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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**МІХАЛЄВА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА**

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

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т.В. Міхалєва

Науковий керівник: Сичов Олег Сергійович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

# АНОТАЦІЯ

***Міхалєва Т.В.*** **Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного ґенезу у пацієнтів з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40.** – Кваліфікаційна наукова праця 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.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації тактики ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу (ФП) на підставі встановлення клінічно-генетичних асоціацій однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) rs10465885 гена конексину-40 (Cx40), а також визначення його значущості у прогнозуванні клінічного перебігу ФП.

У дослідження послідовно включили 186 пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу віком від 18 до 65 років (у середньому, (52±10) років; 123 (66,1%) чоловіки, 63 (33,9%) жінки). Гіпертонічна хвороба (ГХ) була у 140 (75,3%) пацієнтів; ішемічна хвороба серця – 122 (65,6%) (у т.ч. стабільна стенокардія – у 21 пацієнта). Міокардіофіброз був у 53 (28,5%) пацієнтів; метаболічна кардіоміопатія – в 11 (5,9%). Клінічні та інструментальні ознаки серцевої недостатності (СН) спостерігали у 149 (80,1%) пацієнтів: I стадії – 110 (73,8%), IIA стадії – 39 (26,2%). Розподіл форм ФП був наступним: пароксизмальна – у 86 (46,2%) пацієнтів, персистентна – 72 (38,7%) і постійна – 28 (15,1%). У 48 (25,8%) пацієнтів ФП була вперше діагностованою (ФП-УД). Середній вік дебюту ФП становив (медіана [міжквартильний інтервал]) 49 (42-55) років.

Алельну дискримінацію ОНП rs10465885 гена Cx40 вивчали у 112 (60,2%) пацієнтів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Референтний алель був представлений тимідиловим нуклеотидом (T), мінорний – цитидиловим (C). Трансторакальну ехокардіографію виконали у 184 (98,8%)

пацієнтів із застосуванням стандартних методик.

У 104 пацієнтів проаналізували 122 випадки відновлення синусового ритму (ВСР): 32 (26,2%) випадки – медикаментозної кардіоверсії (МКВ) (у 29 пацієнтів), 63 (51,6%) – електричної кардіоверсії (ЕКВ) (у 53 пацієнтів), 27 (22,2%) – ВСР у результаті радіочастотої катетерної абляції (РЧА) (у 22 пацієнтів).

Тривалість спостереження становила, в середньому, 23 (15-29) місяці. Клінічний наслідок «рецидив ФП» констатували у випадку документально підтвердженого повторного виникнення ФП. На етапі 3-місячного спостереження («90 днів») рецидив ФП (ФП90) був зафіксований у 43,4% випадків (53/122); 6-місячного («180 днів») (ФП180) – 50% (61/122); 1-річного («360 днів») (ФП360) – 65,5% (76/116). Прогресування ФП зі встановленням її постійної форми відбулось у 20,9% випадків (32 зі 153 пацієнтів з можливістю оцінювання цього клінічного наслідку).

Методологія виконання генетичного фрагменту дослідження передбачала формування контрольної групи, яка була представлена 78 практично здоровими особами (60 (77%) чоловіків, 18 (23%) жінок; середній вік (51 ± 11) років), які не мали ФП і не приймали антиаритмічних препаратів на момент огляду і в анамнезі.

Установлений наступний частотний розподіл генотипів й алелів rs10465885 гена Cx40 серед пацієнтів з ФП: генотип ТТ – 29 (25,9%) пацієнтів, СТ – 55 (49,1%), СС – 28 (25,0%); алель Т – 50,5%, С – 49,5%. Зазначений розподіл серед осіб контрольної групи був наступним: генотип ТТ – 22 (28,2%) особи, СТ – 32 (41,0%), СС – 24 (30,8%); алель Т – 48,7%, С – 51,3%, − і відповідав закону Hardy-Weinberg ($\chi^2$ = 1,99; p = 0,16). Таким чином, розподіл генотипів та алелів rs10465885 гена Cx40 серед пацієнтів з ФП та осіб контрольної крупи був зіставним (p=0,520 і p=0,755, відповідно).

Визначено, що носійство генотипу rs10465885 СС, порівняно з об’єднаною групою генотипів ТТ/СТ, асоціюється з рідшим виявленням осіб з ознаками СН (54% проти 87%, відповідно; p<0,001), частішим виявленням випадків ФП-УД з невідомою точною давністю її епізоду (ФП-УД [ДТН]) (36% проти 13%, відповідно; p=0,021), кращим середньостінковим фракційним укороченням (ССФУ)

лівого шлуночка (ЛШ) (15,5% (14,0-16,4%) проти 14,0% (13,0-15,5%), відповідно; p=0,012), а також рідшим виявленням пацієнтів з гіпертрофією ЛШ за показником маси міокарда ЛШ/зріст$^{2,7}$ (39% проти 64%, відповідно; p=0,027).

На підставі фенотипових ознак, асоційованих з rs10465885, за допомогою самоорганізованих нейронних мереж Кохонена, на всій популяції включених у дослідження пацієнтів з ФП (n=186) були виділені чотири фенотипові кластери (групи) (ФКл): $ФКл_1$ (n = 67), $ФКл_2$ (n = 38), $ФКл_3$ (n = 35) і $ФКл_4$ (n = 46).

$ФКл_1$, порівняно з іншими виділеними кластерами, асоціювався з частішим виявленням пацієнтів з генотипом rs10465885 CC (37,8% проти 16,4%, відповідно; p=0,010). Поряд з цим, $ФКл_1$ був представлений, переважно, чоловіками з найбільш раннім дебютом ФП (у віці до 40 років включно), без значущих коморбідних станів і структурно-функціональних змін міокарда ЛШ. Окрім того, $ФКл_1$ 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 ФП90 і ФП180.

Доведено, що предикторами ФП90, у рамках нелінійної нейромережевої моделі (НММ), а саме багатошарового персептрону (БШП), є наступні показники (НММ БШП4): спосіб ВСР; генотип rs10465885 гена Cx40; бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc; і ССФУ ЛШ (порогове значення ймовірності рецидиву за величиною функції активації (Y) НММ ($Y_{крит}$) = 0,496). Ризик ФП90 після МКВ додатково підвищується ($Y>Y_{крит}$) за носійства генотипу rs10465885 CC у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і нормального (Y = 0,629) чи незначно зниженого ССФУ ЛШ (Y= 0,616), а у випадку його помірного зниження – як після МКВ (Y = 0,585), так й ЕКВ (Y = 0,627).

Визначено, що предикторами ФП360 є наступні показники (НММ БШП5): спосіб ВСР; генотип rs10465885 гена Cx40; і передньо-задній розмір (ПЗР) лівого передсердя (ЛП) − з урахуванням наявності і стадії СН, а також факту ФП-УД ($Y_{крит}$ = 0,503). Носійство генотипу rs10465885 CC асоціюється з додатковим підвищенням ($Y >Y_{крит}$) ризику ФП360 після МКВ (з приводу ФП-УД відомої давнини; 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 rs10465885 CC у пацієнтів без ознак СН і нормальним чи незначно збільшеним ПЗР ЛП, а також при СН I чи IIA стадії з помірно збільшеним ПЗР ЛП.

Показано, що предикторами встановлення постійної форми ФП, на відміну від ОНП rs10465885 гена Cx40, виявились тривалість анамнезу ГХ, а також середня чи максимальна анамнестична тривалість епізодів (епізоду) ФП.

У роботі уперше був вивчений алельний поліморфізм гена Cx40 (rs10465885) серед європеоїдів з ФП, які представляють різні регіони України. Окрім того, на підставі комплексного обстеження пацієнтів з ФП, уточнено наукові дані щодо генотип-фенотипових асоціацій ОНП rs10465885 гена Cx40 з клінічними показниками і параметрами структурно-функціонального стану міокарда. На підставі довготривалого спостереження за пацієнтами з ФП доповнено наукові дані про зв’язок ОНП rs10465885 гена Cx40 з її клінічним перебігом. На підставі аналізу побудованих нелінійних НММ (БШП4 і БШП5), оптимізовано систему стратифікації ризику ФП90 і ФП360 шляхом виділення груп з додатковим підвищенням ризику відповідного клінічного наслідку, враховуючи при цьому генотип rs10465885 гена Cx40.

Визначення ОНП rs10465885 гена Cx40 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. Показано, що окремі клінічні (бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc) та ехокардіографічні (ПЗР ЛП, ССФУ ЛШ) показники, з урахуванням наявності і стадії СН, а також факту ФП-УД, можуть бути використані для виділення фенотипових груп пацієнтів з ФП, в яких носійство генотипу rs10465885 CC асоціюється з додатковим підвищенням ризику ФП90 і ФП360.

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

## SUMMARY

***Mikhalieva 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 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 patients with AF aged 18-65 (on average (52 ± 10) years, 123 (66,1%) males, 63 (33,9%) females). One hundred forty (75,3%) presented with hypertension (HTN); coronary artery disease – 122 (65,6%) (including stable angina – in 21 patients); myocardial fibrosis – 53 (28,5%); metabolic cardiomyopathy – 11 (5,9%). Clinical and instrumental signs of heart failure (HF) were observed in 149 (80,1%) patients: stage I – 110 (73,8%), stage IIA – 39 (26,2%). The distribution of AF clinical forms was as follows: paroxysmal – in 86 (46,2%) patients, persistent – 72 (38,7%), and stable – 28 (15,1%). AF was first diagnosed (FD-AF) in 48 (25,8%) patients. The average AF onset age was (median [interquartile range]) 49 (42-55) years.

The discrimination of SNP rs10465885 in Cx40 gene variants was studied by means of real-time polymerase chain reaction in 112 (60,2%) patients. The reference («wild-type») allele was represented by the thymidine nucleotide (T), the minor – cytidylic nucleotide (C). Transthoracic echocardiography was performed in 184 (98,8%) patients by the use of standard techniques.

We analyzed 122 cases of sinus rhythm restoration (SRR) in 122 patients, in particular: 32 (26.2%) – pharmacological cardioversion (PCV) (in 29 patients), 63

(51.6%) – direct-current cardioversion (DC-CV) (in 53 patients), 27 (22,2%) – as a result of radiofrequency catheter ablation (RFA) (in 22 patients).

The average follow-up duration was 23 (15-29) months. Clinical event of «AF recurrence» was judged so in case of objectively verified AF recurrence after SRR. Median of AF-free survival after SRR was 186 days (95% confidence interval (CI) 91-313 days). At the 3-month follow-up («90 days»), AF recurrence (AF90) was detected in 43,4% of cases (53/122); 6-month («180 days») (AF180) – 50% (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 patients with the possibility of evaluating this clinical outcome).

The methodology of the genetic fragment of the study involved the enrollment of a control group that was presented by practically healthy persons (60 (77%) males, 18 (23%) females, middle age (51 ± 11) years), without a history of AF and any use of antiarrhythmic drugs.

The distribution of SNP rs10465885 in the Cx40 gene variants among AF patients was as follows: TT genotype – 29 (25.9%) patients, 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%, − and was consistent with Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2$ = 1,99; p = 0,16). Thus, the distribution of the rs10465885 polymorphic variants among patients with AF and the controls was comparable (p = 0,520 for genotypes and p = 0,755 for alleles).

By the study of genotype-phenotypic associations in patients with AF, it was determined, that rs10465885 CC group, as opposed to TT/CT (recessive model), was associated with a lower frequency of HF patients (54% vs. 87%, respectively, p <0,001), the higher frequency of FD-AF cases with unknown precise duration of the first diagnosed AF episode (FD-AF [UPD]) (36% vs. 13%, respectively, p = 0,021), better left ventricular (LV) mid-wall fractional shortening (MWFS) (15,5% (14,0-16,4%) vs. 14,0% (13,0-15,5%), respectively, p = 0,012), as well as the lower frequency of patients with LV hypertrophy, assessed by LV myocardial mass (MM), indexed by the height$^{2,7}$ (39% vs. 64%, respectively, p = 0.027).

Based on the phenotypic parameters, associated with SNP rs10465885, by the use of self-organised Kohonen artificial neural networks, we stratified the entire sample of enrolled AF patients (n=186) into four phenotypic clusters (groups) (PCl): $PCl_1$ (n = 67), $PCl_2$ (n = 38), $PCl_3$ (n = 35) and $PCl_4$ (n = 46).

$PCl_1$, in comparison with other clusters, was associated with more frequent detection of patients with rs10465885 CC variant (37,8% vs. 16,4%, respectively, p = 0,01p). Along with this, $PCl_1$, to a greater extent, was presented by male patients with the earliest AF onset (under the age of 40 inclusive), without significant comorbidities and myocardial structural and functional changes. In addition, $PCl_1$ was characterized by the higher prevalence of asymptomatic AF cases, as well as the lower risk of AF thrombotic complications assessed by $CHA_2DS_2$-VASc scale. In case of constellation with rs10465885 CC variant carriage, $PCl_1$ was associated with additional increase of AF90 risk, as well as the risk of AF recurrence after SRR at 6-month follow-up.

We built the nonlinear artificial neural network model (ANNM), namely multilayer perceptron (MLP4), including such AF90 predictors, as (ANNM MLP4): SRR type; SNP rs10465885 genotype; $CHA_2DS_2$-VASc score; and LV MWFS (ANNM activation function (Y) cut-off value of ($Y_{cut\text{-}off}$) = 0,496). In case of rs10465885 CC genotype carriage, we determined the additional increase of AF90 risk ($Y>Y_{cut\text{-}off}$) after PCV in patients with $CHA_2DS_2$-VASc score «0» and normal (Y = 0,629) or mildly decreased LV MWFS (Y = 0,616), and in the case of its moderate decrease – both after PCV (Y = 0,585) and DC-CV (Y = 0,627).

We also built the nonlinear ANNM (MLP5), including such AF360 predictors, as: SRR type; SNP rs10465885 genotype; left atrium antero-posterior dimension (LAD), − with the subsequent adjustment for the presence and stage of HF, as well as FD-AF status ($Y_{cut\text{-}off}$ = 0,503). In case of rs10465885 CC genotype carriage, we determined the additional increase of AF360 risk ($Y>Y_{cut\text{-}off}$) either after PCV (because of FD-AF of known precise duration; Y = 0,906) or DC-CV (because of FD-AF [UPD]; Y = 0,911) in patients without HF and mildly increased LAD (degree I). In case of rs10465885 CC genotype carriage, we determined the additional increase of AF360 risk (Y = 0,912) after

RFA in patients without HF and normal or mildly increased LAD, as well as in patients with HF I-IIA stage and moderately increased LAD.

Transition to stable AF was significantly associated with the duration of HTN history and average or maximum anamnestic AF episodes (or episode) duration, but not with SNP rs10465885 in Cx40 gene.

We studied for the first time the distribution of SNP rs10465885 in Cx40 gene variants in Caucasians with AF, presenting different regions of Ukraine. Additionally, while thoroughly examined the enrolled patients, we obtained more specific information on associations of SNP rs10465885 with clinical and echocardiographic data. Based on the long-term follow-up of patients with AF, we supplemented scientific data with the information on the association of SNP rs10465885 in Cx40 gene with AF clinical course. We optimized the AF90 and AF360 risk stratification system by the construction and analysis of ANNM`s (MLP4 and MLP5), with the subsequent emphasis of corresponding AF90 and AF360 high risk groups, taking into account the SNP rs10465885 in Cx40 gene.

The SNP rs10465885 genotyping should be considered in the context of management of certain AF patients` subsets, aiming at, in particular, the improvement of diagnostic program and optimization the risk stratification of AF recurrence after SRR. It has been shown, that certain clinical ($CHA_2DS_2$-VASc score) and echocardiographic parameters (LAD, LV MWFS), − with the subsequent taking into account the presence and stage of HF, as well as FD-AF status, − could be used to distinguish the phenotypic groups of patients with AF, in which the SNP rs10465885 CC genotype carriage is associated with an additional increase of the AF90 and AF360 risk.

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

*Список публікацій здобувача:*

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, самостійна 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. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів 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. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Фенотипові ознаки і поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 як предиктори виникнення рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу 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 зібрала 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: Матеріали 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):153-154. *(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 сформувала 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. Sychov 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, Sychov 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, Sychov 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, Міхалєва ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Гур'янов ВГ, Міхалєв 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. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного ґенезу: 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):42-44. *(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. Міхалєва 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. Міхалєва 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, Sychov O, Gurianov V, Mikhaliev K, Chursina T. The early non-valvular atrial fibrillation reccurence 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 ґенезу: 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).*

# ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ……..... 20
ВСТУП……..... 25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……..... 34
1.1. Сучасний стан проблеми фібриляції передсердь у світі та Україні. Фібриляція передсердь та асоційовані стани…… 34
1.2. «Ізольована/ідіопатична» фібриляція передсердь: неоднозначність поняття і «плацдарм» для впливу генетичних чинників…….. 38
1.3. Генетичний поліморфізм і фібриляція передсердь: роль системи конексинів……..... 41
1.4. Генетичний поліморфізм та ефективність лікування фібриляції передсердь: результати проведених досліджень та перспективи наукового пошуку в аритмології…….. 50
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……. 57
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб (пацієнти з фібриляцією пересердь та особи групи контролю)……... 57
2.2. Методи дослідження……..... 67
2.3. Статистична обробка отриманих даних…… 71
РОЗДІЛ 3. ФЕНОТИП-ГЕНОТИПОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ ФОРМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ, АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40……. 77
3.1. Клінічні форми фібриляції передсердь як приклад фенотипових патернів аритмії: клінічні характеристики пацієнтів, показники структурно-функціонального стану міокарда……. 77
3.2. Алельний поліморфізм гена конексину-40 (rs10465885) у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу……... 95

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ ЗА РІЗНИХ ГЕНОТИПІВ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40……. 106
РОЗДІЛ 5. ФЕНОТИПОВІ КЛАСТЕРИ ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ: ПОЛІМОРФІЗМ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА……..... 114
РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ, А ТАКОЖ ЇЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ У ПОСТІЙНУ ФОРМУ. ФЕНОТИП-ГЕНОТИПОВІ ГРУПИ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ РЕЦИДИВУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ……. 129
6.1. Предиктори дожиття без повторного виникнення аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму. Інтегральні кластери пацієнтів з фібриляцією передсердь з урахуванням поліморфізму rs10465885 гена конексину-40……..... 129
6.2. Предиктори рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму при 3-місячному спостереженні. Фенотип-генотипові групи підвищеного ризику «раннього» рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму…… 142
6.3. Предиктори рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму при 1-річному спостереженні. Фенотип-генотипові групи підвищеного ризику «пізнього» рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму…… 148
6.4. Предиктори встановлення постійної форми фібриляції передсердь…… 154
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ…… 166
ВИСНОВКИ……. 189
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……..... 192
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…… 194

ДОДАТОК А. Допоміжні таблиці до розділу 3……. 244
ДОДАТОК Б. Допоміжні таблиці до розділу 4……. 272
ДОДАТОК В. Допоміжні таблиці і рисунок до розділу 5…… 280
ДОДАТОК Г. Допоміжні таблиці і рисунки до розділу 6…… 315
ДОДАТОК Д.1. Список публікацій здобувача…….. 388
ДОДАТОК Д.2. Апробація результатів дисертації……... 395
ДОДАТОК Е. Акти про впровадження результатів дослідження у клінічну практику і навчальний процес…… 397

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AIC – інформаційний критерій Akaike

C – цитидиловий нуклеотид (мінорний алель rs10465885)

CC − гомозигота за алелем C (rs10465885)

CT – гетерозигота (rs10465885)

Cx40 (GJA5) – конексин-40 (білок щілинних з’єднань α5 [«gap junction alpha-5 protein»])

e´ – середнє значення ранньої діастолічної швидкості руху відділів фіброзного кільця МК

E/e´ – відношення ранньої діастолічної швидкості трансмітрального потоку до e´

*GJA5* – ген, що кодує Cx40 (GJA5)

GWAS – повногеномне дослідження («Genome Wide Association Study»)

Hb – гемоглобін

HR – відношення ризиків («Hazard ratio»)

M – середнє арифметичне

Me – медіана

PSM – propensity score matching

$Q_1$-$Q_3$ – міжквартильний інтервал (верхній і нижній квартилі, відповідно)

RDW – показник розподілу еритроцитів за шириною («red cell distribution width»)

ROC – receiver operating curve («операційна крива приймача»)

SNN – Statistica Neural Networks

T − тимідиловий нуклеотид (референтний алель rs10465885)

trA (B) – транскрипт A (B)

TT – гомозигота за алелем T (rs10465885)

$V_C$ – V-критерій Cramer

Y – функція активації НММ

$Y_{крит}$ – ТВ НММ за показником Y

$\beta_1$-АР – $\beta_1$-адренорецептор

АА – антагоністи альдостерону

ААгр – антиагреганти

ААП – антиаритмічний препарат

ААТ – антиаритмічна терапія

АГ – артеріальна гіпертензія

АК – антикоагулянт

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

АТ – артеріальний тиск

ББ – блокатори $\beta_1$-АР

БКК – блокатори кальцієвих каналів

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину-II

БШП – багатошаровий персептрон (нелінійна НММ)

ВЛП – вушко ЛП

ВП(−) – відношення правдоподібності негативного результату

ВП(+) – відношення правдоподібності позитивного результату

ВСР – відновлення СР

ВТСЛШ – відносна товщина стінки ЛШ

ВШ – відношення шансів

ГЛШ – гіпертрофія ЛШ

ГМПК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГП – генетичний поліморфізм

ГУ – гіперурикемія

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний АТ

ДІ – довірчий інтервал

ДТ – діагностична точність

Е(ш)МД – екстрена (швидка) медична допомога

ЕГ – ексцентрична гіпертрофія

ЕКВ (EIT) – електрична кардіоверсія (електроімпульсна терапія)

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЄТК – Європейське товариство кардіологів

