 %, відповідно; $p = 0,021$), кращою скоротливою функцією ЛШ за показником його середньостінкового фракційного укорочення (15,5 % проти 14,0 %, відповідно; $p = 0,012$), а також рідшим виявленням пацієнтів з гіпертрофією ЛШ (39 % проти 64 %, відповідно; $p = 0,027$).

2. Виділено фенотипову групу пацієнтів з ФП, яка асоціювалась з частішим виявленням носіїв генотипу rs10465885 CC, і була представлена, переважно, чоловіками з найбільш раннім дебютом аритмії (у віці до 40 років), без значущих коморбідних станів і структурно-функціональних змін міокарда ЛШ. Окрім того, цій групі пацієнтів були притаманні частіше виявлення випадків безсимптомної ФП і нижчий ризик її тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA_2DS_2-VASc , а також, за умови носійства генотипу rs10465885 CC, – додаткове підвищення ризику рецидиву ФП після відновлення синусового ритму при 3- і 6-місячному спостереженні.

3. Предикторами рецидиву ФП після відновлення синусового ритму при 3-місячному спостереженні є спосіб відновлення синусового ритму, генотип rs10465885, бал за шкалою CHA_2DS_2-VASc і середньостінкове фракційне укорочення ЛШ (порогове значення ймовірності рецидиву $Y_{крит} = 0,496$). Ризик рецидиву ФП після медикаментозної кардіоверсії при 3-місячному спостереженні додатково підвищується ($Y > Y_{крит}$) за носійства генотипу rs10465885 CC у пацієнтів з балом «0» за шкалою CHA_2DS_2-VASc і нормальним ($Y = 0,629$) чи незначно зниженим (I ступінь) середньостінковим фракційним укороченням ЛШ ($Y = 0,616$), а у випадку його помірного зниження (II ступінь) – як після медикаментозної ($Y = 0,585$), так й електричної кардіоверсії ($Y = 0,627$).

4. При 1-річному спостереженні, предикторами рецидиву ФП після відновлення синусового ритму виявились спосіб відновлення синусового ритму, генотип rs10465885 і передньо-задній розмір ЛП, – з урахуванням наявності і стадії СН, а також факту уперше діагностованої ФП (порогове значення ймовірності рецидиву $Y_{крит} = 0,503$). Носійство генотипу rs10465885 CC асоціюється з додатковим підвищенням ($Y > Y_{крит}$) ризику рецидиву ФП після відновлення синусового ритму при 1-річному спостереженні після медикаментозної кардіоверсії (з приводу уперше діагностованого епізоду ФП відомої давнини; $Y = 0,906$) чи електричної кардіоверсії (з приводу уперше діагностованої ФП з невідомою точною давністю її епізоду; $Y = 0,911$) у пацієнтів без ознак СН і збільшенням передньо-заднього розміру ЛП I ступеня. Ризик рецидиву ФП після радіочастотної катетерної абляції при 1-річному спостереженні додатково підвищується ($Y = 0,912$) за носійства генотипу rs10465885 CC у пацієнтів без ознак СН і нормальним чи

незначно збільшеним передньо-заднім розміром ЛП (I ступінь), а також при СН I чи ІА стадії з помірно збільшеним передньо-заднім розміром ЛП (II ступінь).

5. Визначено, що предикторами встановлення постійної форми ФП, на відміну від поліморфізму rs10465885 гена Cx40, є тривалість анамнезу ГХ (градації: «<5 років» проти «відсутності ГХ»; «5-9 років» проти «<5 років»; «10-14 років» проти «5-9 років»; «≥15 років» проти «10-14 років» [ВШ 1,5 (95 % ДІ 1,1-2,1), $p = 0,008$]), а також середня чи максимальна анамнестична тривалість епізодів ФП (градації: «48 годин – до 7 діб» проти «<48 годин»; «7 діб – до 1 місяця» проти «48 годин – до 7 діб»; «1 місяць – до 12 місяців» проти «7 діб – до 1 місяця»; «≥12 місяців» проти «1 місяць – до 12 місяців» [ВШ 1,6 (95 % ДІ 1,3-2,1), $p < 0,001$]).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації тактики ведення пацієнтів з ФП неклапанного генезу, у системі діагностичних заходів рекомендовано визначати однонуклеотидний поліморфізм rs10465885 гена конексину-40, який слід урахувувати при комплексній стратифікації ризику рецидиву ФП після відновлення синусового ритму. Визначення поліморфізму rs10465885 гена конексину-40, у першу чергу, доцільно проводити у пацієнтів з ФП, яким притаманні наступні фенотипові ознаки: чоловіча стать; календарний вік до 65 років, з дебютом ФП у віці до 40 років (у т.ч. з невідомою точною давністю вперше діагностованого епізоду); безсимптомний перебіг ФП; відсутність стійкого підвищення артеріального тиску, ЦД, порушень функціонального стану щитоподібної залози та нирок, інших значущих коморбідних станів; нормальний передньо-задній розмір ЛП чи його збільшення I ступеня; відсутність гіпертрофії і дисфункції ЛШ; відсутність інших додаткових факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, включених до шкали CHA₂DS₂-VASc.