ЗХС – загальний холестерол сироватки крові

ІА – індекс атерогенності

ІАПФ – інгібітори АПФ

ІЛВ – ізоляція ЛВ

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

$К_{1-4}$ ($ФКл_{1-4}$) – кластери 1, 2, 3 і 4, відповідно

КАГ – коронароангіографія

КГ – концентрична гіпертрофія

КДО ($КДО_i$) – кінцевий діастолічний об’єм та його індекс

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КМП – кардіоміопатія

КМЦ – кардіоміоцит

КР – концентричне ремоделювання

КСО ($КСО_i$) – кінцевий систолічний об’єм та його індекс

КСР – кінцевий систолічний розмір

КТ – комп’ютерна томографія

КТБ – каво-трикуспідальний блок

КШ – коронарне шунтування

ЛВ – легеневі вени

ЛІН – лінійна НММ

ЛП – ліве передсердя

ЛПВГ – холестерол ліпопротеїнів високої густини

ЛПДНГ – холестерол ліпопротеїнів дуже низької густини

ЛПНГ – холестерол ліпопротеїнів низької густини

ЛШ – лівий шлуночок

МК – мітральний клапан

МКВ – медикаментозна кардіоверсія

МКМП – метаболічна кардіоміопатія

МЛГ – процедура Мараскуїло-Ляха-Гур’янова

ММ – маса міокарда

ММП – мактрикса металопротеїназа

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

МРТ – магнітна резонансна томографія

МФ – міокардіофіброз

НГ – нормальна геометрія

НМ-алгоритм – нейромережевий алгоритм (генетичний)

НММ – нейромережева модель

НМТ – надлишкова маса тіла

$ОЛП_i$ – індекс об’єму ЛП

ОНП – однонуклеотидний поліморфізм

$ОПП_i$ – індекс об’єму правого передсердя

ПЗР – передньо-задній розмір

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ППК – площа під характеристичною кривою (кривою операційних характеристик)

ППТ – площа поверхні тіла

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

ПЦ(−) – прогностична цінність негативного результату

ПЦ(+) – прогностична цінність позитивного результату

ПШ – правий шлуночок

РЧА – радіочастотна катетерна абляція

САТ – систолічний АТ

СВ – стандартне відхилення

СКХ – сечокам’яна хвороба

СН – серцева недостатність

СНзбФВ – СН зі збереженою ФВ ЛШ

СП – специфічність

СР – синусовий ритм

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССР – серцево-судинний ризик

ССФУ – середньостінкове фракційне вкорочення

ТВ – точка відсікання («cut-off value»)

ТГ – триацилгліцероли

ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ТКФ – точний критерій Фішера

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу

ТП – тріпотіння передсердь

ТТЕ – трансторакальна ЕхоКГ

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ФП90 – рецидив ФП після ВСР при 3-місячному спостереженні (етап «90 днів»)

ФП180 – рецидив ФП після ВСР при 6-місячному спостереженні (етап «180 днів»)

ФП360 – рецидив ФП після ВСР при 1-річному спостереженні (етап «360 днів»)

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

Ч-НММ – чутливість НММ (за показником «Ratio»)

ФР – фактор ризику

ЧТ – чутливість

ЧШС – частота шлуночкових скорочень

ЩЗ – щитоподібна залоза

ЯЖ – якість життя

# ВСТУП

**Актуальність теми.** Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширена аритмія з гетерогенними клінічними проявами, яка зустрічається в 1-2 % популяції [1-5]. В Європі 3,7-4,2 % осіб віком 60-70 років та 10-17 % осіб віком понад 80 років мають ФП, а у наступні 50 років очікується, що поширеність цієї аритмії збільшиться в 2 рази у зв'язку з подовженням середньої тривалості життя [6-8]. У 2010 р. загальна кількість осіб з ФП становила 33,5 млн осіб (20,9 млн чоловіків і 12,6 млн жінок), з суттєвими регіональними відмінностями та гетерогенністю [9]. Смертність, асоційована з ФП, зросла майже у 2 рази у період 1990-2010 рр. [9, 10].

ФП – порушення серцевого ритму, з яким пов'язано близько 1% 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 цієї аритмії [2, 7, 8, 11, 12].

Виникнення і прогресування ФП тісно пов'язане, зокрема з такими відомими чинниками, як: вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння/метаболічний синдром, серцева недостатність (СН), клапанна хвороба серця, цукровий діабет (ЦД) і гіпертиреоз [1, 13-22]. Однак, клінічна і патофізіологічна гетерогенність ФП зумовлена також і відносно більш «новими» чинниками та механізмами, асоційованими з її виникненням, а саме: гіпертрофія і фіброз міокарда, діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), інфільтративні кардіоміопатії, каналопатії, субклінічний атеросклероз, порушення функціонального стану нирок, наявність високого зросту, псоріаз, ревматоїдний артрит, синдром нічного апное тощо [14, 23-26].

Клінічне значення вивчення нових механізмів виникнення та прогресування ФП зумовлено тим, що частота цієї аритмії продовжує збільшуватися, незважаючи

на можливість контролю традиційних факторів ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ) [27, 28].

Отже, виникнення ФП пов’язана з різноманітними причинами, і може спостерігатись у пацієнтів без чи з мінімально вираженими структурними змінами міокарда, а також необтяженим коморбідним тлом. Так, патофізіологічні механізми, які асоційовані з раннім дебютом ФП у пацієнтів відносно молодого віку, поряд з вегетативним дисбалансом, наявністю пролапсу мітрального клапана (МК), імпульсацією з ділянок муфт легеневих вен (ЛВ), фіброзом міокарда, включають також і генетичні чинники [25, 29-34].

Упродовж останнього десятиліття спостерігається величезний прогрес у вивченні генетичної «архітектури» ФП. Традиційні і новітні генетичні дослідження дозволили виявити як рідкісні, так і більш поширені генетичні варіанти, асоційовані з ФП [31-35]. Генетичні чинники можуть відігравати як причинну роль, так і підвищувати ризик виникнення ФП шляхом взаємодії з іншими негенетичними чи середовищними чинниками, а також виступати модифікаторами захворювання [33].

Одним із таких генетичних варіантів є однонуклеотидний поліморфізм («single nucleotide polymorphism» або «SNP») (ОНП) rs10465885, розташований у регуляторному ТАТА-боксі («TATA box» або «Hogness box») промотора В гена *GJA5* («gap junction alpha-5 protein»), що кодує білок щілинних з’єднань конексин-40 (Cx40). У тканинах серця виявлені множинні типи конексинів, у т.ч. Cx40, який, головним чином, експресується у передсердях і провідній системі серця [36-41]. Згідно з результатами проведених на сьогоднішній день досліджень, вважається, що зміна рівня експресії і розподілу (топології) Cx40 у міокарді передсердь порушує електричне спряження кардіоміоцитів (КМЦ). Це, у свою чергу, сприяє формуванню клітинного субстрату для виникнення і підтримання ФП, зокрема за рахунок порушення провідності і впливу на гетерогенність рефрактерності [39, 42, 43].

У теперішній час одним із найбільш складних і дискутабельних питань у сфері вивчення ФП є імплементація результатів фундаментальних досліджень у

клінічну практику. Закриття цієї «трансляційної прогалини» шляхом вивчення асоціацій різноманітних патомеханізмів (зокрема генетичних) з фенотиповими ознаками пацієнтів з ФП – перспективне завдання аритмології, до реалізації якого сьогодні залучені кілька міжнародних консорціумів, зокрема EUTRAF [8, 44, 45]. Слід відмітити, що серед проблемних питань, якими займається генетична група EUTRAF, є вивчення генів, асоційованих з ФП, а також їхньої ролі як функціональних медіаторів аритмії і біомаркерів «полігенної» ФП [44].

ФП характеризується суттєвою клінічною гетерогенністю, що зумовлено великою кількістю патофізіологічних механізмів, які лежать в основі виникнення і прогресування цієї аритмії, в т.ч. взаємодією генетичних та негенетичних чинників [2, 8, 11, 14, 41, 45]. У зв’язку з цим, актуальним є застосування інтегрального підходу до вивчення патогенетичних аспектів ФП із залученням генетичних, біохімічних, гістологічних та інструментальних, зокрема електрофізіологічних методів дослідження. Поряд з цим, необхідним є детальне вивчення клінічних характеристик пацієнтів з метою встановлення асоціативних зв’язків між молекулярними механізмами (у т.ч. генетичними), демографічними і клінічними даними, результатами серцево-судинної візуалізації (наприклад, структурно-функціональним станом лівого передсердя [ЛП]), а також методами лікування [44].

Таким чином, сучасна світова наукова тенденція щодо комплексного аналізу усієї сукупності молекулярних і клінічних даних, у перспективі, сприятиме доповненню та удосконаленню загальноприйнятих принципів класифікації ФП, які не можуть врахувати усієї гетерогенності етіології, а також клінічних і патофізіологічних особливості цієї аритмії, у т.ч. суттєву варіабельність відповіді на лікування. Вивчення клінічно-генетичних асоціацій є перспективним у рамках наступних напрямів: оптимізація стратифікації ризику виникнення ФП та її ускладнень; покращання клінічного фенотипування при ФП шляхом виділення «ризикових» груп (кластерів) пацієнтів, які, ймовірно, дадуть неадекватну відповідь на певні методи лікування, або продемонструють унікальні особливості клінічного перебігу цієї аритмії (наприклад, у контексті рецидивування ФП після відновлення синусового ритму (ВСР) та її прогресування з трансформацією у

постійну форму); удосконалення відбору пацієнтів, які потребують інвазивних методів лікування; нарешті, − підвищення ефективності профілактичних заходів. Кінцевою метою реалізації цих завдань є розробка персоніфікованих, патогенетично обґрунтованих підходів до ведення пацієнтів з ФП [45-51].

**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; термін виконання: 2014-2016 рр.).

**Мета і завдання дослідження:** оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу на підставі встановлення фенотип-генотипових асоціацій показників клінічно-інструментальних досліджень з ОНП гена *GJA5* (rs10465885), що кодує Cx40, а також визначення його значущості у прогнозуванні клінічного перебігу ФП.

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

**1.** Дослідити алельний поліморфізм rs10465885 гена Cx40 серед європеоїдів, які є представниками різних регіонів України (пацієнти з ФП неклапанного ґенезу та особи без ФП).

**2.** Вивчити взаємозв'язки ОНП rs10465885 гена Cx40 з фенотиповими ознаками (показники клінічно-інструментальних досліджень) пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу.

**3.** Порівняти частотний розподіл генотипів ОНП rs10465885 гена Cx40, а також встановити особливості показників клінічно-інструментальних досліджень у пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу, 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 ґенезу після ВСР (на етапах, відповідно, 3-місячного та 1-річного спостереження), а також трансформацією у постійну форму ФП.

**5.** Сформувати групи підвищеного ризику виникнення «раннього» і

«пізнього» рецидиву ФП неклапанного ґенезу після ВСР з урахуванням ОНП rs10465885 гена Cx40.

*Об'єкт дослідження:* ФП неклапанного ґенезу.

*Предмет дослідження:* демографічні, антропометричні, клінічні характеристики пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу та осіб групи контролю; кров (лабораторні показники, поліморфізм rs10465885 гена Cx40), 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 Cx40 (rs10465885) серед європеоїдів, які є представниками різних регіонів України. На підставі комплексного обстеження пацієнтів з ФП, уточнено наукові дані щодо генотип-фенотипових асоціацій ОНП rs10465885 гена Cx40 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 пацієнтів були притаманні частіше виявлення випадків безсимптомної ФП і менший ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc.

На підставі довготривалого спостереження за пацієнтами з ФП неклапанного ґенезу доповнено наукові дані про зв'язок ОНП rs10465885 гена Cx40 з її клінічним перебігом.

Розширено можливості прогнозування рецидиву ФП після ВСР шляхом побудови й аналізу нейромережевих 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 $CHA_2DS_2$-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) 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 гена.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначення ОНП rs10465885 гена Cx40 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 гена Cx40 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 rs10465885 CC асоціюється з додатковим підвищенням ризику «раннього» і «пізнього» 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 утілення в клінічній практиці наступних заходів: якомога більш раннє (відносно дебюту ФП) встановлення приналежності до групи високого ризику рецидиву цієї аритмії після ВСР; інтенсифікація динамічного моніторингу, з активнішим виявленням безсимптомної ФП; своєчасне скерування пацієнтів до спеціалізованих центрів для комплексного

оцінювання доцільності проведення інвазивного лікування ФП; своєчасна і перманентна реалізація профілактичних заходів (немедикаментозних і медикаментозних).

Розроблено та запропоновано новий спосіб віднесення до групи ризику рецидиву ФП неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після ВСР з урахуванням ОНП rs10465885 (патент України на корисну модель № 124303 від 26.03.2018 р.).

**Упровадження 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» Дніпропетровської обласної ради), Житомир (КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради), 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 міська КЛ № 12; Київська КЛ на залізничному транспорті №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»), Кривий Ріг (КЗ «Криворізька міська КЛ №2 Дніпропетровської обласної ради»), Одеса (КУ «Одеська обласна КЛ» МОЗ України; Багатопрофільний медичний центр Одеського національного медичного університету), Полтава (Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер), Суми (Сумська центральна районна КЛ), Ужгород (Закарпатський обласний клінічний 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 зібрала 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: IV Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю (Київ, 19-20 травня 2014 р.); XV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р.); Науково-практична конференція «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» (читання, присвячені пам’яті академіка М.Д. Стражеска) (Київ, 4-5 березня 2015 р.); V Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2015 р.); 25-й Європейський конгрес з артеріальної гіпертензії та серцево-судинної профілактики (Мілан, Італія, 12-15 червня 2015 р.); XVI Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р.); Науково-практична конференція «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (присвячена 95-й річниці від Дня народження професора О.І. Самсон) (Чернівці, 14-15 квітня 2016 р.); VI Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2016 р.); Конгрес Європейського товариства кардіологів (Рим, Італія, 27-31 серпня 2016 р.); VII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 18-19 травня 2017 р.); Конгрес Європейського товариства

кардіологів (Барселона, Іспанія, 26-30 серпня 2017 р.); XVIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.); Міжнародна науково-практична конференція «CHERNIVTSI INTERNATIONAL MEDICAL CONFERENCE (CIMEC) 2017'2» (Чернівці, 5 грудня 2017 р.); VIII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 17-18 травня 2018 р.).

**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.

# РОЗДІЛ 1
# ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## 1.1. Сучасний стан проблеми фібриляції передсердь у світі та Україні. Фібриляція передсердь та асоційовані стани

ФП – найбільш поширене порушення серцевого ритму (1-2% у популяції), асоційоване зі значною коморбідною обтяженістю і значущими ускладненнями. Останні результати аналізу епідеміологічних трендів дозволяють прогнозувати подвоєння поширеності ФП у наступні 40-50 років у міру старіння населення. До 2030 р. в країнах Європейського Союзу очікується 14-17 млн. пацієнтів з ФП, а щороку буде реєструватись 120000-215000 нових випадків цієї аритмії за рік. У зв'язку зі старінням населення, в 2050 р. у США очікується 6-12 млн. осіб з ФП та 17,9 млн. − до 2060 р. в Європі. ФП зустрічається в 1,5 рази частіше серед чоловіків, ніж у жінок [1-10, 15, 20, 21, 26, 52-60].

Згідно з результатами популяційного дослідження, проведеного в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», встановлено, що за даними ЕКГ, виконаної у рамках скринінгу, поширеність ФП/тріпотіння передсердь (ТП) у міського населення складає 1,2% [61]. Аналіз популяційних тенденцій показав, що за останній час ФП стає більш поширеною, особливо серед чоловіків [61-65].

Високий ступінь рецидивування ФП значно збільшує витрати на охорону здоров'я. Так, у США у 2010 р. було підраховано, що загальна сума додаткових витрат на одного пацієнта з ФП склала 8700 $ або 26 млн. $ для всіх пацієнтів з ФП [20].

ФП асоціюється з підвищенням ризику смерті, інсульту (як ішемічного, так і геморагічного), інших кардіоемболічних подій, СН і госпіталізацій, зниженням якості життя (ЯЖ), погіршанням фізичної працездатності, дисфункцією ЛШ, когнітивними порушеннями, геморагічними ускладненнями (на тлі антикоагулятної

терапії) тощо [6, 14, 66-68].

ФП – порушення ритму серця, пов’язане з небезпекою двох основних ускладнень: системних тромбоемболій, а також тахікардіоміопатії [13]. Щорічний ризик розвитку ішемічного або геморагічного інсульту становить 2% (Франція – 1,3%, США – 1,7%, Швеція – 4,5% серед пацієнтів без антикоагулянтної терапії, і 2,5% − в осіб, які приймають антикоагулянти [АК]) [6]. Залежно від наявності ФР, ймовірність виникнення інсульту у пацієнтів з ФП коливається від 1 до 15% на рік [69]. Відомо, що жінки мають вищий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень при ФП [62, 70, 71]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, при проведенні магнітної резонансної томографії (МРТ) у 7-28% в загальній популяції, а також у 25-40% осіб старше 80 років виявляють ознаки «німих» інсультів [72]. Щодо пацієнтів з ФП, частота виявлення «німих» інсультів на МРТ становить 32-75%, а у 10-20% осіб без попереднього анамнезу виявляють церебральні мікрокрововиливи [73-75].

Пароксизмальна форма ФП, як одна з причин інсульту, відзначається у 20% пацієнтів з кардіоемболічним інсультом, а постійна форма – у 10% [76]. За даними інших авторів, ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень однаково високий при всіх формах ФП [77-81].

Установлено, що ФП є незалежним предиктором смерті [82, 83]. Смертність серед пацієнтів з ФП приблизно в 2 рази вища, ніж у пацієнтів з синусовим ритмом (СР), і взаємопов’язана зі ступенем тяжкості основного захворювання серця [85-86]. У Women’s Health Study [87] було показано, що персистентна і постійна ФП (але не пароксизмальна) пов’язані зі смертністю. Згідно з даними Loire Valley AF Project [88], зі смертністю була асоційована лише постійна форма ФП.

За даними ряду досліджень, у кожного третього-п’ятого пацієнта з ФП спостерігався безсимптомний перебіг, а в одному з досліджень було виявлено, що серед пацієнтів з пароксизмальною формою ФП більше 50% всіх епізодів аритмії виявилися безсимптомними [89-93]. Безсимптомний перебіг ФП зустрічається у 43% пацієнтів на ішемічний інсульт [94]. У клінічній практиці описані випадки, коли ФП дебютує у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

При цьому важливо відмітити, що безсимптомні епізоди ФП можуть спостерігатися при будь-якій її формі [95].

Найбільш частими захворюваннями або станами, асоційованими з ФП, є наступні: вік, АГ, клінічно виражена СН, первинні кардіоміопатії (КМП), природжені і набуті вади серця (у т.ч. клапанні), ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), надлишкова маса тіла (НМТ), ожиріння і метаболічний синдром, ЦД, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хронічна хвороба нирок (ХХН), синдром обструктивного нічного апное та надмірна фізична активність [23, 96-111].

Згідно з результатами епідеміологічного дослідження S. Naderi et al. [112], проведеного в різних регіонах США (n = 192 846), ожиріння і вживання алкоголю частіше асоціювались з більш молодим віком пацієнтів з ФП, у той час як ХХН частіше зустрічалася серед осіб старших вікових груп. При цьому дослідники зауважили, що ФП, яка зустрічається у відносно молодих пацієнтів, частіше має генетичну схильність.

Серед ФР ФП одну з центральних ролей відіграє АГ, патогенез якої «перетинається» з патогенезом ФП, щонайменше, у двох «точках» − вегетативна дисфункція, а також ремоделювання ЛП, зумовлене порушенням діастолічної функції ЛШ [14]. Унаслідок широкого поширення в популяції, роль АГ доведена в більшій кількості випадків ФП, ніж для будь-якого іншого ФР. Так, у Manitoba Follow-Up Study [113] поширеність АГ становила 53%, і ризик ФП був у 1,42 разу вище у гіпертензивних пацієнтів, порівняно з групою осіб з нормальним артеріальним тиском (АТ) [104]. Особливо тісний зв’язок виявлено між загальною смертністю і концентричною гіпертрофією (КГ) ЛШ [114, 115]. Проте, незважаючи на провідне значення АГ як широко поширеного і модифікованого ФР ФП, її ґенез та предиктори потребують подальшого вивчення [19, 116-118].

Відомо, що такі чинники, як: субклінічний атеросклероз, кальцифікація МК, вегетативна дисфункція [119, 120], підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) в межах нормотензивного рівня (особливо в осіб жіночої статі) [121], ожиріння [122], наявність перикардіального жиру [123, 124], безсимптомна

діастолічна дисфункція ЛШ [96, 125, 126], − можуть сприяти виникненню ФП в умовно «здорових» осіб. Вважається, що пацієнти з ФП частіше мають значуще атеросклеротичне ураження коронарних артерій, аніж особи з СР [127]. Таким чином, особи з раннім дебютом ФП можуть мати недіагностовані ССЗ [25, 128].

В останні роки з'являється все більше результатів досліджень, в яких активно вивчалась роль ремоделювання і фіброзу міокарда в ініціюванні та персистенції ФП. Під ремоделюванням розуміють комплекс молекулярних, метаболічних і ультраструктурних змін КМЦ і позаклітинного матриксу, що зумовлюють порушення електрофізіологічних властивостей та асоціюються з патологічними електрофізіологічними й електрокардіографічними феноменами, які супроводжують структурні зміни міокарда [14, 129]. Ремоделювання передсердь − важлива складова патофізіології ФП, яка має три основних компоненти: структурний, електричний та механічний [14, 41, 130-133].

Як відомо, фіброз є відмітною рисою аритмогенного структурного ремоделювання. Фіброз міокарда є результатом накопичення фрагментів фібрилярного колагену, що, найчастіше, відбувається внаслідок процесу репаративного заміщення дегенеративної міокардіальної паренхіми з супутнім реактивним фіброзом. Прогресування інтестиційного фіброзу змінює структуру зчеплення передсердних КМЦ, порушуючи їхню взаємодію. Це призводить до перетворення однорідної активності передсердь на неоднорідну, непослідовну і фрагментовану, що створює передумови для виникнення ФП. Вважається, що при ФП процеси ремоделювання прогресують, оскільки фіброз міокарда сприяє персистенції аритмії і, зрештою, трансформації її у постійну форму. Таким чином, ремоделювання передсердь у пацієнтів з ФП зумовлене як супутніми захворюваннями, так і, власне, самою ФП [14, 45, 134-138].

M. Tadic et al. [116] вказують на те, що у пацієнтів з ФП і супутньою АГ відзначається значне збільшення кількості ензимів, специфічних для ремоделювання екстрацелюлярного матриксу КМЦ. Так, активність матриксних металопротеїназ (ММП) була вищою, у той час як рівень їхніх тканинних інгібіторів, – навпаки, – знижувався, що сприяло прогресуванню кардіального

фіброзу. Згідно з даними дослідження DECAAF [124], АГ виявилась єдиним чинником, який статистично значуще асоціювався зі ступенем фіброзу міокарда. Мультиваріантний аналіз з включенням різноманітних показників (вік, стать, АГ, СН, ЦД, вади серця, об'єм ЛП, тип ФП, тип процедури радіочастотної катетерної абляції [РЧА]) показав, що предикторами рецидиву ФП після РЧА були лише дані про ураження МК в анамнезі, а також початкова вираженість фіброзу міокарда. При цьому було встановлено, що збільшення ступеня фіброзу на 1% підвищує ризик розвитку рецидиву ФП після РЧА на 6% (відношення ризиків (HR) 1,06 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,03-1,08; p<0,001).

Перспективним напрямом досліджень у сфері більш «нових» патогенетичних чинників ФП є вивчення генетичної «архітектури» цієї аритмії. Виявлення генетичних маркерів, розшифрування функціональних послідовностей генетичних змін, пов'язаних з ФП у популяції, та епігенетичний аналіз сприяють відкриттю нових шляхів для стратифікації ризику, профілактики ФП, прогнозу, а також індивідуалізованих підходів до її лікування [14, 25, 29-35, 50].

## 1.2. «Ізольована/ідіопатична» фібриляція передсердь: неоднозначність поняття і «плацдарм» для впливу генетичних чинників

Уперше про можливість виникнення пароксизмів ФП у людей, які не мають жодних захворювань серця, крім самої тахіаритмії, повідомили E. Phillips та S. Levin у 1949 році [141]. П'ятьма роками пізніше (у 1954 р.), W. Ewans та P. Swann рекомендували називати таку форму передсердної тахіаритмії «lone auricular fibrillation», тобто «ізольованою» ФП [142-144]. Згідно з даними літератури, «ізольована» ФП частіше зустрічається у чоловіків (співвідношення чоловіки/жінки = 3-4/1) [145]. Пізніше, E. Davidson et al. (1989) рекомендували застосовувати цей термін лише у тих пацієнтів, які зберегли нормальні розміри ЛП (ПЗР <4,0 см) [146].

Поняття «ідіопатична» та «ізольована» ФП не є цілком ідентичними: хоча обидві форми виникають у людей без інших захворювань серця, для «ізольованої»

ФП характерна відсутність збільшення розмірів ЛП, а також відсутність діастолічної дисфункції ЛШ [74, 147]. Так, у популяційних дослідженнях ФП реєструвалася у 12% випадків серед пацієнтів без анамнезу ССЗ. Разом з тим, за деякими даними, частка «ізольованої» ФП може навіть перевищувати 30% [102, 129, 148-152]. У дослідженні Euro Heart Survey поширеність «ідіопатичної» ФП склала 10%, при цьому серед пацієнтів з уперше діагностованою ФП вона реєструвалася у 14% випадків, пароксизмальною її формою – 15%, персистентною – 10%, а серед пацієнтів з постійною формою ФП – 4% [14]. Однак, виходячи з відкриття більш нових механізмів ФП, частота істинної «ізольованої/ідіопатичної» її форми істотно нижче, ніж раніше вважалося. У ряді випадків відокремлення цієї форми є механістичним у зв’язку з неможливістю, в силу різних причин, встановити провідний механізм ФП у конкретного пацієнта, що нерідко спостерігається в умовах реальної клінічної практики [153, 154].

W. Evans et al. [142] у 1954 р. відзначали, що «ізольована» ФП є доброякісною аритмією і не впливає на тривалість життя. A. Jahangir et al. [155] вказували на те, що лише вік є незалежним чинником розвитку тромбоемболічних ускладнень при ФП. Натомість, у 2013 році B. Weijs et al. [128] опублікували результати 5-річного спостереження (66±11 міс.) із залученням 45 пацієнтів, в яких первинно діагностували «ідіопатичну» ФП. Автори засвідчили, що серед таких «умовно здорових» осіб ССЗ виникали статистично значуще частіше, у більш молодому віці, і мали тяжчий перебіг, порівняно з такими же «умовно здоровими» особами, які, однак, мали СР [25, 128]. Поряд з цим, ще раніше D. Katritsis et al. [156] також виявили, що у більшості пацієнтів з ФП упродовж 5 років після її виявлення встановлюється АГ. Таким чином, «доброякісність» «ідіопатичної» ФП є вельми відносною.

У цілому, ризик тромбоемболічних ускаднень у пацієнтів, фенотипово наближених до «ізольованої» ФП, є низьким, однак, при цьому слід ураховувати його кореляції з іншими чинниками, зокрема віком, розміром лівого передсердя (ЛП), хронізацією аритмії тощо [106, 157-159]. Саме тому, у більш молодих людей з «ізольованою» ФП, зважаючи на збільшення імовірності інсульту з віком, або при

приєднанні інших станів (у т.ч. АГ), необхідно періодично проводити перегляд наявності ФР тромбоемболічних ускладнень. Ризик інсульту, рівно як й «ізольованість» ФП, мають характер своєрідного «континууму», тобто змінюються з часом, за ходом власне серцево-судинного континууму, у зв'язку з чим поділ пацієнтів з ФП на категорії «низького», «середнього» або «високого» тромбоемболічного ризику є досить умовним [160]. Отже, на практиці, поряд з належним пошуком пацієнтів групи «високого» ризику, необхідно також сконцентрувати увагу і на ідентифікації осіб з «істинно низьким» ризиком тромбоемболічних ускладнень (на конкретному життєвому етапі), яким антитромботична терапія на даний момент не потрібна, однак, раннє виявлення таких пацієнтів дасть можливість ефективніше здійснювати профілактичні заходи Щоб досягнути цієї мети, необхідно враховувати якомога більше ФР у рамках будь-якої комплексної стратифікації ризику інсульту [68, 161].

У 2016 році було опубліковано Консенсус щодо практичного застосування оральних АК для попередження тромбоемболічних ускладнень в окремих категорій пацієнтів з неклапанною ФП [162, 163], в якому окремим підрозділом розглядається антикоагулянтна терапія у пацієнтів з одним додатковим ФР інсульту (бал «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc у чоловіків або «2» − у жінок). Автори зазначають, що щорічний ризик розвитку інсульту у цієї когорти пацієнтів, в середньому, становить 0,5-3,0% на рік. При цьому різноманітні одиничні ФР інсульту, які трапляються у пацієнта ізольовано і зумовлюють бал «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc у чоловіків або «2» − у жінок, не асоціюються з рівнозначним ризиком інсульту: найбільш тісно з ризиком тромбоемболічних ускладнень асоційовані АГ та вік 65-74 роки, за якими слідує ЦД. Особи жіночої статі з ризиком за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc «1» бал (або «0» балів для чоловіків) знаходяться у зоні «низького» ризику, тому антитромботична терапія їм не рекомендована. Згідно з цими рекомендаціями, антикоагулянтна терапія повинна бути розглянута у пацієнтів з одним або більше додатковим ФР (наприклад, у чоловіків з балом «≥1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а у жінок – «≥2» балів) [162].

В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з

ведення пацієнтів з ФП 2016 року зазначається, що історичний термін «ізольована ФП», ймовірно, вводить в оману, тому його застосування рекомендовано уникати [21]. Однак, слід ураховувати, що, з клінічної точки зору, пацієнти з фенотипом «ізольованої/ідіопатичної» ФП (або максимально наближені до такого фенотипу) є гетерогенною когортою осіб з варіабельним профілем ризику, у т.ч. субклінічними ФР ССЗ. Поряд з цим, вважається, що серед цієї категорії осіб суттєво зростає значущість генетичних чинників у виникненні і прогресуванні ФП [153, 164, 165].

### 1.3. Генетичний поліморфізм і фібриляція передсердь: роль системи конексинів

Відомо, що генетична варіабельність, обмежена одним видом, отримала назву генетичного поліморфізму (ГП). В основі ГП лежать виражені популяційні, етнічні та, головне, − індивідуальні відмінності геномів, − як в їх змістовній частині (екзони), так і некодуючих послідовностях (міжгенні проміжки, інтрони та ін.). ГП може бути якісним, коли відбуваються заміни нуклеотидів, або кількісним, коли у хромосомах варіюють кількість і розподіл повторюваних послідовностей дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК) різної протяжності. Обидва види ГП зустрічаються як у білок-кодуючих, так і позагенних послідовностях молекул ДНК. Якісний ГП представлений переважно однонуклеотидними замінами (ОНП) [166]. ОНП є досить чисельними і зустрічаються через кожні 250-400 пар основ. Їхня загальна кількість у геномі оцінюється в 10-13 млн. Передбачається, що близько половини всіх ОНП припадає на експресуючу частину генома, який має виражену етнічну і популяційну специфіку [167, 168].

Поліморфізм, який стосується смислової частини генів, нерідко призводить до заміни амінокислот і появи білків з новими функціональними властивостями. Істотний вплив на експресійну активність генів можуть надавати заміни або повтори нуклеотидів в регуляторних (промоторних) областях генів. Точну локалізацію певного ОНП на геномній карті можна встановити шляхом ампліфікації фрагмента ДНК, що містить сайт ОНП, за допомогою ПЛР, з

подальшою обробкою ампліфікату спеціальними рестрикційними ферментами – ендонуклеазами [167].

Зазвичай, ГП не порушують експресії генів, але призводять до появи білків з дещо зміненими фізичними і хімічними властивостями. Важливо відзначити, що, принаймні, деякі ГП, особливо розташовані в екзонах або в регуляторних послідовностях (промотори, енхансери та ін.), аж ніяк не є функціонально нейтральними, і можуть несприятливо позначатися на функціях білкових продуктів відповідних поліморфних варіантів гена. У типовому випадку внутрішньогенні ОНП можуть призводити до зміни генетичного коду і, як наслідок цього, − заміни в поліпептидному ланцюжку однієї амінокислоти. Зазвичай, новий білковий продукт такого гена виконує свої функції гірше початкової форми (алеля «дикого» типу), що на тлі мінливих зовнішніх умов може сприяти розвитку різних захворювань.

Важливо підкреслити, що патерн (спектр) і частота виявлення різних мутацій та ОНП мають виражену популяційну специфічність. Це означає, що мутації чи ОНП, характерні для населення одного регіону або етносу, істотно відрізняються від таких в інших географічних ареалах або інших етнічних групах. ОНП, на відміну від мутацій, як правило, зустрічаються частіше, і можуть бути наявними у значній частині популяції – більше 1%. Виявлення індивідів, що належать до груп високого ризику за мультифакторіальною патологією на доклінічних етапах захворювань, та їхня первинна профілактика, − є основними завданнями превентивної медицини. У разі мультифакторіальної патології успадковуються тільки функціонально ослаблені алелі, несприятливі поєднання яких можуть провокувати розвиток того чи іншого хронічного захворювання, або визначати підвищену чутливість людини до дії різних чинників зовнішнього середовища. Аналіз патернів алельного поліморфізму генів поширених мультифакторіальних хвороб лежить в основі предиктивної медицини [167].

Генна мережа – це група генів, що функціонують в координації, і забезпечують формування фенотипових ознак організму (молекулярних, біохімічних, фізіологічних). Завдяки ГП кожна людина володіє унікальними особливостями, зокрема біохімічного профілю (подібно до унікального

дерматогліфічного «портрету» [«finger-print»]) та адаптаційними можливостями в умовах дії чинників зовнішнього середовища. Відомо, що ОНП в смислових частинах гена часто впливають на такі характеристики, як: зміна третинної структури білка, стабільність його зв'язування з субстратом і проміжними метаболітами, посттрансляційна модифікація, алостеричне регулювання, температурний оптимум активності тощо. При цьому функціональний спектр таких білків може суттєво варіювати – від практично нейтрального ефекту ГП до повного порушення функції відповідного білкового продукту [167-170].

Дослідження щодо вивчення молекулярно-генетичних основ ССЗ, зокрема ІХС, КМП, АГ, у світі почали проводити ще у 90-х рр. XX ст. Згідно з сучасними уявленнями, виділяють кілька груп генів-«кандидатів», які беруть участь у регуляції метаболізму ліпідів, АТ, системи гемостазу (коагуляції і фібринолізу), проліферації клітин, функціонування системи молекулярних месенджерів (сигнальних білків) та іонних каналів, метаболізму гомоцистеїну, структурно-функціонального стану міокарда тощо, − і, відповідно, можуть відігравати потенційну роль у виникненні та прогресуванні ССЗ [167, 171-175].

На сьогоднішній день нагромаджений досить значний масив даних щодо спадкових аспектів ФП. Так, уперше сімейна форма ФП була описана L. Wolff у 1943 році [176]. Через більше ніж півстоліття, у 1997 році R. Brugada ідентифікував перший локус сімейної ФП у хромосомі 10q22-24 у трьох іспанських сім'ях. У 2003 році була вперше ідентифікована мутація у гені KCNQ1 (потенціал-залежних калієвих каналів) [29]. 2008 рік відзначився описом ФП, пов'язаної з генетичними порушеннями в неіонних каналах, – мутацією в гені, що кодує попередник натрійуретичного пептиду типу А [176, 177].

Відомо, що ФП може бути сімейною, а також зустрічатися при КМП, синдромі Brugada, природжених каналопатіях. Проте, при вторинній ФП також не виключається спадковий компонент, оскільки у різних пацієнтів при однаковій тяжкості первинного захворювання ФП виникає далеко не завжди [31-33]. У численних роботах підкреслюється, що ФП, − особливо та, що розвивається у молодому віці, − може бути частково пов'язана зі спадковою схильністю [14, 178,

179].

N. Øyen et al. [180] показали що, наявність сімейного анамнезу ФП, особливо «ізольованої», асоційоване з істотним ризиком її виникнення. Окрім того, були виявлені такі найбільш значущі ФР, як вік дебюту ФП у членів родини, а також кількість родичів з ФП, особливо першої лінії.

Ймовірно, генетичні детермінанти можуть підвищувати схильність до ФП в окремих категорій осіб, в яких вже ідентифіковані інші ФР (спадкові та набуті) цієї аритмії. Тобто, ФП може виникати також під впливом негенетичних чинників [181].

Значущим «поштовхом» у вивченні генетичних аспектів ФП стали результати повногеномних досліджень (Genome-Wide Association Study [GWAS]), перше з яких у сфері ФП провели у 2007 році [182]. Дослідниками була встановлена асоціація ФП з ОНП rs2200733, який розташований на хромосомі 4q25 поблизу гена, що кодує чинник транскрипції PITX2. Цей напрям набув стрімкого розвитку, і у подальших GWAS продовжували виявляти нові локуси, асоційовані з ФП [30, 183-191].

У цілому, на даний час ідентифіковані, і продовжують досліджуватись численні ОНП, − рідкісні (за допомогою «linkage»-аналізу, асоціативних досліджень генів-«кандидатів») та поширені (у рамках GWAS), − асоційовані з ризиком як самої ФП, так і її ускладнень, і розташовані у безпосередній близькості до генів, що кодують структурні і функціональні білки, чинники транскрипції, білки іонних каналів тощо [30-35, 174, 175, 191-202]. Окрім того, на теперішній час запропоновано кілька варіантів класифікації ФП з урахуванням її спадкового компоненту [203, 204].

Згідно з рекомедаціями AHA/ACC/HRS (2014) [20], визначення комбінації ОНП, асоційованих з ФП, може допомогти у виділенні групи ризику виникнення цієї аритмії. Однак, роль цих генетичних чинників у стратифікації ризику, оцінюванні прогресування захворювання, а також визначення клінічних результатів вивчена недостатньо. Відзначається, що здійснення рутинного генетичного тестування ФП на сьогоднішній день не рекомендоване [20]. Так, згідно з даними,

опублікованими в результаті анкетування на базі 32 електрофізіологічних центрів, асоційованих з EHRA (European Heart Rhythm Association), у більшості установ (19 (59%) центрів) не проводять рутинне генетичне тестування у пацієнтів з «ізольованою» ФП, у 10 (31%) − здійснюють його за наявності обтяженого за ФП сімейного анамнезу; а 3 (9%) центри не мають генетичних лабораторій для проведення подібних досліджень [143].

Однак, зважаючи на результати проведених в останні роки досліджень, а також упровадження новітніх технологій секвенування геному (коли цілий геном може бути секвенований упродовж кількох днів), генетичне тестування може бути перспективним у контексті удосконалення персоніфікованого ведення пацієнтів з ФП, зокрема шляхом прогнозування її клінічного перебігу та ефективності лікування [174, 175].

Згідно з результатами пошуку у базі даних GeneCards, на сьогоднішній день відомі численні генетичні варіанти, асоційовані з ФП (https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=atrial%20fibrillation). Серед них у числі «лідерів» – ген *GJA5*, що кодує Cx40 [36-43, 205-217].

Конексини розглядають як одні з ключових молекулярних субстратів міжклітинного проведення імпульсів, що беруть участь у формуванні спеціалізованих мембранних структур, які забезпечують прямий зв’язок між клітинами. Конексини – нестабільні білки, які існують кілька годин і присутні практично в усіх клітинах організму. У цілому, у людини відомо більше 20 різновидів конексинів. У тканинах серця ссавців експресуються кілька типів конексинів: Cx30.2/31.9, Cx37, Cx40, Cx43, Cx45 і Cx46). Зокрема, Cx37, який кодується геном GJA4, ідентифікований у лейоміоцитах стінок легеневих вен, а також ендотелії, моноцитах/макрофагах і тромбоцитах. Cx40 (кодується геном *GJA5*) представлений, в основному, у КМЦ передсердь і провідній системі шлуночків, поряд з ендотеліоцитами і лейоміоцитами стінок вінцевих артерій. Cx43 також виявлений у КМЦ передсердь, провідній системі і міокарді шлуночків, − саме в останньому компартменті він є основним представником сімейства конексинів. У свою чергу, Cx45 локалізується, головним чином, у синусовому

вузлі, AV-вузлі та провідній системі шлуночків, і рівень його експресії у міокарді передсердь й шлуночків є набагато нижчим порівняно з іншими конексинами. У клітинах системи Гіса-Пуркін'є людини найбільшу роль відводять саме Cx40, який забезпечує високу швидкість проведення імпульсу до КМЦ [36-43, 205-217].

Деякі конексини можуть заміщувати інші у випадку мутацій. Однак, заміщені конексини нездатні формувати гетеротипові канали, що порушує взаємодію клітин зі своїми сусідами. Або, навпаки, виникають сполучення між типами клітинами, що, зазвичай, є сегрегованими. Нарешті, пропускна здатність заново створених каналів суттєво відрізняється від належного її рівня [209, 218]. Відомо, що Cx40 і Cx43, які обидва експресується в передсердях, часто ко-локалізуються у щілинних з'єднаннях між передсердними КМЦ [40, 219, 220].

Конексини – великі інтегральні мембранні білки (25-28 кДа), які мають подібну топологічну структуру, і складаються з чотирьох трансмембранних доменів (M1-M4), двох позаклітинних доменів (E1 і E2) та однієї цитоплазматичної петлі (CL), при цьому N- (NT) і C-кінці (CT) містяться в цитоплазмі. Олігомеризація шести білкових конексинових субодиниць, які кодуються мультигенним сімейством, навколо гідрофільної пори, що пронизує мембрану, призводить до утворення регульованого каналу – конексона. Два напівканали (конексони) сусідніх клітин, розташовані один проти одного, з'єднуються й утворюють, таким чином, безперервний міжклітинний канал. При цьому конексони можуть бути гомомерними, тобто містити конексин одного типу, і гетеромерними – якщо складаються з різних конексинів. Кожна клітина може синтезувати конексони різних типів і, тим самим, утворювати гомотипові або гетеротипові (гомо- чи гетеромерні) міжклітинні канали, які утворюють кластери в певних спеціалізованих областях мембран. Наприклад, об'єднання шести конексинів двох типів може утворювати 14 варіантів конексонів, з яких може формуватися від 142 до 196 різних варіантів каналів. Фактично, конексони є кодом, який базується на розмірах та іонній вибірковості. Конексони опосередковують швидке і координоване поширення потенціалу дії міокардом, беручи участь у перенесенні іонів і молекул масою <1 кДа, − забезпечуючи, таким чином, електричне спряження КМЦ [39, 217,

221, 222].

З конексинами здатні взаємодіяти різноманітні білки: наприклад, кінази фосфорилюють конексини і змінюють їхні властивості, що може регулювати роботу конексону. Так, Cx43 взаємодіють з такими білками, як: V-, c-Src-, C-, MAP-, Cdc2-, A-кінази, казеїн-кіназа-1, ZO-1, ZO-2, β-катенін, дребрін, α-, β-тубулін, кавеолін-1, NOV і CIP85. Білок дребрін взаємодіє з конексинами і мікрофіламентами, що вказує на взаємозв'язок каналів та організацію цитоскелета клітини. З конексонами також взаємодіє і тубулін, що може сприяти транспорту різних речовин уздовж мікротрубочок безпосередньо до каналу [223]. На функціонування конексонів впливають такі чинники, як: струм, pH, напруга мембрани, іони $Ca^{2+}$ тощо. Порушення міжклітинних комунікацій викликає «глухоту» клітин до регулюючих сигналів. Як показали дослідження Z. Yu et al. [130], ремоделювання щілинних контактів індукують такі чинники, як ішемія-реперфузія, гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), гіперхолестеролемія і ЦД.

Згідно з сучасними уявленнями, як мутації, так й ОНП можуть відігравати роль у виникненні ФП [174, 175, 224, 225]. На сьогоднішній день проведені численні дослідження, які підкреслюють важливу роль порушень системи конексинів, зокрема Cx40, в аритмогенезі, у т.ч. при ФП [37, 130, 215, 226-228].