2. Для стратифікації ризику «раннього» рецидиву ФП після відновлення синусового ритму (при 3-місячному спостереженні), у клінічній практиці слід виділяти окремі фенотипи пацієнтів, в яких носійство генотипу CC (rs10465885) гена конексину-40 асоціюється з додатковим підвищенням ризику цього клінічного наслідку, а саме: у пацієнтів з балом «0» за шкалою CHA₂DS₂-VASc – після медикаментозної кардіоверсії; у пацієнтів з балом «0» за шкалою CHA₂DS₂-VASc і зниженням середньостінкового фракційного укорочення ЛШ, принаймні, II ступеня – після електричної кардіоверсії.

3. З метою стратифікації ризику «пізнього» рецидиву ФП після відновлення синусового ритму (при 1-річному спостереженні), у клінічній практиці рекомендовано виділяти окремі фенотипи пацієнтів, в яких носійство генотипу CC (rs10465885) гена конексину-40 асоціюється з додатковим підвищенням ризику цього клінічного наслідку, а саме: у пацієнтів без ознак СН і збільшенням передньо-заднього розміру ЛП I ступеня – після медикаментозної кардіоверсії (з приводу уперше діагностованого епізоду ФП відомої давнини) чи електричної кардіоверсії (з приводу уперше діагностованої ФП з невідомою точною давністю її епізоду); у пацієнтів без ознак СН, а також нормальним передньо-заднім розміром ЛП чи його збільшенням I ступеня – після радіочастотної катетерної абляції.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Михалева ТВ. Структурно-функциональное состояние миокарда при фибрилляции предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка сердца. Український кардіологічний журнал. 2014;(4):102-110.

2. Сычев ОС, Михалева ТВ. Фибрилляция предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка: клинические характеристики и ремоделирование миокарда. Укр. кардіол. журн. 2014;(3):53-60. *(Автор здійснила літературний пошук, самостійно провела обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнила результати і сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).*

3. Сычев ОС, Михалева ТВ, Талаева ТВ, Горбась ИМ, Михалев КА, Жуковская АС. Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):27-39. *(Здобувач здійснила літературний пошук, брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, узагальнила результати і сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала матеріал до друку).*

4. Михалева ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Михалев КО. Предикторы возникновения рецидиву аритмии в пациентов із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. Укр. кардіол. журн. 2017;(6):56-67. *(Здобувачем проведені аналіз літературних джерел, обстеження та спостереження за пацієнтами, узагальнення результатів і формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовка матеріалів до друку).*

5. Михалева ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Михалев КО. Фенотипові ознаки і поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 як предиктори виникнення рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму при однорічному спостереженні: результати нейромережевого аналізу. Вісник наукових досліджень. 2018;2(91):34-45. *(Автор здійснила пошук літературних джерел, особисто обстежила пацієнтів і збрала дані у процесі спостереження, брала участь у статистичній обробці даних, опрацювала й узагальнила отримані результати, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).*

6. Сычев ОС, Михалева ТВ, Гурьянов ВГ, Михалев КА. Фенотипические кластеры пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в возрасте до 65 лет: полиморфизм гена коннексина-40 и клинические характеристики аритмии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2015;31(16):68-83. *(Автором здійснено літературний пошук, обстеження пацієнтів, узагальнення отриманих результатів і формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовлено статтю до друку).*