У більш ранніх дослідженнях повідомляли, що у мишей, дефіцитних щодо Cx40, сповільнюється поширення потенціалу дії [229, 230], і вони є більш схильними до індукованих пересердних аритмій [229, 231]. У подальших роботах продемонстрували збільшення швидкості проведення імпульсу та зниження гетерогенності провідності у мишей, нокаутованих за Cx40, а також у клітинах, вилучених у таких тварин [232-234]. У ряді досліджень у пацієнтів з ФП, а також членів їхніх родин, були виявлені соматичні і гермінальні мутації гена Cx40 (*GJA5*) [226-228, 235-237].

Згідно з результатами одного з нещодавно проведених досліджень, у чотирьох з 310 неспоріднених пацієнтів з ФП, а також неуражених членів їхніх сімей, були виявлені чотири нові гетерозиготні гермінальні мутації гена *GJA5*: K107R, L223M, Q236H та I257L [235]. У свою чергу, в одному з останніх

досліджень M. Noureldin et al. [217] вивчали вплив зазначених чотирьох мутацій на клітинну локалізацію та функціонування Cx40 у конексин-дефіцитних клітинах мишачої нейробластоми (N2A) та карциноми шийки матки людини (HeLa). Автори виявили, що в парах клітин, які експресували мутацію Cx40 Q236H, відбувається порушення функціонування щілинних з'єднань у вигляді суттєвого зниження провідності ($G_j$), порівняно з Cx40 «дикого» типу. Подібним чином, ко-експресія Cx40 Q236H та Cx43 призводила до значущого пригнічення $G_j$. У цілому, виявлені порушення можуть підвищувати схильність носіїв Cx40 Q236H до виникнення ФП [217].

Як показують результати ряду досліджень, соматичні мутації *GJA5* підвищують схильність до виникнення «ідіопатичної» ФП шляхом порушення олігомеризації Cx40 з формуванням щілинних контактів, рівно як і власне електричного спряження. Зокрема, одна з мутацій Cx40 (A96S) виявилась асоційованою зі швидкістю проведення імпульсу передсердями, а також стійкими епізодами індукованої ФП у мишей і щурів [36, 38, 221, 226, 235-238].

Так, на сьогоднішній день проведено цілий ряд досліджень, які стосуються вивчення асоціації алельного поліморфізму генів конексинів, у т.ч. Cx40, з ФП та її патофізіологічними механізмами [36, 38, 43, 207, 239-244].

Ген *GJA5* містить два альтернативних перших екзони (1A та 1B), а також єдиний другий екзон. Екзони 1A та 1B мають відповідні промотори (A і B), і кодують одну й ту саму ізоформу Cx40. Диференційоване використання екзонів 1A та 1B призводить до продукування, відповідно, альтернативних транскриптів (trA і trB). Сайт старту транскрипції екзону 1A фланкований ОНП rs35594137 (−44G → A) та rs11552588 (+71A → G). Поряд з цим, у регуляторному TATA-боксі промотора B локалізований ОНП rs10465885 (−26T → C) [36, 38, 40, 241, 245-247].

У дослідженні R. Wirka et al. [36] була встановлена асоціація ОНП rs10465885 гена Cx40 з ФП, що також було підтверджено і за результатами мета-аналізу, який включив дві додаткові когорти пацієнтів з раннім дебютом «ізольованої» ФП. Подібний результат був також продемонстрований у дослідженні I. Christophersen et al. [38], де виявили, що пацієнти з раннім дебютом «ізольованої» ФП частіше

були носіями алеля A (rs10465885), порівняно з контрольними особами.

Поряд з цим, у дослідженні M. Firouzi et al. [239] була виявлена асоціація ОНП rs35594137 гена Cx40 (−44G → A) зі зниженням активності промотора A in vitro, уразливістю передсердь та «ідіопатичною» ФП (зокрема її раннім дебютом).

У дослідженні R. Hauer et al. [240] було висунуто гіпотезу про те, що ОНП гена Cx40 (−44G → A) та (+71A → G) асоційовані з передсердним електрофізіологічним субстратом, який лежить в основі механізму «re-entry», відповідального за ініціювання ФП. Механізм «re-entry», який провокується просторовою дисперсією рефрактерності, вивчали за допомогою коефіцієнту дисперсії. Коефіцієнт дисперсії у пацієнтів з ФП був вищим за такий в осіб без ФП: 5,96±0,70 проти 1,59±0,18, відповідно (p<0,001), − а також вищим у носіїв генотипу (−44AA), порівняно з (−44GG): 6,37±1,21 проти 2,38±0,39, відповідно (p=0,018). Отримані результати свідчать про зв’язок поліморфізму (−44AA) гена Cx40 з субстратом для механізму «re-entry» при ФП.

Окрім того, згідно з результатами дослідження J. Juang et al. [241] із залученням популяції Тайваню, частота виявлення гаплотипу (−44A +71G) гена Cx40 серед пацієнтів з ФП в анамнезі була значуще вищою за таку в контрольній групі: 37,6% проти 28,4%, відповідно (p<0,006); відношення шансів (ВШ) = 1,51 (95% ДІ 1,13-2,04).

Y. Feng et al. [244] провели дослідження із залученням 122 пацієнтів з ФП, і виявили асоціацію ОНП rs35594137 гена Cx40 з ФП у популяції уйгурів Китаю. Окрім того, авторами також був зроблений висновок, що ОНП rs35594137 гена Cx40 може позиціонуватись як незалежний ФР розвитку ФП.

В одному з останніх досліджень S. Carballo et al. [43] виявили статистично значущу асоціацію «неструктурної» ФП з поліморфізмом C1019T Cx37. У той же час, статистично значущих відмінностей щодо розподілу варіантів rs10465885 гена Cx40 між групами пацієнтів з «неструктурною» ФП і контрольних осіб встановлено не було.

Серед перспективних напрямів фармакотерапії ФП, який на даний момент продовжує активно досліджуватись, є вивчення впливу нового класу молекул –

модифікаторів щілинних з'єднань – на експресію, розподіл і посттрансляційну модифікацію конексинів, а також потенційних шляхів трансляції отриманих результатів у клінічну практику [203, 248-254].

### 1.4. Генетичний поліморфізм та ефективність лікування фібриляції передсердь: результати проведених досліджень та перспективи подальшого наукового пошуку в аритмології

У рамках трансляції фундаментальних аспектів аритмології у клінічну практику, на сьогоднішній день вже виконані, а також продовжують проводитись різноманітні експериментальні та клінічні дослідження щодо вивчення зв'язку ГП з ефективністю різних стратегій лікування ФП.

Так, в експериментальному дослідженні F. Syeda et al. [255] було показано, що матриксна рибонуклеїнова кислота гена (мРНК) PITX2 модулює потенціал спокою передсердних КМЦ, тим самим впливаючи на фармакодинамічні властивості блокаторів натрієвих каналів, зокрема флекаїніду.

Метою іншого дослідження A. Nia et al. [256] було вивчити вплив різних генотипів $\beta_1$-адренорецепторів (АР) на антиаритмічні властивості флекаїніду у пацієнтів зі структурною хворобою серця та ФП. У 145 пацієнтів (87 з ФП) провели генотипування з метою визначити індивідуальний поліморфізм гена $\beta_1$-АР – Arg389Gly та Ser49Gly. Автори виявили, що генотип Arg389Arg асоціювався з найбільш високою частотою успішної медикаментозної кардіоверсії (МКВ), порівняно з генотипами Arg389Gly та Gly389Gly. ОНП Ser49Gly не впливав на частоту відновлення СР, у той час як констеляція генотипів Arg389Gly та Ser49Gly асоціювалась з найбільш низькою частотою відновлення СР. Окрім того, автори виявили, що частота шлуночкових скорочень (ЧШС) під час ФП у пацієнтів з генотипом Arg389Arg була статистично значуще вищою за таку при генотипах Arg389Gly і Gly389Gly. Констеляція генотипів Arg389Gly та Ser49Gly частіше траплялась серед пацієнтів з ФП порівняно з пацієнтами без цієї аритмії. Отримані результати дозволяють покращити розуміння потенційного впливу поліморфізму

гена $\beta_1$-АР на ефекти антиаритмічних препаратів (ААП), і можуть допомогти в ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення ФП, а також виявити осіб зі структурним ураженням міокарда, в яких є доцільним диференційований підхід до призначення антиаритмічної терапії (ААТ).

У дослідженні S. Dhein et al. [257] вивчали вплив метопрололу на Cx40 і Cx43 у тканині передсердь у пацієнтів з або без ФП. Зразки тканин ЛП у 160 пацієнтів з ФП або СР були вилучені під час кардіохірургічних втручань (протезування аортального клапана, протезування/пластика МК, коронарне шунтування [КШ]). Експресія як Cx43, так і Cx40 була значно збільшена у пацієнтів з ФП порівняно з наявністю СР. Окрім того, експресія Cx43 при ФП була значно вищою у пацієнтів, які отримували метопролол, тоді як лікування цим препаратом не вплинуло на експресію Cx40. При ФП спостерігали збільшення співвідношення латеральної/полярної експресії Cx43 і Cx40 внаслідок підсилення експресії цих білків на бокових поверхнях клітин і, відповідно, різке зниження – на клітинних полюсах. Лікування метопрололом суттєво протидіяло такому індукованому ФП збільшенню співвідношення латеральної/полярної експресії Cx43, але не Cx40. Функціональний фрагмент дослідження продемонстрував значне підсилення поперечної провідності у зразках ЛП пацієнтів з ФП, однак, вираженість цих змін була набагато меншою на тлі застосування метопрололу. Таким чином, автори дослідження продемонстрували посилення латеральної експресії обох конексинів при ФП, разом зі збільшенням швидкості поперечного проведення електричного імпульсу. Антагоністичний вплив метопрололу на ці зміни (а саме щодо Cx43) свідчать про принципову можливість модуляції ремоделювання щілинних контактів, що є підґрунтям для нових напрямів у сфері розробки препаратів з антиаритмічними властивостями. Оскільки обидва конексини беруть участь у процесах ремоделювання передсердь при ФП, перспективною є розробка препаратів, що впливають як на Cx43, так і на Cx40 [257, 258].

B. Parvez et al. [259] проаналізували вибірки 478 (досліджувана) і 198 (підтверджувальна) пацієнтів, проспективно включених до Vanredbilt AF Registry. Відповіддю на лікування вважали успішний контроль СР за умови того, що пацієнт

приймав ту саму ААТ упродовж, принаймні, 6 місяців. Оцінювали також рецидивування ФП через 3, 6 і 12 місяців. Згідно з отриманими результатами, ОНП rs10033464 у хромосомі 4q25 виявився незалежним предиктором ефективного контролю СР при ФП у пацієнтів-носіїв «дикого» алеля, порівняно з носіями мінорного («ризикового») алеля. Цікаво відзначити, що саме носії мінорного алеля краще відповідали на лікування ААП класу I, що може бути пов'язано із залученням натрієвих і калієвих каналів.

В іншому дослідженні Parvez B. et al. [260] до Vanredbilt AF Registry проспективно включили 543 пацієнти (63% чоловіків; середній вік [61,8±14] років) з ФП, в яких вивчали вплив двох поширених поліморфних варіантів гена $\beta_1$-АР (G389R і S49G) на ефективність стратегії контролю ЧШС (за допомогою атенололу, карведилолу, метопрололу, дилтіазему чи верапамілу). Автори продемонстрували, що поліморфізм Arg389Gly є предиктором сприятливої відповіді на стратегію контролю ЧШС у пацієнтів з ФП. Отримані результати є черговим кроком до розробки довготривалої стратегії ведення пацієнтів з ФП, базуючись на генотипі.

Окрім того, у теперішній час продовжується відкрите рандомізоване послідовне перехресне пілотне дослідження на базі University of Illinois у Чикаго (США), метою якого є встановлення впливу ризикових щодо ФП алелів у хромосомі 4q25 на наслідки застосування флекаїніду у порівнянні з соталолом [46, 261].

У контексті ефективності електричної кардіоверсії (електроімпульсної терапії) (ЕКВ/EIT) слід зазначити, що поліморфізм генів матриксної металопротеїнази (ММП) може впливати на структурне ремоделювання передсердь і ризик рецидивів ФП шляхом модифікації рівня експресії генів. Так, у дослідженні F. Lombardi et al. [262] був виявлений статистично значущий взаємозв'язок між поліморфізмом генів ММП-1 і -3 та рецидивами персистентної ФП після ЕКВ (EIT).

В іншому дослідженні Parvez B. et al. [263] включили 208 пацієнтів (середній вік 65±11 років; 77% чоловіків) з персистентною ФП, яким виконували ЕКВ (EIT). Рецидивування ФП визначали на етапах 3, 6 і 12 місяців динамічного

спостереження. Генотипували наступні ОНП: rs2200733 і rs10033464 (хромосома 4q25); rs7193343 (ген ZFHX3) та rs13376333 (ген KCNN3). Згідно з результатами мультиваріантного аналізу, будь-який з ОНП у хромосомі 4q25 виявився незалежним предиктором рецидиву ФП. Більше того, ОНП rs2200733 володів алельним «дозозалежним» впливом на ризик раннього рецидиву ФП. Отримані результати свідчать про те, що гомозиготні носії rs2200733 можуть позиціонуватись як представники групи високого ризику раннього рецидиву ФП після ЕКВ (EIT).

Зважаючи на обмежену ефективність і серйозні побічні ефекти ААП, катетерна абляція, зокрема радіочастотна (РЧА), може бути особливо ефективною у селективної групи пацієнтів [264-269].

Як відомо, ФП розвивається при складній взаємодії тригерів, субстрату та автономної нервової системи: тригери відповідальні за виникнення самої аритмії, субстрат – сприяє її підтримці, а автономна нервова система впливає як на тригери, так і на субстрат [14, 270, 271]. У цій складній системі патогенетичних механізмів ФП надзвичайно важливу роль відіграють міокардіальні «муфти», які проникають у ЛВ. На даний час встановлено, що міокардіальні волокна проникають з ЛП у ЛВ на 1-3 см, утворюючи так звані «муфти», товщина яких є найбільшою в проксимальних відділах (1-1,5 мм) і зменшується в дистальному напрямку. У численних дослідженнях показано, що у більшості пацієнтів (94%) фокуси аритмії розташовані в області гирла ЛВ, а у 6-10% ці осередки розташовані в області задньої стінки ЛП, вушка ЛП (ВЛП), у правому передсерді (в області гирла порожнистих вен, вени Маршала, коронарного синуса, у ділянці crista terminalis) [272].

Міокардіальні «муфти», що формуються в ембріогенезі навколо гирл ЛВ, є морфологічним субстратом ектопічної кардіостимуляції (фокальних розрядів), яка здатна ініціювати ФП. Дослідження ембріонального розвитку провідної системи серця свідчать про те, що ці специфічні аритмогенні ділянки всередині передсердь, яка правило, взаємопов’язані, оскільки походять з одних і тих же ділянок у «примітивному» серці. У ряді досліджень було показано, що міоцити «муфт» ЛВ

володіють спонтанною електричною активністю, тобто мають характерні риси пейсмейкерних клітин (подібно до синусового вузла). Причому, проксимальні ділянки ЛВ підтримують тригерну активність, а дистальні – механізм «micro re-entry». Цікаво відзначити, що електричне ремоделювання сприяє змінам в експресії конексинів як в міокарді передсердь, так і ЛВ [25, 272, 273].

На остаточне формування міокарда «муфт» ЛВ впливають специфічні молекулярні механізми (у т.ч. PITX2 і NKX2-5). Таким чином, такі особливості, як кількість «примітивних» пейсмейкерних клітин, що виживуть, а також їхня локалізація у передсердях, детерміновані вже на антенатальному етапі. Вкрай важливим є встановлення точної кількості і специфічної локалізації цих пейсмейкерних клітин у передсердях – у контексті зв’язку цих аспектів з дебютом ФП на подальших етапах життя [274].

Подібно до МКВ (AAT) та ЕКВ (EIT), на сьогоднішній день також проведено цілий ряд досліджень щодо взаємозв’язку ефективності катетерних методів лікування та ГП при ФП. Згідно з отриманими результатами, генетичні варіанти у хромосомі 4q25 [275-277], а також генах ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), CYP11B2 (альдостеронсинтази) [278], гемоксигенази-1 [279], рецептора інтерлейкіну-6 [280], ендотеліальної NO-синтази [281] і трансформуючого чинника росту-$\beta_1$ [282], − асоціювались з рецидивуванням аритмії після катетерної абляції.

Зокрема, у дослідженні M. Shoemaker et al. [276] були проаналізовані 378 випадків РЧА у пацієнтів з ФП, включених до Vanderbilt AF Registry (медіана віку становила 60 років; 71% чоловіків). Згідно з результатами мультиваріантного аналізу, «ризиковий» алель rs2200733 був предиктором укорочення часу до виникнення передсердних тахіаритмій на 24% порівняно з «диким» типом. При гетерозиготному гаплотипі спостерігали укорочення цього часового проміжку на 21%, а у пацієнтів-гомозигот за «ризиковим» алелем – на 39%. Окрім того, автори виявили, що ПЗР ЛП та «ризиковий» алель rs2200733 чинять незалежний вплив на ризик виникнення суправентрикулярних тахіаритмій.

Подібні результати були також отримані і у подальшому дослідженні M. Shoemaker et al. [277], що провели мета-аналіз даних 991 пацієнта, яким

виконали РЧА de novo упродовж періоду 2008-2012 рр. Серед досліджуваних генетичних локусів, найбільш тісно асоційованих з ФП (ОНП, розміщені у хромосомах 4q25 (rs2200733, rs10033464 біля PITX2), 1q21 (rs13376333 у гені KCNN3) і 16q22 [rs7193343 у гені ZFHX3]), rs2200733 виявився статистично значуще асоційованим з рецидивом передсердних артимій після РЧА. Майбутнім напрямом цієї роботи є визначення того, чи ОНП, як-от rs2200733, можна використати для поліпшення прогнозування рецидиву ФП додатково до існуючих клінічних моделей прогнозування.

Як відомо, клінічні наслідки катетерної абляції у пацієнтів з подібною серцево-судинною патологією та коморбідним тлом можуть суттєво відрізнятись, у зв’язку з чим постає питання про потенційний вплив генетичних чинників на ефективність зазначених процедур. У проспективному американському одноцентровому дослідженні DECAF були послідовно залучені 400 пацієнтів з ФП, яким була проведена катетерна абляція [283]. Автори виявили, що ряд ОНП асоціювались з ризиком наявності тригерів ФП поза ЛВ, а також фіброзоутворення у ЛП. Як відомо, тригери, локалізовані поза ЛВ, та фіброз ЛП здатні ініціювати ФП та нівелювати ефективність катетерних методів її лікування. Виявлені в цьому дослідженні дані поглиблюють розуміння індивідуальних особливостей клінічної презентації ФП, а також створюють передумови для подальших досліджень.

Незважаючи на швидкий прогрес у відкритті нових генетичних локусів, асоційованих з ФП, залишається невирішеними питання трансляції результатів GWAS у клінічну практику. Це пов’язано, зокрема з тим, що GWAS можуть виявити гени схильності до виникнення ФП, однак, не здатні дати відповідь, який специфічний механізм розвитку ФП має місце у кожного конкретного пацієнта.

Однією з причин недостатньої ефективності сучасних напрямів лікування ФП є існування певних обмежень у розумінні комплексної патофізіології цього порушення серцевого ритму. Поглиблення цих знань у довготривалій перспективі із залученням великих масивів пацієнтів, потенційно, може наблизити науковців і клініцистів до розробки пацієнт-орієнтованих, патогенетично обґрунтованих напрямів лікування. Науковий і практичний інтерес представляє вивчення впливу

тих і інших ОНП на розвиток предсердного фіброзу, збільшення ЛП, зменшення часу передсердної провідності, ремоделювання іонних каналів, розташування міокардіальних «муфт», а також їхній зв’язок з вегетативним статусом. Поряд з цим, науковий і практичний інтерес має застосування генетичних шкал для стратифікації ризику виникнення не лише самої ФП, а й асоційованих з нею ускладнень (зокрема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) та декомпенсації СН); виділення категорії осіб, в яких ФП може бути найбільш імовірною причиною криптогенних інсультів; оцінювання ефективності лікування ФП (ААТ, ЕКВ (EIT) та абляції); виокремлення категорій пацієнтів, в яких буде доцільним більш інтенсивне моніторування антикоагулянтної терапії тощо. У цілому, поглиблення вивчення генотип-фенотипових асоціацій може розширити горизонт для удосконалення індивідуалізованих підходів до ведення пацієнтів з ФП [8, 11, 31-34, 44-49, 51, 68, 139, 140, 174-176, 191, 199, 202, 204, 261, 284-303].

# РОЗДІЛ 2
# КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб (пацієнти з фібриляцією передсердь та особи групи контролю)

Для реалізації поставлених мети і завдань на базі відділу порушень ритму і провідності серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» проведене проспективне дослідженння, в якому були послідовно включені 186 пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу віком від 18 до 65 років, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ІХС, їхнього поєднання, міокардіофіброзу (МФ), а також метаболічної кардіоміопатії (МКМП), упродовж періоду з грудня 2011 р. до березня 2014 р.

Критеріями незалучення у дослідження були наступні: вік молодше 18 і старше 65 років [259, 260, 263, 276, 277]; природжені вади серця; набуті ураження клапанів серця запального чи дегенеративного ґенезу (помірний/тяжкий мітральний стеноз, тяжка недостатність МК, тяжкий аортальний стеноз, тяжка недостатність аортального клапана); наявність механічних/біологічних протезів клапанів серця; проведення пластики МК [18, 21, 304-309]; систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду (ФВ) <45%, згідно з рекомендаціями ЄТК 2012 року [310]); СН ІІБ-ІІІ стадії; КМП (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); пухлини серця; нестабільна стенокардія/документований гострий інфаркт міокарда (ІМ) упродовж останнього місяця; гострий міокардит; наявність додаткових провідних шляхів; ЦД типу 1; тяжкий, а також декомпенсований ЦД типу 2; ХОЗЛ ІІІ-IV стадії; ХХН стадій 4-5 (рШКФ <30 мл/хв./1,73 м$^2$) [311]; хронічні захворювання печінки у фазі декомпенсації; біохімічні ознаки значущого ураження печінки (наприклад, рівень загального білірубіну >2 величин верхньої межі референтного діапазону; активність аспартат- чи алананінамінотрансферази >3 величин верхньої межі

референтного діапазону); помірна чи виражена активність хронічного гепатиту; системні захворювання сполучної тканини; тиреотоксикоз; декоменсований гіпотиреоз; органічні психічні розлади; злоякісні новоутворення; вагітність; гематологічні захворювання, у т.ч. анемічний синдром середнього і тяжкого ступеня; клінічно виражена патологія опорно-рухового апарату, у т.ч. загострення хронічного подагричного артриту; вагітність; відсутність інформованої згоди, у т.ч. некомплаєнтність щодо лікування.

Дизайн дослідження зображений на рис. 2.1. Серед обстежених пацієнтів були 123 (66,1%) чоловіки и 63 (33,9%) жінки віком 25-65 років, в середньому [середнє арифметичне (М) ± стандартне відхилення (СВ)] (52±10) роки. Тринадцяти (7,0%) пацієнтам на момент включення в дослідження виповнилось 65 років, при цьому у десяти з них дебют ФП відбувся у віці до 65 років, а у трьох – безпосередньо у віці 65 років (у середньому, 61 (55-64) рік [n=13]). Індекс маси тіла (ІМТ) обстежених пацієнтів становив [медіана, квартилі; Me ($Q_1$-$Q_3$)] 28,8 (26,2-32,7) кг/м$^2$; ожиріння реєстрували у 74 (39,8%) осіб.

ГХ була у 140 (75,3%) пацієнтів: у 6 (4,3 %) – I, 90 (64,3%) – II, 44 (31,4%) – III стадії [312]. Анамнестично розподіл АГ серед зазначених пацієнтів за ступенем представлений наступним чином: у 19 (13,5%) була АГ 1-го ступеня, 95 (67,9%) – 2-го, 26 (18,6%) – 3-го ступеня. При поступленні у 72 (51,43%) пацієнтів спостерігався контроль АТ, у 45 (32,14%) – АГ 1-го ступеня, 23 (16,43%) – 2-го. Серед зазначених 140 пацієнтів тривалість анамнезу АГ становила, в середньому, 6 (3-11) років (мінімально – 1, максимально – 40 років); при цьому розподіл пацієнтів за тривалістю анамнезу АГ виглядав наступним чином: <5 років – 49 (35,0%); 5-9 років – 36 (25,7%); 10-14 років – 26 (18,6%); ≥15 років – 29 (20,7%).

Діагностика стабільної ІХС здійснювалась згідно з рекомендаціями ЄТК 2013 року [313] (n=122; 65,6%): дифузний кардіосклероз – у 101 (82,8%) пацієнта; стабільна стенокардія напруження – у 21 (17,2%) (I функціонального класу (ФК) – у 3 пацієнтів; II – у 17; III – в 1). У 4 (2,2%) зі 186 включених пацієнтів зареєстрували постінфарктний кардіосклероз (усі четверо перенесли в анамнезі не-Q-ІМ).

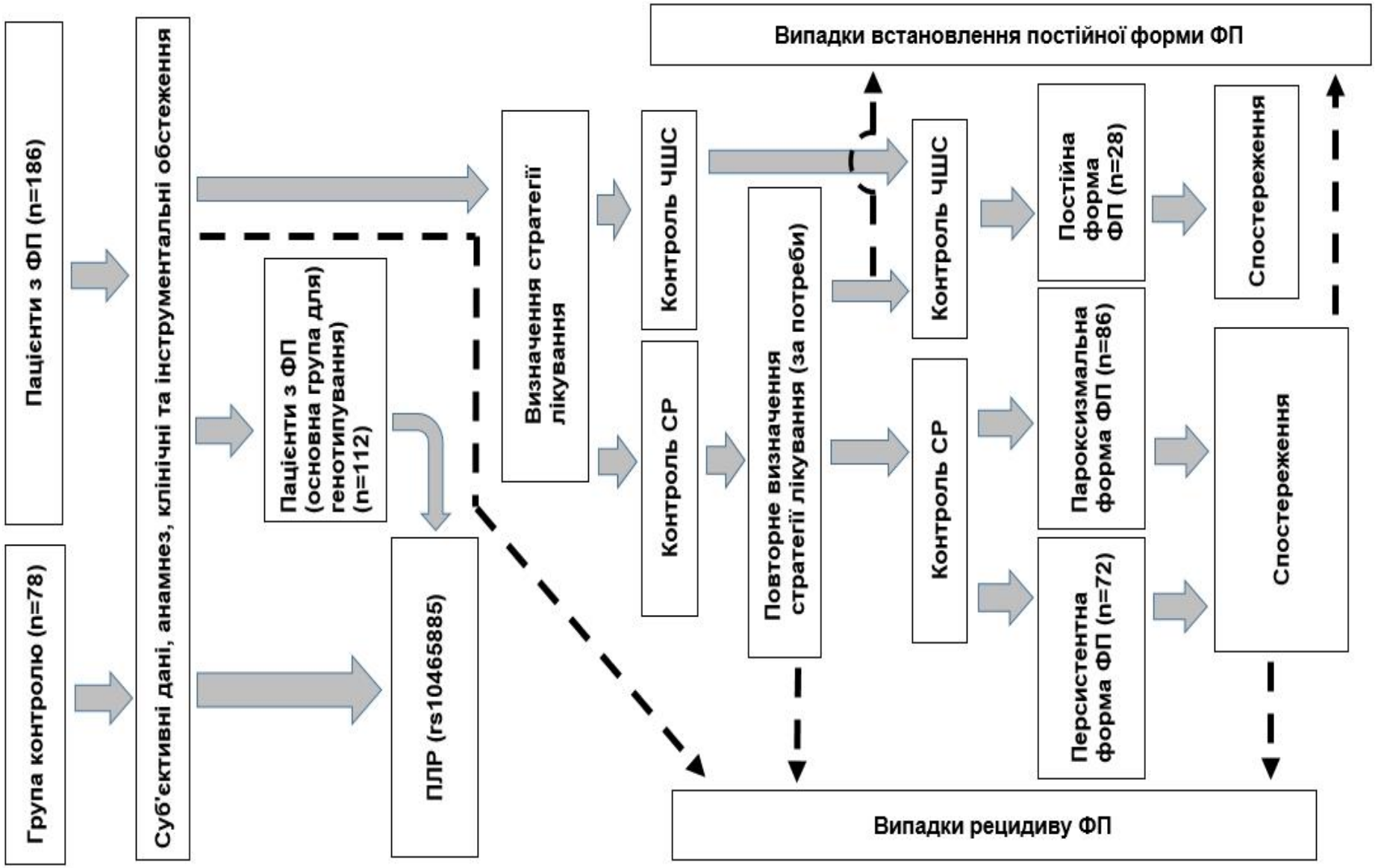



Рис. 2.1. Дизайн дослідження. Пунктирна стрілка – ретроспективний аналіз досліджуваних клінічних наслідків.

Поєднаний перебіг ГХ та ІХС (усі форми) був у 110 (59,1%) пацієнтів, зокрема в усіх пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження (n=21). МФ діагностували у 53 (28,5%) пацієнтів. Відомості про перенесені гострий тонзиліт і/або тонзилектомію в анамнезі були у 18 (9,7%) пацієнтів. Дані про перенесений міокардит в анамнезі були у 7 (3,8%) пацієнтів. МКМП діагностували в 11 (6,0%) пацієнтів.

У 12 (6,5%) пацієнтів були дані про перенесене в анамнезі ГПМК (інсульт чи транзиторну ішемічну атаку [ТІА]). Маніфестація ФП у вигляді ГПМК була зареєстрована у 4 (2,2%) пацієнтів.

У 149 (80,1%) пацієнтів були ознаки хронічної СН: І стадії – у 110 (73,8%), ІІА стадії – у 39 (26,2%). Серед них ФК СН за класифікацією NYHA був визначений у 149 пацієнтів: І – у 58 (45,3%), ІІ – у 69 (53,9%), та ІІІ – в 1 (0,8%).

Розподіл пацієнтів за глобальним серцево-судинним ризиком (ССР), який визначали за рекомендаціями ЄТК [27, 28], був наступним: низький – у 17 (9,1%), середній – 43 (23,1%), високий – 58 (31,2%) і дуже високий –68 (36,6%) пацієнтів.

Рівень глікемії натще на момент обстеження становив 5,3 (4,9-5,8) ммоль/л (n=182). Порушення глікемії натще було виявлене у 10 (5,4%) пацієнтів, порушена толерантність до глюкози (ПТГ) – у 14 (7,5%) пацієнтів. У 14 (7,5%) пацієнтів був ЦД типу 2. Серед них компенсований – у 8, субкомпенсований – у 6; легкого ступеня – у 4, середньої тяжкості – у 10 пацієнтів.

Дані про середній рівень гемоглобіну (Hb) були у 181 (97,3%) пацієнта, який становив 140 (132-151) г/л. Серед них анемію (Hb <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок [314]) реєстрували у 20 (11,1%) пацієнтів: 10 чоловіків (середній рівень Hb 125 (122-127) г/л) та 10 жінок (середній рівень Hb 114 (109-118) г/л).

Дані про ліпідний спектр крові були у 184 (98,9%) пацієнтів. Середній рівень загального холестеролу сироватки (ЗХС) становив 5,5 (4,8-6,1) ммоль/л (n=183), триацилгліцеролів (ТГ) – 1,3 (0,4-4,6) ммоль/л (n=151), холестеролу ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) – 3,5 (2,7-3,9) ммоль/л (n=123), високої густини (ЛПВГ) – 1,4 (1,3-1,5) ммоль/л (n=123), дуже низької густини (ЛПДНГ) – 0,6 (0,5-0,9) ммоль/л (n=123), індекс атерогенності (ІА) – 2,9 (2,3-3,6) (n=123). Дисліпідемія [27, 28, 315-

317] була виявлена у 147 (79,9%) пацієнтів.

Рівень креатиніну сироватки крові був доступний у 181 (97,3%) пацієнта і становив 93 (55-154) мкмоль/л. Функціональний стан нирок оцінили у за показником швидкості клубочкової фільтрації, розрахованої за формулою CKD-EPI (рШКФ) [311], який становив 74,4 (63,9-85,6) мкмоль/л (n=181).

Дані про структуру ЩЗ були доступні у 137 (73,7%) пацієнтів. Серед них структурна патологія ЩЗ була діагностована у 69 (50,4%) пацієнтів. У зазначеній групі пацієнтів (n=137) реєстрували наступні варіанти структурної патології ЩЗ: дифузний зоб – у 16 (11,7%), вузловий зоб – у 19 (13,9%), змішаний зоб – у 9 (6,6%), автоімунний тиреоїдит – у 26 (19,0%), оперована ЩЗ – у 6 (4,4%) осіб. Дані про функціональний стан ЩЗ були доступні у 149 (80,1%) пацієнтів: еутиреоз – у 127 (85,2%), латентний гіпотиреоз – у 22 (14,8%).

Інші коморбідні захворювання і стани були представлені наступним чином: хронічний гастрит – у 16 (8,6%) пацієнтів, дані про пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі – 17 (9,1%), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – 9 (4,8%), кила стравохідного отвору діафрагми – 9 (4,8%), неалкогольний стеатогепатоз – 13 (7,0%), хронічний гепатит – 5 (2,7%); жовчно-кам’яна хвороба – 8 (4,3%), бронхіальна астма – 2 (1,1%), ХОЗЛ I-II стадії – 8 (4,3%); гіперурикемія (ГУ) – 13 (7,0%), подагричний артрит – 2 (1,1%), остеоартроз – 9 (4,8%). ХХН була діагностована у 19 пацієнтів (10,2%): хронічний пієлонефрит – у 6, сечокам’яна хвороба (СКХ) – 10, полікістозна хвороба – 1, поєднання хронічного пієлонефриту та СКХ – у 2 пацієнтів.

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 ТП. Тахісистолічний варіант ФП на момент госпіталізації був у переважної більшості пацієнтів (n=152; 81,7%). У 48 (25,8%) пацієнтів була ФП-УД; серед них у 27 осіб не було достатньо даних для визначення точної давності епізоду аритмії (ФП-УД [ДТН]).

У цілому, за тривалістю анамнезу ФП (з урахуванням орієнтовної тривалості в осіб з ФП-УД [ДТН]) пацієнти розподілялись наступним чином: до 1 місяця – 8

(4,3%); від 1 місяця до 1 року – 49 (26,3%); ≥1 року – 129 (69,4%). Середній вік дебюту ФП становив 49 (42-55) років (мінімальний – 20, максимальний – 65 років [у трьох пацієнтів]).

Розподіл пацієнтів за ризиком інсульту, який оцінювали за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc [18, 21], був наступним: 0 балів – 31 (16,7%); 1 бал – 66 (35,5%); ≥2 балів – 89 (47,8%) (у середньому, 1 (1-2) бал; мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів).

Розподіл пацієнтів за ризиком геморагічних ускладнень, який оцінювали за шкалою HAS-BLED [18, 21], був наступним: <3 балів – 169 (90,9%); ≥3 балів – 17 (9,1%) (у середньому, 1 (1-2) бал; мінімально – 0 балів, максимально – 3 балів).

Розподіл 158 пацієнтів з минущими формами ФП за ризиком прогресування аритмії, який оцінювали за шкалою HATCH [66], був наступним: 0 балів – 35 (22,1%); 1 бал – 105 (66,5%); ≥2 балів – 18 (11,4%) (у середньому, 1 (1-1) бал; мінімально – 0 балів, максимально – 4 бали).

Розподіл пацієнтів за класами шкали EHRA (версія рекомендацій ЄТК 2010 року [18]) виглядав наступним чином: I – у 30 (16,1%) осіб; II – 125 (67,2%); III – 30 (16,1%); IV – 1 (0,6%).

Серед 86 пацієнтів з пароксизмальною формою ФП у 9 (10,5%) осіб була ФП-УД: у 5 пацієнтів тривалість анамнезу була до 1 місяця (становила 1, 2, 3, 8 і 20 діб, відповідно), а у 4 осіб – у діапазоні від 1 місяця до 1 року (1, 1, 1 і 6 місяців, відповідно). Середня тривалість епізоду ФП-УД у цих пацієнтів становила 3 (3-6) години (мінімальна – 1 година, максимальна – 72 години).

У 77 (89,5%) пацієнтів пароксизмальна форма ФП була діагностована до включення в дослідження: в 1 пацієнта тривалість анамнезу була до 1 місяця (21 день); у 8 пацієнтів – у діапазоні від 1 місяця до 1 року (в середньому, 6 (4-8,5) місяців; мінімальна – 1 місяць, максимальна – 9 місяців); у 68 осіб – становила ≥1 року (в середньому, 60 (27-120) місяців; мінімальна – 12 місяців, максимальна – 408 місяців). Серед них у 76 осіб середня тривалість епізоду ФП була наступною (в 1 пацієнта не оцінювали, оскільки на момент включення у нього був другий за рахунком епізод ФП): до 24 годин – у 71 (в середньому, 3 (2-6) годин; максимальна – 1 година, мінімальна – 23 години); від 24 до 48 годин – у 2 (в обох пацієнтів по 24

години); від 48 годин до 7 діб – у 3 пацієнтів (48, 60 і 72 години, відповідно).

Серед зазначених 77 пацієнтів максимальну тривалість епізоду ФП оцінили у 49 осіб: до 24 годин – у 23 (у середньому, 12 (6-20) годин; мінімальна – 1 година, максимальна – 23 години); від 24 до 48 годин – у 16 (у середньому, 24 (24-47) годин; мінімальна – 24 години, максимальна – 47 годин); від 48 годин до 7 діб – у 10 пацієнтів (у середньому, 72 (48-96) години; мінімальна – 48 годин, максимальна – 96 годин).

У 77 пацієнтів з пароксизмальною ФП середню частоту виникнення її епізодів оцінили у 76 осіб (в 1 пацієнта не оцінювали, оскільки на момент включення у нього був другий за рахунком епізод ФП). При цьому враховували домінуючий патерн частоти виникнення епізодів ФП, який був у пацієнта на момент включення в дослідження. Так, у 27 (36%) пацієнтів реєструвались щоденні епізоди ФП (≥1 разу на добу); у 25 (33%) осіб пароксизми ФП траплялись з частотою ≥1 разу на тиждень (але не щоденно). У решти 24 (31%) пацієнтів спектр середньої частоти виникнення пароксизмів ФП виглядав наступним чином: 1 раз на тиждень – у 2 пацієнтів; від 3 разів на місяць до 1 разу на тиждень – 3; 2-3 рази на місяць – 2; 2 рази на місяць – 3; 1-2 рази на місяць – 2; 1 раз на місяць – 4; 1 раз на 3 місяці – 2; 1-2 рази на рік – 1; 1 раз у 6 місяців – 3; та 1 раз на рік – у 2 пацієнтів. У цілому, часті пароксизмі реєструвались у 69 (91%) пацієнтів, нечасті – у 7 (9%).

Клінічні варіанти ФП серед 77 пацієнтів з пароксизмальною її формою, що домінували на момент включення в дослідження, були розподілені наступним чином: адренергічний – у 9 (12%); вагусний – 32 (41%); змішаний – у 36 (47%) осіб.

Серед 72 пацієнтів з персистентною формою ФП у 33 осіб була ФП-УД: у 12 пацієнтів епізод був відомої давнини (ФП-УД [ВД]), у той час як у 21 – ФП-УД (ДТН). Серед 12 пацієнтів з ФП-УД (ВД) тривалість анамнезу була наступною: до 1 місяця – в 1 особи; від 1 місяця до 1 року – у 10 (у середньому, 1 (1-2) місяці; мінімально – 1 місяць, максимально – 6 місяців); ≥1 року – в 1 пацієнта. У цих же 12 пацієнтів тривалість епізоду ФП на момент поступлення становила: від 7 діб до 1 місяця – у 6 пацієнтів (18, 20, 21, 22, 24 і 24 доби, відповідно); від 1 місяця до 1 року – у 6 осіб (30, 45, 45, 45, 180 і 270 діб, відповідно). Серед 21 пацієнта з ФП-УД

(ДТН) орієнтовна тривалість анамнезу була наступною: від 1 місяця до 1 року – у 17 пацієнтів (у середньому, 3 (2-5) місяці; мінімально – 1 місяць, максимально – 9 місяців); ≥1 року – у 4 осіб (12, 12, 18 і 36 місяців, відповідно). При цьому у 17 пацієнтів із орієнтовною тривалістю анамнезу від 1 місяця до 1 року орієнтовна тривалість епізоду ФП становила 2 (1,5-5) місяці (мінімально – 1,5 місяці, максимально – 5 місяців).

У 39 пацієнтів з рецидивною персистентною ФП середня тривалість анамнезу була 42 (24-96) місяці. Серед них у 5 осіб ФП була діагностована менше 1 року тому (анамнез тривав 2, 6, 7, 8 і 8 місяців, відповідно), а у 34 пацієнтів тривалість анамнезу становила ≥1 року (у середньому, 48 (26-120) місяців; мінімально – 12 місяців, максимально – 240 місяців). Ураховуючи суттєву гетерогенність зазначеної вибірки 39 пацієнтів з персистентною ФП за тривалістю і частотою виникнення епізодів ФП, у першу чергу, аналізували їхню максимальну тривалість, структура якої у 34 випадках була наступною: до 1 місяця – у 8 пацієнтів (7, 7, 9, 10, 11, 13, 14 і 14 діб, відповідно); ≥1 місяця – у 26 осіб (у середньому, 3 (2-6) місяці; мінімально – 1 місяць, максимально – 26 місяців). Серед зазначених 39 пацієнтів у решти 5 осіб тривалість епізодів ФП характеризувалась суттєвою варіабельністю, і діагноз персистентної ФП їм встановлювали з урахуванням домінуючого патерну тривалості, а також термінів виконання кардіоверсії в анамнезі, в т.ч. ЕКВ (EIT), яку провели всім цим пацієнтам. У цілому, серед зазначених 39 пацієнтів дані про ЕКВ (EIT) в анамнезі були у 8 випадках. Середню частоту виникнення епізодів ФП оцінили у 27 пацієнтів: 1 раз на місяць – в 1 особи; 1-2 рази на 3 місяці – 3; 1 раз на 3 місяці – 2; 2-3 рази на рік – 3; 1-2 рази на рік – 1; 1 раз на рік – 10; і <1 разу на рік – у 7 пацієнтів. У цілому, серед 27 пацієнтів часті епізоди реєстрували у 6 осіб, у 21 – нечасті.

У 28 пацієнтів з постійною формою ФП тривалість її анамнезу була наступною: від 1 місяця до 1 року – у 5 осіб (2, 4, 6, 7 і 9 місяців, відповідно); ≥1 року – у 23 (в середньому, 60 [36-120] місяців; мінімальна – 12 місяців, максимальна – 360 місяців). До цієї групи належали 6 пацієнтів, в яких не було достатньо даних для встановлення точної давності виникнення ФП (орієнтовна

тривалість анамнезу становила 2, 4, 6, 9, 12 і 24 місяці, відповідно).

Застосування ААП в анамнезі було наступним: пропафенон – 46 (24,7%) пацієнтів, етацизин – 22 (11,8%), аміодарон – 92 (49,5%), соталол – 8 (4,3%), дронедарон – 2 (1,1%), недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) – 5 (2,7%), дігоксин – 13 (7,0%).

ЕКВ (EIT) в анамнезі проводилась 25 (13,4%) пацієнтам. ЕКВ (EIT) у стаціонарі (індексна госпіталізація) була виконана у 51 (27,4%) пацієнта (1 розряд – у 41 пацієнта; 2 – у 9; 3 розряди – в 1 пацієнта) за стандартним протоколом. Початково неефективною ЕКВ (EIT) була у 5 пацієнтів (в 1 – без проміжку з синусовими комплексами, у 4 осіб – з негайним рецидивом). Серед інших 46 пацієнтів з початково ефективною процедурою у 5 пацієнтів в умовах стаціонару були зареєстровані рецидиви ФП (у 4 осіб – у термін до 5 днів; в 1 пацієнта – через 7 діб після процедури).