7. Сычев ОС, Михалева ТВ. Ремоделирование ЛЖ при ФП неклапанного генеза у больных в возрасте до 65 лет: взаимосвязь с клиническими

характеристиками. Укр. кардіол. журн. 2014;(Дод 4, Матеріали XV Нац. конгр. кардіологів України; 2014 Верес 23-25; Київ):138-139. *(Здобувач самостійно здійснила обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

8. Сычев ОС, Михалева ТВ. Структурно-функциональное состояние миокарда при фибрилляции предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте до 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка. В: Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов Инновации и прогресс в кардиологии; 2014 Сент 24-26; Казань. Казань; 2014. с. 451. *(Автор брала участь в обстеженні пацієнтів, провела статистичну обробку даних, узагальнення результатів та формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

9. Михалева ТВ, Гетьман ТВ, Сычев ОС. Полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40 у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза: анализ ассоциированных фенотипических признаков. В: Материалы V наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України; 2015 Трав 19-20; Київ. Аритмологія. 2015;(2):58-59. *(Дисертантом здійснені обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовка тезів до друку).*

10. Sychov O, Mikhalieva T, Talaieva T, Getman T. PP.36.15. Genotype and allelic frequencies of rs10465885 in connexin-40 gene in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the presence of left ventricular hypertrophy. J. Hypertens. 2015 June;33 e-Suppl 1:e465. *(Здобувачем набрано фактичний матеріал, проведено його опрацювання, узагальнено отримані результати (спільно з науковим керівником), підготовлено матеріал до друку).*

11. Михалева ТВ, Сычев ОС, Гетьман ТВ, Гурьянов ВГ, Михалев КА. Полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40 и фенотипические кластеры пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):153-4. *(Дисертант здійснила обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

12. Михалева ТВ, Сычев ОС, Гетьман ТВ, Гурьянов ВГ, Михалев КА. Фенотипические группы пациентов с ФП неклапанного генеза и полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40: клинические характеристики аритмии и частота рецидивов после кардиоверсии. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):154-155. *(Здобувач сформулювала досліджувану вибірку пацієнтів, опрацювала й узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

13. Sychov O, Mikhalieva T, Getman T, Talaieva T, Gorbas I, Mikhaliev K, Zhukovska A. Genotype and allelic frequencies of rs10465885 in connexin-40 gene in non-valvular atrial fibrillation patients in Ukrainian population: comparison with Scandinavian study. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):162. *(Дисертантом набрано фактичний матеріал, виконано його опрацювання, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

14. Sychoy O, Mikhalieva T, Getman T, Mikhaliev K. Clinical characteristics and the course of non-valvular atrial fibrillation in patients aged younger than 65 years: relation to gender and single-nucleotide polymorphism rs10465885 in connexin-40 gene. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод. 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):216. *(Автор здійснила обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, узагальнила результати та сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

15. Сычев ОС, Михалева ТВ, Гетьман ТВ, Михалев КА. Гендерные особенности при неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов в возрасте до 65 лет: клинические характеристики, гипертрофия левого желудочка и полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40. В: Сб. тез. конгр. Сердечная недостаточность'2015; 2015 Дек 10-11; Москва. М.; 2015. с. 62. *(Здобувач брала участь в обстеженні пацієнтів, його статистичній обробці, узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

16. Сычев ОС, Михалева ТВ, Гурьянов ВГ, Михалев КА. Фенотипические кластеры пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в возрасте до 65 лет: ассоциация с полиморфизмом rs10465885 гена коннексина-40 и риск рецидива после восстановления синусового ритма. В: Сб. тез. конгр. Сердечная недостаточность'2015; 2015 Дек 10-11; Москва. М.; 2015. с. 137. *(Здобувач сформувала досліджувану вибірку пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

17. Михалева ТВ, Сычев ОС, Гетьман ТВ, Гурьянов ВГ, Михалев КА. Рецидив неклапанной ФП после восстановления синусового ритма: предикторы, структурно-функциональное состояние миокарда и полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40. В: Матеріали VI наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України; 2016 Трав 18-19; Київ. Аритмологія. 2016;(2):52. *(Автором проведено обстеження та спостереження за пацієнтами, узагальнено отримані результати (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

18. Mikhalieva TV, Sychoy OS, Getman TV, Gurianov VG, Mikhaliev KO, Stroy DO. P4461. Non-valvular atrial fibrillation recurrence after sinus rhythm restoring at 1-year follow-up: nonlinear association with rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene and phenotypic parameters. Eur Heart J. 2016;37(Abstr Suppl):883. *(Здобувач виконала обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, опрацювала та узагальнила результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

19. Mikhalieva TV, Sychoy OS, Getman TV, Gurianov VG, Mikhaliev KO. 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;37(Abstr Suppl):884. *(Автором сформовано досліджувану вибірку пацієнтів, опрацьовано фактичний матеріал, узагальнено отримані результати та сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

20. Сичов ОС, Міхалева ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Гур'янов ВГ, Міхалев КО, Романюк ПБ. Ризик неутримання синусового ритму у пацієнтів

з неклапанною ФП через 1 рік після кардіоверсії: взаємозв'язок з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40 та наявністю СН. Укр. кардіол. журн. 2016;(Дод 3, Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):182. *(Дисертантом набрано фактичний матеріал, виконано його опрацювання, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

21. Міхалева ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного генезу: поліморфізм rs10465885 гена конексину-40, фенотипові кластери пацієнтів та клінічні характеристики аритмії. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України; 2017 Трав 18-19; Київ. Аритмологія. 2017;(2):42-4. *(Автор здійснила обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, узагальнила отримані результати та сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

22. Міхалева ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Клінічні та ехокардіографічні характеристики пацієнтів з ФП неклапанного генезу: предиктори трансформації у постійну форму аритмії. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України; 2017 Трав 18-19; Київ. Аритмологія. 2017;(2):44. *(Здобувач брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником) і підготувала матеріали до друку).*

23. Mikhalieva TV, Sychov OS, Getman TV, Gurianov VG, Mikhaliev KO, Dorokhina AN, Solovyan AN, Borodai AO, Romaniuk PB, Chursina TY. P4591. Neural networks approach to predict the early recurrence of non-valvular atrial fibrillation after sinus rhythm restoring: focus on CHA2DS2-VASc score and rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene. Eur Heart J. 2017 Aug;38(Suppl 1, ESC Congress; 2017 Aug 26-30; Barcelona, Spain):972. *(Автор брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, узагальнила результати та сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

24. Mikhalieva T, Sychov O, Getman T, Gurianov V, Dorokhina G, Solovyan G, Borodai A, Romaniuk P. Is rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene associated with the transition to permanent pattern of arrhythmia in patients with non-valvular atrial fibrillation? Укр. кардіол. журн. 2017;(Дод 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20-22; Київ):116. *(Дисертантом набраний фактичний матеріал, здійснено його опрацювання, сформульовані висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

25. Міхалева ТВ, Сичов ОС, Горбась ІМ, Смірнова ІП, Талаєва ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Жуковська ГС, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО, Чурсіна ТЯ. Фібриляція передсердь неклапанного генезу у пацієнтів у віці до 65 років: асоціація з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40 та структурно-функціональним станом міокарда лівого шлуночка. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жовт 5-6; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2017. с. 74-78. *(Дисертант брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

26. Mikhalieva T, Sychoy O, Gurianov V, Mikhaliev K, Chursina T. The early non-valvular atrial fibrillation recurrence after sinus rhythm restoring :the difference between the risk profiles depending on CHA2DS2-Vasc score and rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. CHERNIVTSI INTERNATIONAL MEDICAL CONFERENCE 2017'2; 2017 Груд 05; Чернівці. Чернівці: Технодрук; 2017. с. 19-21. *(Автором набрано фактичний матеріал, проведене його опрацювання, узагальнено результати та сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

27. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу: генотип-фенотипові асоціації та ризик рецидиву аритмії після відновлення синусового ритму. В: Матеріали VIII наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України; 2018 Трав 17-18; Київ. Аритмологія. 2018;(2):48-49. *(Здобувачем набрано фактичний матеріал, проведене його опрацювання, узагальнено результати та сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Міхалєва Т.В. Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного генезу у пацієнтів з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія». – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена оптимізації тактики ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного генезу шляхом встановлення клінічно значущих асоціацій показників клінічно-інструментальних досліджень з одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) rs10465885 гена, що кодує конексин-40. На підставі результатів довготривалого спостереження і встановлених фенотип-генотипових асоціацій у пацієнтів з ФП, сформовано групи підвищеного ризику виникнення рецидиву ФП після відновлення синусового ритму, зокрема з урахуванням ОНП rs10465885.