РЧА в анамнезі була виконана 10 (5,4%) пацієнтам, серед них у 4 – повторно: ізоляція легеневих вен (ІЛВ) – у 3, катетерна деструкція кавотрикуспідального перешийку (кавотрикуспідальний блок [КТБ]) – 4, ІЛВ/КТБ – 3. У цілому, зазначеним 10 пацієнтам в анамнезі було 17 процедур РЧА: одна – у 6 осіб; дві – у 2; три – в 1, та чотири – в 1 пацієнта.

Окрім зазначених вище груп препаратів, фармакотерапія обстежених пацієнтів в анамнезі була представлена наступним чином: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – у 27 (14,5%), блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА) – 12 (6,5%), блокатори $\beta_1$-АР (ББ) – 75 (40,3%), дигідропіридинові БКК – 2 (1,1%), діуретики – 16 (8,6%), антагоністи альдостерону (АА) (спіронолактон) – 2 (1,1%), статини – 9 (4,8%), антиагреганти (ААгр) – 27 (14,5%), АК – 44 (23,7%). Замісну терапію препаратами L-тироксину застосовували 13 (7,0%) пацієнтів. Більш детальна порівняльна характеристика груп пацієнтів з різними клінічними формами ФП наведена у розділі 3.1.

У стаціонарі досліджувані пацієнти отримували протокольну фармакотерапію, у т.ч. антигіпертензивні препарати та ААП, ААгр чи непрямі АК (варфарин або вітамін К-незалежні АК), статини. Зокрема, ААТ у стаціонарі була

представлена наступним чином: пропафенон – у 68 (36,6%) пацієнтів; етацизин – 35 (18,8%); ББ – 126 (67,7%); аміодарон у цілому – 103 (55,4%), зокрема перорально – 93 (50,0%), парентерально – 34 (18,3%); соталол – 8 (4,3%); негідропіридинові БКК – 2 (1,1%); дігоксин – у 9 осіб (4,8%).

На етапі виписування зі стаціонару усім пацієнтам були надані рекомендації щодо продовження протокольної фармакотерапії в амбулаторних умовах (зокрема дотримання схем протирецидивного чи ситуаційного прийому ААП) відповідно до існуючих рекомендацій [1, 13, 15, 18-21, 27, 28, 264, 313, 310, 318, 319]: ІАПФ – у 83 (44,6%) осіб; БРА – 44 (23,7%); діуретики – 51 (27,4%); АА (спіронолактон) – 12 (6,5%); БКК у цілому – 49 (26,3%), зокрема дигідропіридинові – 45 (24,2%), недигідропіридинові – 4 (2,2%); статини – 79 (42,5%); ААгр – 66 (35,5%); АК – 102 (54,8%); пропафенон (протирецидивний прийом) – 36 (19,4%), пропафенон (тактика «таблетка у кишені») – 16 (8,6%); етацизин – 26 (14,0%); ББ – 108 (58,1%); аміодарон – 71 (38,2%); соталол – 5 (2,7%); центральні $I_1$-блокатори – 7 (3,8%); алопуринол – 3 (1,6%); пероральні антигіперглікемічні препарати – 7 (3,8%); L-тироксин – 17 (9,1%); триметазидин – 34 (18,3%); препарати ω3-поліненасичених жирних кислот – 8 (4,3%); периферійні $\alpha_1$-адреноблокатори – 2 (1,1%) та інгібітори протонної помпи – 6 (3,2%).

У динаміці спостереження за включеними в дослідження пацієнтами реєстрували такі клінічні наслідки, як: смерть (у т.ч. серцево-судинна), нефатальний ІМ, нестабільна стенокардія, нефатальне ГПМК (ТІА/інсульт), тромбоемболія гілок легеневої артерії, тромбоз периферійних артерій чи вен («тверді» кінцеві точки), − а також аналізували клінічний перебіг ФП, зокрема наступні клінічні наслідки («сурогатні» кінцеві точки): 1) дожиття без рецидиву (повторного виникнення) ФП після ВСР (МКВ, ЕКВ (ЕІТ), РЧА); 2) рецидив (повторне виникнення) ФП на окремих часових етапах спостереження після ВСР; 3) прогресування ФП зі встановленням її постійної форми.

У рамках спостереження повні або часткові дані про досліджувані клінічні наслідки були у 167 (89,8%) пацієнтів. Тривалість спостереження становила, в середньому, 23 (15-29) міс. При аналізі випадків рецидиву (повторного

виникнення) ФП після ВСР, а також прогресування ФП зі встановленням її постійної форми, керувались критеріями та принципами, викладеними в існуючих рекомендаціях і настановах, з урахуванням даних літератури [1, 13-15, 18, 20, 21, 27, 28, 264, 269, 270, 300, 320-336].

Методологія виконання генетичного фрагменту дослідження – визначення ОНП rs10465885 гена Cx40 – передбачала формування контрольної групи, яка була представлена 78 практично здоровими особами (60 чоловіків (77%), 18 жінок (23%); середній вік (51 ± 11) рік, мінімальний – 23 роки, максимальний – 73 роки), у т.ч. з чинниками ризику ІХС, що підтверджувалося даними анамнезу, результатами параклінічних лабораторних тестів, ЕКГ та ЕхоКГ; зазначені особи не мали ФП і не приймали ААП на момент огляду і в анамнезі, й обстежувались на базі відділу популяційних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України».

ІМТ обстежених осіб контрольної становив 26,4 (23,3-28,7) кг/м$^2$, ожиріння реєстрували у 13 (16,7%) осіб. На момент включення в дослідження палили 24 (30,8%) особи. Середній рівень ЗХС становив 5,9 (5,0-6,9) ммоль/л, ТГ – 1,2 (0,9-1,5) ммоль/л, ЛПВГ – 1,1 (1,0-1,2) ммоль/л, глікемії натще – 4,8 (3,9-5,6) ммоль/л. Порушення рівня глікемії натще (≥6,1 ммоль/л) реєстрували у 4 осіб (5,1%). АГ була у 24 (30,8%) осіб.

Пацієнти з ФП та особи контрольної групи мали європеоїдне походження, представляли різні регіони України (у т.ч. м. Київ) і не були пов’язані між собою сімейними зв’язками.

## 2.2. Методи дослідження

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

Загальне клінічне обстеження передбачало збирання анамнезу захворювання, життя; оцінювання об’єктивного статусу, у т.ч. визначення антропометричних

показників (маса тіла, зріст, ІМТ), ЧШС, вимірювання АТ (САТ і діастолічного АТ [ДАТ]); проведення лабораторних обстежень, а саме: загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові та коагулологічного обстеження (протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген); виконання ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях. Окрім того, за потреби, аналізували показники функціонального стану ЩЗ, результати ультразвукового дослідження ЩЗ, органів черевної порожнини та заочеревинного простору, езофагогастродуоденофіброскопії.

Біохімічний аналіз крові здійснювався в лабораторії ДУ «ННЦ ««Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Random Access A-25» (ByoSystems S.A., Іспанія). Забір крові для параклінічних лабораторних і генетичних досліджень здійснювався вранці натще (після 12-годинного голодування) з ліктьової вени, у положенні пацієнта сидячи. Основними параметрами біохімічного аналізу крові, що оцінювались при виконанні дослідження, були наступні: показники ліпідограми (ЗХС, ТГ, ЛПНГ, ЛПДНГ та ЛПВГ), функціонального стану печінки, рівні глюкози натще та креатиніну. Функціональний стан нирок оцінювали за показником рШКФ (формула CKD-EPI) [311].

Для генотипування венозну кров збирали в стерильних умовах в системи «S-Monovette» об’ємом 2,7 мл з калієвої сіллю етилендиамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянта («SARSTEDT», Німеччина), заморожували і зберігали при температурі −20°С. ДНК виділяли з цільної крові з використанням набору «NucleoSpin Blood» (Macherey-Nagel, Німеччина). Алельна дискримінація $T^{-26} \rightarrow C$ ОНП rs10465885, розташованого в регуляторному ТАТА-боксі (TATA box або Hogness box) промотора В гена, що кодує Cx40 (*GJA5*) (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=5960621), вивчалася за допомогою методу ПЛР в реальному часі і відповідного програмного забезпечення (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) із застосуванням набору TaqMan SNP Genotyping Assay C___2694726_10

(https://www.lifetechnologies.com/order/genome-database/browse/genotyping/keyword/rs10465885?ICID=uc-snp-rs10465885) на базі лабораторії генетичних і цитометричних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Референтний («дикий», «мажорний») алель був представлений тимідиловим нуклеотидом (Т), мінорний − цитидиловим (С).

ХМ ЕКГ був виконаний у 160 (86,0%) пацієнтів: 81 – з пароксизмальною формою ФП, 62 – персистентною, 14 – постійною. Серед 81 пацієнта з пароксизмальною формою ФП у 62 (77%), за результатами ХМ ЕКГ, СР реєструвався впродовж всього періоду моніторування, а у 19 (23%) – на тлі СР реєструвались епізоди ФП. Серед 62 пацієнтів з персистентною формою ФП у 49 (79%) СР реєструвався впродовж всього періоду моніторування, у 6 (10%) – на тлі СР реєструвались епізоди ФП, а у 7 (11%) пацієнтів ХМ ЕКГ проводився на тлі ФП.

Добове моніторування АТ проводилось у 70 (37,6%) пацієнтів, які за профілем добового зниження САТ розподілялись наступним чином: 1) «night-peaker» – 4 пацієнтів; 2) «non-dipper» – 32; 3) «dipper» – 30; і 4) «over-dipper» – 4.

Трансторакальну ЕхоКГ (ТТЕ) виконали у 184 (98,8%) пацієнтів на ультразвукових апаратах Toshiba Applio XG і Phillips HD 11 XE з ЕКГ-синхронізацією у загальноприйнятих позиціях, із застосуванням стандартних підходів до візуалізації структур серця, оцінювання розмірів і функції передсердь, систолічної і діастолічної функції ЛШ, а також структурно-функціонального стану інших камер серця і його клапанного апарату [337, 338]. Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою DuBois [339].

Проведення ТТЕ передбачало визначення наступних показників: ПЗР ЛП; індекс об’єму ЛП (ОЛП$_i$); індекс об’єму правого передсердя (ОПП$_i$); кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ; кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ; товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу (ТМШПд); товщина задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) у діастолу (ТЗСЛШд); відносна товщина стінки ЛШ (ВТСЛШ); маса міокарда (ММ) ЛШ (за кубічною формулою R.B. Devereux у модифікації ASE [337, 338]), з її наступною індексацією за ППТ, зростом та зростом у ступені 2,7;

наявність і ступінь ГЛШ; кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та його індекс ($КДО_i$); кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ та його індекс ($КСО_i$); ФВ ЛШ; ССФУ ЛШ; окремі показники діастолічної функції ЛШ (середнє значення ранньої діастолічної швидкості руху відділів фіброзного кільця МК (е´); відношення ранньої діастолічної швидкості трансмітрального потоку до е´ [Е/е´]); діаметр правого шлуночка (ПШ) і товщина його стінки. Тип геометрії ЛШ визначали згідно з рекомендаціями ASE [337, 338]: нормальна геометрія (НГ) ЛШ – у 35 (19,0%) пацієнтів, КР – 30 (16,3%), КГ – 103 (56,0%) та ЕГ – 16 (8,7%).

Легеневу гіпертензію діагностували за максимальним систолічним тиском у легеневій артерії, який визначали за швидкістю регургітації на трикуспідальному клапані.

Трансезофагеальна ЕхоКГ виконана у 65 (35,0%) пацієнтів. Середня швидкість вигнання з ВЛП становила 35,8 (26,9-43,9) см/с. Феномен спонтанного ехоконтрастування був виявлений у 62 (95%) пацієнтів: I ст. – у 39, II ст. – 15, III ст. – у 6, IV ст. – у 2. Комплексні атероми аорти були виявлені у 13 (20%) пацієнтів (середній діаметр становив 4,0 (3,1-5,0) мм). Тромб у ВЛП був виявлений у 4 (6%) з 65 пацієнтів. При цьому слід урахувати, що 1 пацієнту (окрім 65 зазначених) була виконана мультиспіральна комп'ютерна томографія (КТ) серця, яка виключила наявність тромбу у ВЛП. Таким чином, тромб у ВЛП був виявлений у 4 (6%) з 66 пацієнтів, в яких здійснили візуалізацію цієї структури серця.

КТ головного мозку була виконана у 32 (17,2%) пацієнтів, серед яких у 30 осіб не було даних про перенесене ГПМК (інсульт чи ТІА) в анамнезі. Серед зазначених 30 пацієнтів у 6 (20%) були виявлені ознаки перенесеного інсульту («німий» інсульт).

Дуплексне сканування екстракраніальних судин виконали у 41 (22,0%) пацієнта, при цьому у 21 особи були виявлені ознаки стенозу сонних артерій: незначного ступеня (за класифікацією NASCET [340]) – у 20, помірного – в 1 пацієнта.

Проба з фізичним навантаженням (тредміл-тест) була проведена у 39 (21,0%) пацієнтів. За результатами стрес-тесту ця вибірка пацієнтів розподілилась

наступним чином: 1) проба позитивна – у 6 осіб (1-ий та 2-ий ФК стабільної стенокардії верифіковані, відповідно, у 3 пацієнтів); 2) негативна – 25; 3) результат сумнівний – 4; і 4) проба недіагностична – у 4 пацієнтів.

Візуалізація коронарних артерій під час індексної госпіталізації була проведена у 7 (3,8%) пацієнтів – у 6 випадках за допомогою коронароангіографї (КАГ), в одному – за допомогою мультиспіральної КТ. Серед цих 7 пацієнтів у 6 осіб не було виявлено ознак атеросклеротичного ураження коронарних артерій; в 1 пацієнта був виявлений 50% стеноз проксимальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, а також міокардіальні містки в її середній третині. КАГ в анамнезі була виконана у 6 (3,2%) пацієнтів, при цьому у 5 випадках були виявлені інтактні коронарні артерії, а в 1 пацієнта ідентифіковані 60% стеноз проксимальної третини передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, субоклюзія огинальної гілки лівої коронарної артерії після відходження крайової гілки, а також субоклюзія задньої міжшлуночкової гілки правої коронарної артерії.

Під час індексної госпіталізації у 4 (2,2%) пацієнтів з поєднаним перебігом ФП/ТП була виконана черезстравохідна електрокардіостимуляція з лікувальною метою. Окрім того, діагностична черезстравохідна електрокардіостимуляція була проведена у 8 (4,3%) пацієнтів.

### 2.3. Статистична обробка отриманих даних

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 7.0 і 12.6 (StatSoft, Inc., USA), Statistica Neural Networks (SNN) v. 4.0e (StatSoft Inc., USA), SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 17.9.7 (MedCalc Software bvba, Belgium), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., USA), MedStat v. 1.0, EZR v. 1.36, Primer of Biostatistics v. 6.0, а також окремих online-калькуляторів [341-348].

Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як M±СВ, Me ($Q_1$-$Q_3$), а також M (95% ДІ). Межі 95% ДІ для M, наведених в

оригінальному та порівнюваних дослідженнях, розраховували за допомогою пакету MedStat v. 1.0 [343] та online-калькулятора (https://www.allto.co.uk/tools/statistic-calculators/confidence-interval-for-mean-calculator/).

Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Shapiro-Wilk. Розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, тому їх порівняння у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney, трьох і чотирьох незалежних вибірках – за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Kruskal-Wallis з наступними парними зіставленнями за допомогою U-критерію Mann-Whitney (з урахуванням поправки Bonferroni). Порівняння дисперсій двох середніх величин (в оригінальному дослідженні з відповідними показниками в інших дослідженнях) проводили за допомогою F-тесту. Порівняння двох середніх величин (в оригінальному дослідженні з відповідними показниками в інших дослідженнях) проводили за допомогою непарного t-тесту (у випадку нерівності дисперсій – непарного t-тесту Welch) (в online-калькуляторі: https://www.graphpad.com/quickcalcs/ttest1.cfm). Розподіл якісних показників (номінальних чи порядкових дискретних) був представлений у вигляді абсолютної та відносної (%) частоти виявлення; для останньої, у ряді випадків, розраховували межі 95% ДІ (у пакеті MedStat v. 1.0 [343] та online-калькуляторі: https://www.allto.co.uk/tools/statistic-calculators/confidence-interval-for-proportions-calculator/). Порівняння абсолютної і відносної (%) частоти виявлення якісних показників у незалежних вибірках проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію $\chi^2$ Пірсона (у т.ч. з поправками Yates та на правдоподібність), а у таблицях формату «2x2» − з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера (ТКФ). За наявності статистично значущої відмінності за критерієм $\chi^2$ порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту за методом Bonferroni. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм $\chi^2$ парні порівняння номінальних ознак у трьох чи більше незалежних групах здійснювали за допомогою процедури Мараскуїло-Ляха-Гурьянова (МЛГ) [343]. Межі 95% ДІ для

вибіркових середніх величин та відносної частоти (%) виявлення ознаки ураховували при їх порівнянні з відповідними світовими дослідженнями (у т.ч. популяційними). Формування груп, зіставних за окремими кількісними та якісними показниками, здійснювали за допомогою процедури «propensity score matching» (PSM) у пакеті SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA) (за методом «найближчого сусіда» у співвідношенні «1:1», без заміни, з поступовим збільшенням показника «толерантності») [349, 350]. Визначення асоціації якісних ознак проводили за допомогою V-критерію Крамера ($V_C$), з його наступною інтерпретацією згідно з класифікацією Rea & Parker [351]. При цьому сильним асоціативним зв'язком вважали такий при $V_C \geq 0,6$, відносно сильний – при $V_C$ у межах від 0,4 до 0,6.

Відповідність розподілу генотипів закону Hardy-Weinberg вивчали за допомогою тесту $\chi^2$ Пірсона (online-калькулятори: https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/; http://www.genes.org.uk/software/hardy-weinberg.html; https://www.cog-genomics.org/software/stats). Моделі успадкування (кодомінантна [TT/CT/CC], домінантна [TT/(CT+CC)], рецесивна [(TT+CT)/CC] і наддомінантна [CT/(TT+CC)]) аналізували за допомогою інформаційного критерію Akaike (AIC); для них розраховували ВШ (online-калькулятор: https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/). Порівняння кількісних та якісних ознак залежно від ПВ rs10465885 гена Cx40 здійснювали у рамках зазначених моделей успадкування. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою непараметричного коефіцієнту кореляції Spearman (r).

Для відбору фенотипових ознак, асоційованих з ОНП rs10465885, застосовували нейромережевий (НМ) генетичний алгоритм [352, 353]. Як «наслідок» був обраний генотип CC, який протиставили об'єднаній групі генотипів (TT+CT). Для вивчення взаємозв'язку ПВ rs10465885 з асоційованими фенотиповими ознаками застосовували метод побудови й аналізу НММ: лінійних (ЛІН) та нелінійних (багатошаровий персептрон (БШП) з одним прихованим шаром). При побудові НММ, для запобігання їхнього перенавчання, всі випадки (з використанням генератора випадкових чисел пакета SNN) були розділені на три

множини: навчальна (використовувалася для розрахунку коефіцієнтів моделей), тестова (використовувалася для контролю перенавчання – навчання зупинялося при досягненні мінімальної помилки на цій множині) та підтверджувальна (використовувалась для перевірки якості прогнозування на нових даних) [352-354]. Ступінь асоціації фенотипових ознак з ОНП rs10465885 оцінювали за допомогою показника чутливості («Ratio») НММ (Ч-НММ). Кластерний аналіз у просторі асоційованих з ОНП rs10465885 ознак проводили за домогою НММ, що самі організовуються (Кохонена) [352-355].

Для відбору ознак, асоційованих з рецидивом (повторним виникненням) ФП після ВСР на окремих часових етапах спостереження, застосовували НМ-генетичний алгоритм [352, 353]. При цьому були обрані два часові «зрізи» – «3 місяці (90 днів)» та «1 рік (360 днів)» (альтернативні значення досліджуваного клінічного наслідку: «утримання СР» і «рецидив (повторне виникнення) ФП» [ФП90 і ФП360, відповідно]). Генетичний НМ-алгоритм також застосовували і при аналізі показників, асоційованих з трансформацією ФП у постійну її форму (альтернативні значення досліджуваного клінічного наслідку: «минуща ФП» і «встановлення постійної форми ФП»).

Для аналізу функції дожиття без рецидиву (повторного виникнення) ФП після ВСР застосовували метод побудови кривих дожиття (Kaplan-Meier). При цьому враховували показники, відібрані при проведенні генетичного НМ-алгоритму (асоційовані з ФП90, ФП360 і встановленням постійної форми ФП), а також ряд інших параметрів, які, згідно з даними літератури, впливають на ризик рецидиву ФП після ВСР [1, 13-15, 18, 20, 21, 27, 28, 264, 269, 270, 300, 320-336]. Межі 95% ДІ для ймовірності дожиття на різних часових етапах спостереження після ВСР розраховували за допомогою програми Primer of Biostatistics v. 6.0 та EZR v. 1.36 [346]. Порівняння кривих дожиття проводили за допомогою логарифмічного рангового критерію (log-rank test [Mantel-Cox]) та тесту Wilcoxon (узагальнення Breslow критерію Wilcoxon), з їх наступними парними зіставленнями (у пакеті EZR v. 1.36 [346]). Для виявлення предикторів дожиття без рецидиву (повторного виникнення) ФП після ВСР застосовували метод побудови й аналізу

моделі пропорційних ризиків Кокса (уніваріантний та покроковий мультиваріантний аналіз). Ступінь впливу факторних ознак на дожиття без рецидиву (повторного виникнення) ФП після ВСР оцінювали за допомогою показника HR (95% ДІ). «Узгодженість» моделі Кокса з реальними даними оцінювали за допомогою omnibus-тесту.

Для визначення предикторів ФП90, рецидиву (повторного виникнення) ФП після ВСР на етапі 6-місячного («180 днів») спостереження (ФП180), ФП360, а також встановлення постійної форми ФП, проводився уніваріантний та покроковий мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Окрім того, для визначення предикторів ФП90 і ФП360 застосовували метод побудови й аналізу НММ.

Ступінь зв’язку факторних ознак з досліджуваним клінічним наслідком у моделях логістичної регресії оцінювали за допомогою ВШ (95% ДІ). При цьому, для уникнення ефекту мультиколінеарності, у мультиваріантний аналіз одночасно не включали тісно асоційовані показники (за величиною $V_C$). У процесі мультиваріантного аналізу загальне оцінювання «узгодженості» регресійної моделі з реальним даним проводили за допомогою omnibus-тесту та тесту Hosmer-Lemeshow [355].

Адекватність моделей логістичної регресії та НММ (побудованих при вивченні асоціацій фенотипових ознак з ПВ rs10465885, а також предикторів ФП90 і ФП360) оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під характеристичною кривою (кривою операційних характеристик моделі [ППК]). Оцінювання якості моделей логістичної регресії чи НММ проводили за наступною градацією величини ППК: «відмінна» (ППК≥0,9); «дуже добра» (0,8≤ ППК ≤0,9); «добра» (0,7≤ ППК ≤0,8); «задовільна» (0,6≤ ППК ≤0,7); і «погана» (0,5≤ ППК ≤0,6) [348]. Порівняння ППК здійснювали за методом J. Hanley і B. McNeil (у пакеті MedCalc) [356, 357]. У процесі ROC-аналізу визначали межову (порогову) «ймовірність» («cut-off value» [«точка відсікання (ТВ)»]) виникнення (наявності) досліджуваного «наслідку» (за показником імовірності у моделі логістичної регресії, чи функції активації у НММ [Y]), – асоційовану з J-індексом Youden, чи обрану з метою досягнення «компромісу» між окремими операційними

характеристиками моделей. Дискримінаційну здатність моделей відносно ТВ оцінювали за такими показниками, як: чутливість (ЧТ), специфічність (СП), відношення правдоподібності позитивного (ВП[+]) і негативного (ВП[−]) результатів, прогностична цінність позитивного (ПЦ[+]) та негативного (ПЦ[−]) результатів, діагностична точність (ДТ) (з 95% ДІ), а також відсоток правильної класифікації (для моделі логістичної регресії). Кількісне оцінювання ймовірності («ризику») виникнення ФП90 чи ФП360 у НММ базувалось на величині Y та її відношенні до порогового значення ($Y_{крит}$). При цьому, у випадку $Y>Y_{крит}$, робили висновок про умовно високу ймовірність («ризик») ФП90 чи ФП360, а при $Y\leq Y_{крит}$ − умовно низьку ймовірність («ризик») ФП90 чи ФП360.

Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p<0,05$ (з урахуванням поправки Bonferroni).

# РОЗДІЛ 3
# ФЕНОТИП-ГЕНОТИПОВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ ФОРМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ, АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40

## 3.1. Клінічні форми фібриляції передсердь як приклад фенотипових патернів аритмії: клінічні характеристики пацієнтів, показники структурно-функціонального стану міокарда

Проведені на сьогоднішній день патофізіологічні, у т.ч. генетичні дослідження дозволяють поглибити розуміння механізмів виникнення і прогресування ФП та її ускладнень, стратифікувати ризики, а також удосконалити індивідуалізований підхід до лікування цього порушення серцевого ритму [29, 47, 358, 359]. «Портрет» пацієнта з ФП, в якого профілактичні і лікувальні заходи можуть бути максимально ефективні, включають такі характеристики, як: більш молодий вік (наприклад, менше 65 років), відсутність стійкого підвищення АТ, клінічно значущої ішемії міокарда (у т.ч. перенесеного ІМ), тяжких і декомпенсованих коморбідних станів, порушень функціонального стану ЩЗ (еутиреоїдний статус) та виражених змін структурно-функціонального стану міокарда, включаючи його систолічну і діастолічну дисфункцію. Особливий інтерес у цьому контексті представляє фенотип «ізольованої/ідіопатичної ФП», хоча існування такої її форми на сьогоднішній день залишається дискутабельним [21, 153, 154].

Популяція пацієнтів з ФП є гетерогенною щодо численних клінічних, біохімічних, генетичних, інструментальних параметрів тощо, які вже застосовуються у клінічній практиці, або, поки що, є об’єктами фундаментальних досліджень. У рамках популяції пацієнтів з ФП можна виділити різноманітні складні фенотипи і, відповідно, застосовувати різні підходи до їх стратифікації.

Однією з таких традиційних класифікацій є виділення клінічних форм ФП як варіанту дослідження фенотипової гетерогенності цієї аритмії. Вивчення фенотипових особливостей пацієнтів з ФП на основі загальноприйнятих класифікацій дозволяє не лише максимально повно здійснити «панорамний» опис залученої вибірки, а й визначити передумови для подальших генетичних досліджень, у т.ч. у контексті встановлення фенотип-генотипових асоціацій.

Ураховуючи зазначене вище, метою першого етапу дисертаційного дослідження стало вивчення клінічних характеристик, а також показників структурно-функціонального стану міокарда за різних клінічних форм ФП у пацієнтів віком менше 65 років зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Демографічні та клінічні показники у порівнюваних групах наведені у табл. 3.1.

Вік пацієнтів з пароксизмальною і персистентною формами ФП статистично значуще не відрізнявся; у той же час, була виявлена тенденція щодо старшого середнього віку пацієнтів з постійною формою аритмії. Чоловіки частіше зустрічались серед пацієнтів з персистентною ФП, порівняно з пароксизмальною її формою.

Пацієнти з персистентною формою ФП були, в середньому, більш високого зросту порівняно з особами з пароксизмальною її формою, і за цим показником не відрізнялись значуще від пацієнтів з постійною формою аритмії. Спостерігалась тенденція до більш високої середньої маси тіла серед пацієнтів з постійною формою ФП, порівняно з особами з пароксизмальною і персистентною формами. У той же час пацієнти порівнюваних груп не відрізнялись значуще за величиною ІМТ.

Групи порівняння були зіставні за частотою виявлення АГ (ГХ). У той же час, серед пацієнтів з пароксизмальною і персистентною формами ФП переважали такі з ІІ стадією ГХ, а у групі з постійною формою, навпаки, домінували особи з ІІІ стадією.

Група постійної форми ФП також характеризувалась найбільшою частотою виявлення пацієнтів з дуже високим глобальним ССР, порівняно з пароксизмальною формою аритмії. Статистично значущих відмінностей за частотою виявлення ІХС, її клінічних форм, констеляції ІХС та ГХ, а також МФ виявлено не було.

*Таблиця 3.1*

**Демографічні та клінічні показники у порівнюваних групах пацієнтів з різними формами ФП**

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Вік, роки | | 55 (48-61) | 55 (48-58) | 59 (51-62) | 0,061 |
| Стать, n (%) | Жінки$^z$ | 41 (48) | 13 (18) | 9 (32) | <0,001* |
| | Чоловіки$^z$ | 45 (52) | 59 (82) | 19 (68) | |
| Зріст, м | | 1,73 (1,64-1,80) | 1,76 (1,71-1,81) | 1,75 (1,70-1,81) | $p_{1-2}$ = 0,014 |
| Маса тіла, кг | | 85 (78-95) | 90 (80-98) | 93 (85-108) | 0,037 |
| ІМТ, кг/м$^2$ | | 29,0 (25,4-32,7) | 28,5 (26,4-31,8) | 31,1 (26,2-35,9) | 0,391 |
| Ступінь збільшення ІМТ, n (%) | Норма | 18 (21) | 9 (12) | 5 (18) | 0,161 |
| | НМТ | 34 (39) | 39 (54) | 7 (25) | |
| | ОІ | 22 (26) | 15 (21) | 9 (32) | |
| | ОІІ | 10 (12) | 7 (10) | 4 (14) | |
| | ОІІІ | 2 (2) | 2 (3) | 3 (11) | |
| АГ (ГХ), n (%) | | 65 (76) | 55 (76) | 20 (71) | 0,872 |
| Стадія ГХ, n/N (%) | І$^z$ | 1/65 (1) | 5/55 (9) | 0 | <0,001** |
| | ІІ$^z$ | 52/65 (80) | 32/55 (58) | 6/20 (30) | |
| | ІІІ$^z$ | 12/65 (19) | 18/55 (33) | 14/20 (70) | |
| Глобальний ССР, n (%) | Низький$^z$ | 8 (9) | 9 (12) | 0 | 0,024 |
| | Помірний | 20 (23) | 16 (22) | 7 (25) | |
| | Високий$^z$ | 34 (40) | 20 (29) | 4 (14) | |
| | Дуже високий$^z$ | 24 (28) | 27 (37) | 17 (61) | |
| ІХС, n (%) | | 54 (63) | 46 (64) | 22 (79) | 0,289 |

*Продовження табл. 3.1*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ІМ в анамнезі, n (%) | | 1 (1) | 2 (3) | 1 (4) | 0,670 |
| ІХС: кардіосклероз, n (%) | | 47 (55) | 37 (51) | 17 (61) | 0,469 |
| ІХС: стабільна стенокардія, n (%) | | 7 (8) | 9 (12) | 5 (18) | 0,339 |
| Констеляція АГ (ГХ) та ІХС (усі форми), n (%) | | 49 (57) | 44 (61) | 17 (61) | 0,856 |
| Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)$^{z}$ | | 5 (6) | 2 (3) | 5 (18) | 0,021**/*** |
| Ознаки перенесеного інсульту на КТ («німі» інсульти), n/N (%) | | 0/4 | 5/20 (25) | 1/6 (17) | 0,508 |
| МФ, n (%) | | 26 (30) | 21 (29) | 6 (21) | 0,660 |
| Констеляція АГ (ГХ) та МФ, n (%) | | 11 (13) | 8 (11) | 3 (11) | 0,930 |
| МКМП, n (%) | | 6 (7) | 5 (7) | 0 | 0,186 |
| СН, n (%)$^{z}$ | | 66 (77) | 55 (76) | 28 (100) | 0,017$^{\dagger}$ |
| Стадія СН, n/N (%) | I$^{z}$ | 55/66 (83) | 40/55 (73) | 15/28 (54) | 0,011$^{\dagger\dagger}$ |
| | IIA$^{z}$ | 11/66 (17) | 15/55 (27) | 13/28 (46) | |
| ФК СН, n/N (%) | I | 32/59 (54) | 19/46 (41) | 7/23 (30,4) | 0,079 |
| | II | 27/59 (46) | 27/46 (59) | 15/23 (65,2) | |
| | III | 0 | 0 | 1/23 (4,4) | |
| ЦД, n (%) | | 6 (7) | 5 (7) | 3 (11) | 0,786 |
| ХОЗЛ, n (%) | | 1 (1) | 5 (7) | 2 (7) | 0,147 |
| ХХН, n (%) | | 9 (10) | 6 (8) | 4 (14) | 0,674 |

*Продовження табл. 3.1*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Анемія, n/N (%)$^{z}$ | | 14/83 (17) | 3/71 (4) | 3/27 (11) | 0,045 |
| Дисліпідемія, n/N (%) | | 70/84 (83) | 54/72 (75) | 23/28 (82) | 0,411 |
| Структурна патологія ЩЗ, n/N (%)$^{z}$ | | 40/64 (63) | 22/56 (39) | 7/17 (41) | 0,029$^{\dagger\dagger\dagger/\#}$ |
| Функціональний стан ЩЗ, n/N (%) | Еутиреоз | 57/71 (80) | 51/58 (88) | 19/20 (95) | 0,198 |
| | Субклінічний гіпотирез | 14/71 (20) | 7/58 (12) | 1/20 (5) | |

Примітки:

1. OI, II, III – ожиріння, відповідно, I, II і III ступенів;
2. $p_{1-2}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і персистентною формами ФП;
3. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і постійною формами ФП;
4. $p_{2-3}$ – статистична значущість різниці між персистентною і постійною формами ФП;
5. $^{z}$ – статистична значущість різниці у z-тесті;
6. * – $p_{1-2}$ <0,001 у тесті МЛГ;
7. ** – результат нестійкий;
8. *** – 7/158 (4,4%) в об’єднаній групі «пароксизмальна + персистентна форми» проти 5/28 (17,9%) при постійній формі ФП ($p_{ТКФ}$ = 0,020);
9. $^{\dagger}$ – $p_{1-3}$ = 0,004; $p_{2-3}$ = 0,005 (тест МЛГ);
10. $^{\dagger\dagger}$ – $p_{1-3}$ = 0,028 (тест МЛГ);
11. $^{\dagger\dagger\dagger}$– $p_{1-2}$ = 0,060 (тест МЛГ);
12. $^{\#}$ – частота виявлення пацієнтів з вузловим зобом у групах пароксизмальної, персистентної і постійної форм ФП: 13/64 (20%), 3/56 (5%) і 3/17 (18%), відповідно (p=0,054).

У групі постійної форми ФП була більшою частота виявлення пацієнтів, які перенесли в анамнезі інсульт/ТІА, порівняно з об’єднаною групою пароксизмальної і персистентної форм аритмії.

В усіх пацієнтів з постійною формою ФП спостерігались клінічні/інструментальні ознаки СН. Поряд з цим, серед пацієнтів з постійною формою аритмії статистично значуще частіше зустрічалась СН ІІА стадії, порівняно з пароксизмальною формою ФП. Була виявлена тенденція до більш частого виявлення пацієнтів з ФК ІІ за шкалою NYHA серед пацієнтів з постійною формою ФП порівняно з пароксизмальною її формою [360, 361].

Порівнювані групи були зіставні за частотою виявлення пацієнтів з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом. Поряд з цим, була виявлена тенденція до більш частої реєстрації структурної патології ЩЗ серед пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, порівняно з пацієнтами з персистентною та постійною її формами (за рахунок пацієнтів з вузловим зобом). При цьому спостерігалась тенденція до найменшої частоти виявлення вузлового зобу серед пацієнтів з персистентною ФП, порівняно з пароксизмальною та постійною її формами.

Порівнювані групи значуще не відрізнялись за частотою виявлення пацієнтів з ЦД типу 2, ХОЗЛ та ХХН. Поряд з цим, спостерігалась тенденція до найменшої частоти виявлення анемічного синдрому серед пацієнтів з персистентною формою ФП, порівняно з пароксизмальною та постійною формами. Пацієнти з дисліпідемією домінували в усіх порівнюваних групах.

Результати лабораторних методів дослідження наведені у табл. А.1. У пацієнтів з постійною формою ФП рівень глікемії натще був статистично значуще вищим порівняно з пароксизмальною формою аритмії. При порівнянні функціонального стану нирок (за рШКФ) та показників ліпідограми статистично значущих відмінностей виявлено не було. У той же час, у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, порівняно з персистентною та постійною її формами, була дещо нижчою кількість еритроцитів. Окрім цього, у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, порівняно з персистентною, спостерігали дещо

нижчі рівні Hb та гематокриту.

При аналізі клінічних характеристик ФП не було встановлено статистично значущих відмінностей у порівнюваних групах щодо частоти виявлення пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом, а також середнього віку дебюту аритмії. Поряд з цим, спостерігалась тенденція щодо більш високої частоти виявлення пацієнтів з дебютом ФП у віці до 50 років у групі з пароксизмальною формою аритмії, порівняно з персистентною та постійною її формами. Аналіз структури віку дебюту ФП за декадами також не виявив статистично значущих відмінностей (табл. 3.2) [360, 361].

Аналіз розподілу пацієнтів у порівнюваних групах за тривалістю анамнезу ФП виявив наступне: у групі персистентної ФП, порівняно з пароксизмальною і постійною її формами, була найбільшою частота виявлення пацієнтів з тривалістю анамнезу аритмії від 1 місяця до 1 року. Поряд з цим, частота виявлення пацієнтів з тривалістю анамнезу аритмії ≥1 року у групі персистентної ФП була найменшою. З цим узгоджується і статистично значуще менша середня тривалість анамнезу аритмії у пацієнтів з персистентною формою ФП, порівняно з пароксизмальною і постійною її формами. Окрім цього, різниця між календарним віком і віком дебюту ФП була найменшою у пацієнтів з персистентною ФП.

ЧШС на тлі ФП при поступленні була статистично значуще вищою у пацієнтів з пароксизмальною формою аритмії, порівняно з персистентною та постійною її формами. Тахісистолічний варіант переважав серед пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, у той час як нормосистолічний – у групі осіб з постійною формою аритмії.

ФП-УД була у 48 (25,8%) пацієнтів. При цьому у структурі випадків ФП-УД, при виписуванні зі стаціонару, переважала персистентна її форма. Безсимптомна ФП статистично значуще частіше виявлялась серед пацієнтів з персистентною ФП, порівняно з пароксизмальною її формою.

Ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc у трьох порівнюваних групах був зіставним. У той же час, геморагічний ризик за шкалою HAS-BLED був вищим серед пацієнтів з пароксизмальною ФП, порівняно з такими з постійною її формою. Окрім того, ризик прогресування ФП за шкалою HATCH був зіставним у пацієнтів з пароксизмальною і персистентною її формами [360, 361].

*Таблиця 3.2*

**Клінічні характеристики ФП у групах з різними її формами**

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Обтяжений сімейний анамнез, n/N (%) | | 19/79 (24) | 20/64 (31) | 9/26 (35) | 0,476 |
| Вік дебюту ФП, років | | 48 (39-54) | 51 (42-55) | 52 (44-59) | 0,277 |
| Вік дебюту ФП <50 років, n (%) | | 53 (62) | 33 (46) | 11 (39) | 0,047 |
| Вік дебюту ФП (років, діапа-зони), n (%) | ≤30 | 10 (12) | 3 (4) | 1 (3) | 0,181 |
| | 31-40 | 12 (14) | 12 (17) | 5 (18) | |
| | 41-50 | 32 (37) | 21 (29) | 7 (25) | |
| | 51-60 | 26 (30) | 32 (44) | 10 (36) | |
| | 61-65 | 6 (7) | 4 (6) | 5 (18) | |
| Вік дебюту ФП ≤40 років, n (%) | | 22 (26) | 15 (21) | 6 (21) | 0,760 |
| Δ (вік календарний−вік дебюту ФП), років | | 4 (1-9) | 1 (0-4) | 4 (1-9) | $p_{1-2} < 0,001$ |
| Анамнез ФП, тривалість, n (%) | До 1 міс. | 7 (8) | 1 (1,4) | 0 | <0,001* |
| | 1 міс. – до 1 року[z] | 12 (14) | 32 (44,4) | 5 (18) | |
| | ≥1 року[z] | 67 (78) | 39 (54,2) | 23 (82) | |
| Анамнез ФП**, місяців | | 48 (24-120) n=79 | 12 (2-48) n=71 | 51 (13-108) n=28 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,014$ |
| Анамнез ФП***, місяців | | 48 (24-120) n=79 | 31 (7-72) n=50 | 60 (36-120) n=22 | $p_{1-2} = 0,043$ $p_{2-3} = 0,011$ |
| ЧШС при поступленні, уд./хв. | | 120 (100-140) | 100 (85-120) | 90 (80-100) | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ |

*Продовження табл. 3.2*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Варіант ФП за ЧШС при поступленні, n (%) | Тахісистолічний$^z$ | 81 (94) | 54 (75) | 17 (61) | $p_{1-2}$ = 0,005<br>$p_{1-3}$ = 0,001 |
| | Нормосистолічний$^z$ | 5 (6) | 18 (25) | 11 (39) | |
| ФП-ТП, n (%) | | 17 (20) | 8 (11) | 2 (7) | 0,149 |
| ФП-УД, n (%) | | 9$^{\#}$ (10) | 33$^{\#\#}$ (46) | 6$^{\#\#\#}$ (21) | $p_{1-2}$ < 0,001 |
| Безсимптомна ФП, n (%)$^z$ | | 6 (7) | 21 (29) | 3 (11) | $p_{1-2}$ = 0,002 |
| Клас за шкалою EHRA, n (%) | I$^z$ | 6 (7) | 21 (29) | 3 (11) | 0,006* |
| | II | 60 (70) | 44 (61) | 21 (75) | |
| | III | 19 (22) | 7 (10) | 4 (14) | |
| | IV | 1 (1) | 0 | 0 | |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, бали | | 2 (1-2) | 1 (1-2) | 2 (1-3) | 0,349 |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, бали, n (%) | 0 бал | 13 (14) | 13 (18) | 5 (18) | 0,603 |
| | 1 бал | 30 (35) | 29 (40) | 7 (25) | |
| | ≥2 балів | 43 (50) | 30 (42) | 16 (57) | |
| Шкала HAS-BLED, бали | | 2 (1-2) | 1 (1-2) | 1 (1-1) | $p_{1-3}$ = 0,015 |
| HAS-BLED, бали, n (%) | <3 | 76 (88) | 66 (92) | 27 (96) | 0,418 |
| | ≥3 | 10 (12) | 6 (8) | 1 (4) | |

*Продовження табл. 3.2*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Шкала HATCH, бали | | 1 (1-1) | 1 (1-1) | - | 0,338 |
| Шкала HATCH, бали, n/N (%) | 0 | 19 (22) | 16 (22) | - | 0,150 |
| | 1 | 61 (71) | 44 (61) | - | |
| | ≥2 | 6 (7) | 12 (17) | - | |
| РЧА в анамнезі, n (%) | | 7 (8) | 1 (1) | 2 (7) | 0,156 |
| Повторна РЧА в анамнезі, n (%) | | 1 (1) | 1 (1) | 2 (7) | 0,141 |

Примітки:

1. $p_{1-2}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і персистентною формами ФП;
2. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і постійною формами ФП;
3. $^{z}$ – статистична значущість різниці у z-тесті;
4. * – результат нестійкий;
5. ** – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця;
6. *** – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця та ФП-УД (ДТН);
7. # – ФП-УД (ВД) – усі випадки;
8. ## – ФП-УД (ВД) – 12 випадків, ФП-УД (ДТН) – 21 випадок;
9. ### – уперше діагностована постійна форма ФП (усі випадки – ФП-УД [ДТН]).

ЕКВ (ЕІТ) в анамнезі була проведена у 25 (13,4%) пацієнтів: 19 – з персистентною формою ФП і 6 – постійною. РЧА в анамнезі була виконана у 10 (5,4%) пацієнтів: 7 – з пароксизмальною формою ФП при поступленні; 1 – персистентною; 2 – постійною її формою. При цьому повторні РЧА були виконані у 4 з 10 пацієнтів. Серед зазначених 10 пацієнтів у 6 була виконана одна процедура РЧА, у 2 – дві процедури, в 1 – три процедури, і в 1 пацієнта – 4 процедури. ІЛВ була виконана у 3 з 10 пацієнтів, КТБ – 4, ІЛВ/КТБ – у 3 пацієнтів.