Ключові слова: фібриляція передсердь, одонуклеотидний поліморфізм, rs10465885, ген, конексин-40.

АННОТАЦИЯ

Михалева Т.В. Клинико-генетические ассоциации и прогнозирование течения фибрилляции предсердий неклапанного генеза у пациентов с полиморфизмом rs10465885 гена коннексина-40. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена оптимизации тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза путем установления клинически значимых ассоциаций показателей клинико-инструментальных исследований с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40. На основании результатов длительного наблюдения и установленных фенотип-генотипических ассоциаций у пациентов с ФП, сформированы группы повышенного риска возникновения рецидива ФП после восстановления синусового ритма, в частности с учетом ОНП rs10465885.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, однонуклеотидный полиморфизм, rs10465885, ген, коннексин-40.

SUMMARY

Mikhailieva T.V. Single nucleotide polymorphism rs10465885 in connexin-40 gene in patients with non-valvular atrial fibrillation: the associations with clinical data and prediction of atrial fibrillation clinical course. – Qualification scientific work on the right of manuscript.

Thesis for obtaining the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «Cardiology». – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology Named After Academician M.D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis deals with an improvement of management of patients (pts) with non-valvular atrial fibrillation (AF) based on the study the associations of single nucleotide polymorphism (SNP) rs10465885 in connexin-40 (Cx40) gene with phenotypic (clinical) data, and the determination of rs10465885 role in prediction of AF clinical course.

We consecutively enrolled 186 Caucasians with AF under the age of 65 (on average 52 ± 10) years, 123 (66,1 %) males), representing the different regions of Ukraine. One hundred forty pts (75,3 %) presented with hypertension; coronary artery disease – 122 (65,6 %); myocardial fibrosis – 53 (28,5 %); metabolic cardiomyopathy – 11 (5,9 %); heart failure (HF) – 149 (80,1 %). Paroxysmal AF was diagnosed in 86 (46,2 %) pts, persistent – 72 (38,7 %), and stable – 28 (15,1 %). AF was first diagnosed (FD-AF) in 48 (25,8 %) pts. The median of AF onset age was 49 ([quartiles] 42-55) years. The discrimination of rs10465885 variants was studied by means of real-time polymerase chain reaction in 112 (60,2 %) pts. The reference («wild-type») allele was represented by thymidine nucleotide (T), the minor – cytidylic one (C). We also enrolled a control group of practically healthy Caucasians (60 (77 %) males; middle age 51 ± 11) years), without a history of AF.

We retrospectively analyzed 122 cases of sinus rhythm restoration (SRR) in 104 pts, in particular: 32 (26,2 %) cases – pharmacological cardioversion (PCV), 63 (51,6 %) – direct-current cardioversion (DC-CV), 27 (22,2 %) – radiofrequency catheter ablation (RFA). The average follow-up duration was 23 (15-29) months. At the 3-months follow-up («90 days»), AF recurrence after SRR (AF90) was detected in 43,4 % of cases (53/122); 6-months («180 days») (AF180) – 50,0 % (61/122); 1 year («360 days») (AF360) – 65,5 % (76/116). Transition to stable AF occurred in 20,9 % of cases (32 out of 153 pts with available data).

The distribution of rs10465885 genotypes and alleles among AF pts was as follows: TT genotype – 29 (25.9 %) pts, CT – 55 (49,1 %), CC – 28 (25,0 %); T allele – 50,5 %, C – 49,5 %. The corresponding distribution among controls was as follows: TT genotype – 22 (28,2 %) persons, CT – 32 (41,0 %), CC – 24 (30,8 %); T allele – 48,7 %, C – 51,3 % (consistent with Hardy-Weinberg equilibrium). Thus, the distribution of rs10465885 genotypes and alleles among AF pts and controls was comparable ($p = 0,520$ and $p = 0,755$, respectively).