Пацієнти з епізодами ФП частіше >1 разу на 3 місяці частіше траплялись у групі пароксизмальної її форми порівняно з персистентною формою (69/76 (91%) проти 14/27 (52%), відповідно; $p<0,001$).

Фармакотерапія в анамнезі представлена в табл. А.2. Терапію ААП ІС класу анамнестично частіше отримували пацієнти з пароксизмальною формою ФП, порівняно з особами з персистентною та постійною її формами. ААП ІІІ класу частіше фігурували у схемах ААТ пацієнтів з персистентною формою ФП, порівняно з особами з пароксизмальною формою. Пацієнтам з постійною формою ФП, порівняно з особами з пароксизмальною формою, в анамнезі частіше (на рівні тенденції) призначався дигоксин. Окрім того, пацієнтам з персистентною і постійною ФП, порівняно з пароксизмальною її формою, в анамнезі частіше призначали АК.

ТТЕ була виконана у 184 (98,9%) пацієнтів. При цьому в аналіз були включені дані ТТЕ, виконаної у 132 (71,0%) пацієнтів: у 76 – з пароксизмальною формою ФП (на тлі СР); у 28 – персистентною (серед них у 23 – на тлі СР, і у 5 пацієнтів з ФП, що тривало персистує); у 28 пацієнтів – постійною її формою (табл. 3.3).

Постійна форма ФП, порівняно з минущими її формами, асоціювалась з більшими величинами показників, які характеризують розміри ЛП (ПЗР та $ОЛП_і$), а також частішим виявленням пацієнтів з легеневою гіпертензією. Окрім того, $ОПП_і$ був статистично значуще вищим у групі постійної форми ФП, порівняно з об’єднаною групою пароксизмальної та персистентної її форм.

*Таблиця 3.3*

**Ехокардіографічні показники за різних клінічних форм ФП (n=132)**

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=76 | Персистентна форма ФП n=28 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| ППТ, $м^2$ | 1,97 (1,85-2,15) n=76 | 2,09 (1,97-2,12) n=28 | 2,12 (2,00-2,19) n=28 | $p_{1-3}$=0,008 |
| Висхідна аорта, см | 3,28 (3,13-3,50) n=64 | 3,49 (3,25-3,76) n=18 | 3,61 (3,38-3,77) n=15 | 0,303 |
| ЛП (ПЗР), см | 3,92 (3,61-4,17) | 4,19 (3,90-4,42) | 4,88 (4,37-5,22) | $p_{1-3}$<0,001 $p_{2-3}$=0,009 |
| ЛП (ПЗР)/ППТ, $см/м^2$ | 1,98 (1,83-2,17) | 2,07 (1,90-2,24) | 2,31 (2,05-2,43) | $p_{1-3}$<0,001 |
| $ОЛП_i$, $м^3/м^2$ | 27,0 (20,4-34,8) n=11 | 27,3 (26,0-30,9) n=11 | 39,0 (35,1-44,3) n=13 | $p_{1-3}$=0,003 $p_{2-3}$=0,011 |
| $ОПП_i$, $м^3/м^2$ | 21,2 (18,9-26,0) n=9 | 23,5 (21,0-28,0) n=10 | 35,0 (29,0-38,6) n=11 | $p_{2-3}$=0,005 |
| $ОПП_i$, $м^3/м^2$ | 22,5 (19,6-28,0) n=19 | | 35,0 (29,0-38,6) n=11 | 0,002 |
| Легенева гіпертензія, n (%)$^z$ | 8 (10) | 5 (18) | 11 (39) | $p_{1-3}$=0,016 |
| КДР ЛШ, см | 5,1 (4,7-5,5) | 5,2 (5,0-5,5) | 5,4 (4,7-5,7) | 0,298 |
| Збільшення КДР ЛШ*, n (%) | 10/104 (10) | | 7/28 (25) | 0,095 |

*Продовження табл. 3.3*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=76 | Персистентна форма ФП n=28 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| КСР ЛШ, см | | 3,4 (3,2-3,6) | 3,5 (3,2-3,6) | 3,5 (3,3-4,1) | 0,082 |
| КСР ЛШ, см | | 3,5 (3,2-3,6) n=104 | | 3,5 (3,3-4,1) n=28 | 0,053 |
| Ступінь збільшення КСР ЛШ, n/N (%) | Норма | 91/104 (87) | | 20/28 (71) | 0,091 |
| | I | 8/104 (8) | | 3/28 (11) | |
| | II | 3/104 (3) | | 2/28 (7) | |
| | III | 2/104 (2) | | 3/28 (11) | |
| ТМШПд, см | | 1,20 (1,06-1,25) | 1,10 (1,00-1,27) | 1,2 (1,13-1,35) | 0,060 |
| ТМШПд, см | | 1,16 (1,03-1,26) n=104 | | 1,23 (1,13-1,35) n=28 | 0,030 |
| ТЗСЛШд, см | | 1,15 (1,02-1,24) | 1,10 (0,98-1,22) | 1,20 (1,00-1,25) | 0,419 |
| КДО ЛШ, мл | | 124,9 (103,2-144,4) | 130,7 (119,2-142,2) | 133,4 (100,1-161,7) | 0,580 |
| $КДО_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 62,4 (55,5-72,2) | 65,7 (56,9-73,4) | 65,7 (51,4-72,6) | 0,747 |
| КСО ЛШ, мл | | 48,5 (39,0-55,0) | 51,9 (42,1-55,0) | 51,9 (43,8-72,3) | 0,061 |
| КСО ЛШ, мл | | 49,1 (39,4-55,0) n=104 | | 51,9 (43,8-72,3) n=28 | 0,053 |
| $КСО_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 23,9 (20,5-27,8) | 25,7 (21,2-29,6) | 25,6 (20,2-32,7) | 0,227 |

*Продовження табл. 3.3*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=76 | Персистентна форма ФП n=28 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь збільшення $КСО_i$ ЛШ, n/N (%) | Норма$^z$ | 92/104 (88) | | 19/28 (68) | 0,007** |
| | I | 9/104 (9) | | 4/28 (14) | |
| | II/III$^z$ | 3/104 (3) | | 5/28 (18) | |
| ФВ ЛШ, % | | 62,1 (59,2-65,3) | 61,3 (56,9-65,9) | 57,6 (51,0-61,8) | $p_{1-3}$=0,001 |
| Ступінь зниження ФВ ЛШ, n (%) | Норма$^z$ | 74 (97) | 23 (82) | 20 (71) | $p_{1-3}$=0,005 |
| | Незначне зниження$^z$ | 2 (3) | 5 (18) | 8 (29) | |
| ССФУ ЛШ, % | | 14,9 (13,4-16,1) | 15,5 (14,5-16,9) | 13,5 (12,1-14,3) | $p_{1-3}$=0,004 |
| Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n (%) | Норма$^z$ | 50 (66) | 24 (86) | 12 (43) | 0,010** |
| | I$^z$ | 24 (32) | 2 (7) | 13 (46) | |
| | II | 1 (1) | 2 (7) | 3 (11) | |
| | III | 1 (1) | 0 | 0 | |
| Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n/N (%) | Норма$^z$ | 74/104 (71) | | 12/28 (43) | 0,025** |
| | I$^z$ | 26/104 (25) | | 13/28 (46) | |
| | II | 3/104 (3) | | 3/28 (11) | |
| | III | 1/104 (1) | | 0 | |

*Продовження табл. 3.3*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=76 | Персистентна форма ФП n=28 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ВТСЛШ, см | | 0,45 (0,41-0,49) | 0,42 (0,38-0,46) | 0,45 (0,41-0,48) | 0,124 |
| ММ ЛШ, г | | 223,6 (185,1-268,1) | 224,2 (181,3-268,7) | 253,0 (198,4-351,4) | 0,328 |
| ММ ЛШ/ППТ, г/м$^2$ | | 114,9 (93,1-132,9) | 111,0 (90,2-130,8) | 124,0 (94,9-139,3) | 0,628 |
| ММ ЛШ/зріст, г/м | | 130,3 (110,3-155,5) | 129,0 (102,1-154,8) | 145,2 (106,7-179,7) | 0,394 |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$ | | 50,9 (43,1-59,3) | 49,4 (40,0-59,3) | 54,6 (40,3-69,1) | 0,503 |
| ГЛШ, n (%) | | 55 (72) | 16 (57) | 18 (64) | 0,314 |
| Ступінь ГЛШ, n (%) | Немає ГЛШ | 21 (28) | 12 (43) | 10 (36) | 0,137 |
| | I | 23 (30) | 4 (14) | 4 (14) | |
| | II | 12 (16) | 8 (29) | 4 (14) | |
| | III | 20 (26) | 4 (14) | 10 (36) | |
| Тип ремоделювання ЛШ, n (%) | НГ | 16 (21) | 9 (32) | 3 (11) | 0,048** |
| | КР$^z$ | 5 (7) | 3 (11) | 7 (25) | |
| | КГ | 47 (62) | 11 (39) | 13 (46) | |
| | ЕГ | 8 (10) | 5 (18) | 5 (18) | |
| Тип ремоделювання ЛШ, n/N (%) | НГ | 25/104 (24) | | 3/28 (11) | 0,037** |
| | КР$^z$ | 8/104 (8) | | 7/28 (25) | |
| | КГ | 58/104 (56) | | 13/28 (46) | |
| | ЕГ | 13/104 (12) | | 5/28 (18) | |

*Продовження табл. 3.3*

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=76 | Персистентна форма ФП n=28 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| E/e´ (ЛШ), у.о. | 6,7 (5,2-7,5) n=14 | 5,2 (4,6-7,6) n=9 | 6,9 (5,6-9,2) n=13 | 0,391 |
| Діаметр ПШ, см | 2,61 (2,39-2,85) n=67 | 2,70 (2,46-2,99) n=19 | 2,82 (2,59-3,07) n=17 | 0,104 |
| Стінка ПШ, см | 0,43 (0,40-0,56) n=17 | 0,48 (0,45-0,50) n=9 | 0,50 (0,45-0,62) n=15 | 0,452 |

Примітки:

1. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і постійною формами ФП;
2. $p_{2-3}$ – статистична значущість різниці між персистентною і постійною формами ФП;
3. $^{z}$ – статистична значущість різниці у z-тесті;
4. * – нормальна величина КДР ЛШ: об’єднана група пароксизмальної і персистентної ФП – 94/104 (90%), постійна форма ФП – 21/28 (75%); збільшення КДР ЛШ I ступеня: об’єднана група пароксизмальної і персистентної ФП – 7/104 (7%), постійна форма ФП – 6/28 (21%); збільшення КДР ЛШ II ступеня: об’єднана група пароксизмальної і персистентної ФП – 3/104 (3%), постійна форма ФП – 1/28 (4%) (p=0,065);
5. ** – результат нестійкий.

Статистично значущих відмінностей щодо середніх величин КДР ЛШ у порівнюваних групах виявлено не було. Поряд з цим, спостерігалась тенденція до більшої частоти виявлення пацієнтів зі збільшенням КДР (за рахунок, головним чином, ступеня I) у групі постійної ФП, порівняно з об'єднаною групою пароксизмальної та персистентної її форм. Також, була встановлена тенденція щодо більшої середньої величини КСР ЛШ у пацієнтів з постійною формою ФП, порівняно з об'єднаною групою пароксизмальної та персистентної форм (за верхнім квартилем цього показника).

Група постійної форми ФП характеризувалась більшою середньою величиною ТМШПд, порівняно з об'єднаною групою пароксизмальної та персистентної її форм.

Статистично значущих відмінностей щодо показників КДО та $КДО_i$ у порівнюваних групах виявлено не було. У той же час, була виявлена відмінність у структурі пацієнтів з різним ступенем збільшення $КСО_i$ ЛШ у порівнюваних групах, а саме за рахунок частоти виявлення осіб зі збільшенням $КСО_i$ II/III ступеня у пацієнтів з постійною формою ФП, порівняно з об'єднаною групою минущих її форм. Група постійної ФП, порівняно з пароксизмальною її формою, характеризувалась дещо гіршою скоротливою функцією ЛШ (у вигляді показників ФВ та ССФУ ЛШ).

При порівнянні трьох клінічних форм ФП була встановлена різниця щодо частоти виявлення пацієнтів з КР ЛШ між групами постійної і пароксизмальної її форм. Подібна відмінність була виявлена і при зіставленні постійної форми ФП з об'єднаною групою пароксизмальної та персистентної її форм [361-363].

Ураховуючи межовий рівень статистичної значущості при порівнянні частоти виявлення типів ремоделювання у групах з різними клінічними формами ФП (p=0,048), додатково були проаналізовані окремі ехокардіографічні параметри в усіх 184 пацієнтів: 86 – з пароксизмальною формою ФП, 70 – персистентною та 28 – постійною (табл. А.3). Так, група постійної ФП характеризувалась більш високою частотою виявлення пацієнтів з підвищенням КДР I ступеня, порівняно з об'єднаною групою пароксизмальної та персистентної її форм. За іншими

показниками ремоделювання ЛШ статистично значущих відмінностей у порівнюваних групах виявлено не було. Порівнювані групи були зіставні за наявністю і ступенем ГЛШ, а також типами ремоделювання ЛШ [360-363].

У табл. А.4 наведені дані щодо асоціативних зв'язків ремоделювання ЛШ з окремими клінічними та ехокардіографічними показниками у пацієнтів з ФП: статтю, АГ (ГХ), її стадією та ступенем, глобальним ССР, ІХС, МФ, наявністю субклінічної ФП, балом за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і ступенем збільшення ПЗР ЛП.

Серед наведених у табл. А.4 показників, ремоделювання ЛШ найбільш тісно асоціювалось з наявністю АГ (ГХ). Поряд з цим, КГ ЛШ асоціювалась з частішим виявленням пацієнтів з балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а також зі збільшенням ПЗР ЛП III ступеня (15% (15/103) проти 4% (3/81) в об'єднаній групі інших типів ремоделювання ЛШ, відповідно; p=0,006) (табл. А.4). Слід зазначити, що більшість випадків ГПМК (9 (75%) з 12 пацієнтів) трапились у пацієнтів з КГ ЛШ. У свою чергу, НГ ЛШ асоціювалась з більшою частотою виявлення пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та субклінічною ФП (табл. А.4). Окрім того, група НГ ЛШ, порівняно з об'єднаною групою інших типів ремоделювання ЛШ, характеризувалась найбільшою частотою виявлення пацієнтів без ознак прогресування ФП за шкалою HATCH: 53% (17/32) проти 14% (18/124), відповідно (p<0,001) [360-362].

Таким чином, ураховуючи встановлені асоціації клінічних та ехокардіографічних показників у пацієнтів з ФП, з урахуванням типу ремоделювання ЛШ, необхідно розглядати їхню комплексну взаємодію у процесі стратифікації ризику як виникнення ФП, так і її прогресування, а також розвитку ускладнень. Такий інтегральний підхід до вивчення клінічних даних та результатів візуалізаційних методів дослідження дозволить оптимізувати фенотипування пацієнтів з ФП та удосконалити пацієнт-орієнтовані профілактичні, діагностичні і лікувальні заходи [11].

Загальноприйнята на сьогоднішній день класифікація клінічних форм ФП [21], хоча і має важливе значення у контексті, наприклад, визначення потенційної ефективності інвазивних методів її лікування, не враховує усі можливі «джерела»

гетерогенності цього порушення серцевого ритму, у т.ч. етіологічні чинники, особливості фенотипових «портретів» пацієнтів (зокрема їхню коморбідну обтяженість), різноплановість симптоматики тощо. Справді, виникнення і прогресування ФП можливе на тлі різного ступеня вираженості ФР та структурно-функціональних змін міокарда. У свою чергу, навіть в межах однієї клінічної форми ФП, існують суттєві індивідуальні відмінності як проявів самої аритмії (зокрема, тривалості і частоти епізодів), так і ступеня їхньої вираженості (від субклінічних до тяжких) [296].

У зв'язку з цим, для більш глибокого розуміння гетерогенністі ФП, яка, імовірно, є відображенням відповідної гетерогенності її патофізіологічних механізмів, науковий і практичний інтерес представляє вивчення інших чинників, асоційованих з ФП, зокрема генетичних. При цьому, одним із інструментів вивчення взаємозв'язків між певною генетичною послідовністю (регіоном хромосоми, гаплотипом, геном чи алелем) та фенотипом (специфічною фенотиповою рисою, метаболічним шляхом чи захворюванням), як відомо, є генетичні асоціативні дослідження [364].

## 3.2. Алельний поліморфізм гена конексину-40 (rs10465885) у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу

У модифікації ризику виникнення практично всіх ССЗ беруть участь успадковані поліморфні варіанти послідовностей ДНК. Проведені упродовж останніх років дослідження дозволили ідентифікувати десятки генетичних варіантів (ОНП), асоційованих з виникненням ФП. Ці ОНП розташовані поблизу генів, які кодують структурні і функціональні білки, чинники транскрипції, білки іонних каналів тощо [13, 14, 29, 30, 174, 175, 181, 185, 191, 365-369]. Як було зазначено вище, одним з «лідерів» серед числа генетичних варіантів, асоційованих з ФП, виступає ген *GJA5*, що кодує Cx40 [36-43, 205-217, 370, 371]. Поряд з цим, у базах даних Ensemble (спільний науковий проект European Bioinformatics Institute і Wellcome Trust Sanger Institute, заснований в 1999 році перед завершенням проекту

«Геном людини») немає інформації щодо розподілу варіантів (алелі і генотипи) rs10465885 гена GJA5 у популяції європеоїдів, що представляють різні регіони України (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=5960621), так само, як і в доступній літературі − у пацієнтів з ФП тієї ж географічної та етнічної приналежності.

Виходячи з цього, перспективним є вивчення зазначеного алельного поліморфізму у популяції європеоїдів, що представляють різні регіони України, − як серед пацієнтів з ФП, так й осіб з ФР ССЗ, а також зіставлення отриманих даних з результатами інших досліджень, проведених із залученням європеоїдів.

Для реалізації цього завдання ретроспективно були проаналізовані дані, отримані в результаті комплексного обстеження 112 пацієнтів з ФП, вибірка яких була сформована на базі досліджуваної когорти 186 пацієнтів.

Серед зазначених пацієнтів було 86 (76,8%) чоловіків і 26 (23,2%) жінок; середній вік становив (50±10) років (мінімальний вік − 25 років, максимальний − 65 років). ІМТ обстежених пацієнтів становив 28,0 (25,4-31,1) кг/м$^2$, ожиріння реєстрували у 36 (26,8%) осіб. Дисліпідемія була виявлена у 86 (76,8%) пацієнтів. На момент включення в дослідження палило 13 (11,6%) пацієнтів.

ГХ діагностували у 77 (68,8%) пацієнтів. Клінічні форми ІХС були наступними: дифузний кардіосклероз – у 56 (83,6%) пацієнтів; стабільна стенокардія напруження – в 11 (16,4%). Поєднання ГХ з ІХС була у 57 (50,9%) пацієнтів. МФ діагностували у 40 (35,7%) пацієнтів, МКМП – у 5 (4,5%). ЦД типу 2 був у 5 (4,5%) пацієнтів. Серед обстежених пацієнтів у 43 (38,4%) була пароксизмальна форма ФП, у 49 (43,7%) – персистентна, а у 20 (17,9%) – постійна. Обтяжений по ФП сімейний анамнез був у 32 (33%) пацієнтів (дані були доступні у 97 осіб).

Характеристика осіб контрольної групи наведена у розділі «Матеріал і методи дослідження». Клінічні характеристики 112 пацієнтів з ФП і 78 осіб групи контролю, у контексті їх зіставлення, представлені в табл. А.5. Основна і

контрольна групи були зіставні за віком і статтю. Група пацієнтів з ФП характеризувалась статистично значуще більшою частотою АГ, а також більш високими значеннями ІМТ, ТГ і ЛПВГ. Окрім того, в групі контролю були більш висока частота виявлення курців, вище рівень ЗХС і глікемії натще. Слід зазначити, що більш високий рівень ТГ позитивно корелював з ІМТ як у всьому масиві учасників дослідження ($r = 0,35$, $p < 0,001$), так і в кожній групі окремо (група ФП: $r = 0,30$, $p = 0,004$; група контролю: $r = 0,27$, $p = 0,017$).

Розподіл частоти виявлення різних варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) наведений в табл. 3.4 та рис. 3.1. Розподіл генотипів rs10465885 у групі контролю відповідав закону Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,16$). Згідно з даними табл. 3.4, як в групі пацієнтів з ФП, так і серед контрольних осіб домінували гетерозиготи (49,1% і 41%, відповідно). Частота виявлення варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) в групі пацієнтів з ФП статистично значуще не відрізнялася від такої в групі контролю. Крім того, частоти виявлення алелів T і C у групі ФП (50,5% і 49,5%, відповідно) і контролю (48,7% і 51,3%, відповідно) також були зіставні. Частота виявлення варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) за різних клінічних форм ФП представлена в табл. А.6.

У групі персистентної ФП спостерігалася тенденція до більш високої частоти виявлення алеля C у порівнянні з іншими формами ($\chi^2 = 6,468$; $p = 0,039$; $p=0,088$ (МЛГ) проти пароксизмальної форми).

Аналіз розподілу генотипів й алелів rs10465885 у чоловіків і жінок (табл. А.7) показав, що в групі пацієнтів з ФП спостерігалася тенденція до більш високої частоти виявлення гетерозигот серед жінок в порівнянні з чоловіками (69% і 43%, відповідно; $\chi^2 = 5,827$; $p = 0,054$). Окрім того, також спостерігалася тенденція до більш високої частоти виявлення гетерозигот серед жінок з ФП у порівнянні з жінками групи контролю (69% і 28%, відповідно; $\chi^2 = 7,474$; $p = 0,024$). Відмінностей щодо розподілу алелів rs10465885 серед чоловіків та жінок у групах порівняння не спостерігалося [372-375].

Порівняння ехокардіографічних показників у групах ФП (з вилученням пацієнтів з ЦД: n=107) та контролю (