It was determined, that rs10465885 CC group, as opposed to the merged TT/CT group, was associated with a lower frequency of HF patients, the higher frequency of FD-AF cases with unknown precise duration of the first diagnosed AF episode (FD-AF [UPD]), better left ventricular (LV) mid-wall fractional shortening (MWFS), as well as the lower frequency of patients with LV hypertrophy.

Considering the genotype-phenotypic associations, we indentified the phenotypic cluster (group) of AF pts, which was associated with more frequent detection of rs10465885 CC genotype carriers, and was presented, to a greater extent, by males with the earliest AF onset, without significant comorbidities and myocardial structural and functional changes. In addition, the revealed cluster was characterized by the higher prevalence of asymptomatic AF cases, the lower CHA₂DS₂-VASc score, as well as the additional increase of AF90 and AF180 risk in case of rs10465885 CC genotype carriage.

We built two nonlinear Artificial Neural Networks models (multilayer perceptrones) for AF90 and AF360 risk prediction. In case of rs10465885 CC genotype carriage, we determined the additional increase of AF90 risk after PCV in pts with CHA₂DS₂-VASc score «0» and normal or mildly decreased LV MWFS, and in the case of its moderate decrease – both after PCV and DC-CV. Together with AF90 risk groups, in case of rs10465885 CC genotype carriage, we determined the additional increase of AF360 risk either after PCV (because of FD-AF of known precise duration) or DC-CV (because of FD-AF [UPD]) in patients without HF and mildly increased left atrial dimension (LAD). In case of rs10465885 CC genotype carriage, we determined the additional increase of AF360 risk after RFA in patients without HF and normal/mildly increased LAD, as well as in patients with HF I-IIA stage and moderately increased LAD.

Key words: atrial fibrillation, single nucleotide polymorphism, rs10465885, gene, connexin-40.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

C	– цитидиловий нуклеотид (мінорний алель rs10465885)
CC	– гомозигота за алелем C (rs10465885)
CT	– гетерозигота (rs10465885)
Cx40 (GJA5)	– конексин-40 (білок щілинних з'єднань $\alpha 5$ [«gap junction alpha-5 protein»])
GJA5	– ген, що кодує Cx40 (GJA5)
Me	– медіана
R	– коефіцієнт кореляції Spearman
T	– тимідиловий нуклеотид (референтний алель rs10465885)
TT	– гомозигота за алелем T (rs10465885)

У	– функція активації НММ
У _{крит}	– порогове значення функції активації НММ
БШП	– багатшаровий персептрон
ВСР	– відновлення синусового ритму
ВШ	– відношення шансів
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДІ	– довірчий інтервал
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКВ	– електрична кардіоверсія
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ІЛВ	– ізоляція легеневих вен
ІХС	– ішемічна хвороба серця
К ₁₋₄ (ФКЛ ₁₋₄)	– фенотипові кластери 1, 2, 3 і 4, відповідно
КТБ	– каватрикуспідальний блок
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МКІ	– міжквартильний інтервал
МКВ	– медикаментозна кардіоверсія
МКМП	– метаболічна кардіоміопатія
ММ	– маса міокарда
МФ	– міокардіофіброз
НМА	– нейромережевий алгоритм (генетичний)
НММ	– нейромережева модель
ОНП	– одонуклеотидний поліморфізм
ПГН	– порушення глікемії натще
ПЗР	– передньо-задній розмір
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ППК	– площа під характеристичною кривою
ПТГ	– порушення толерантності до глюкози
РЧА	– радіочастотна катетерна абляція
СН	– серцева недостатність
СП	– специфічність
ССФУ	– середньостінкове фракційне укорочення
ФП	– фібриляція передсердь
ФП90	– рецидив ФП після ВСР при 3-місячному спостереженні
ФП180	– рецидив ФП після ВСР при 6-місячному спостереженні
ФП360	– рецидив ФП після ВСР при 1-річному спостереженні
ФП-УД (ВД)	– уперше діагностована ФП (відомої давнини)
ФП-УД (ДТН)	– уперше діагностована ФП (точна давність епізоду невідома)
ХМ	– моніторинг ЕКГ за Холтером
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЧТ	– чутливість

Підписано до друку 06.11.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 88.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua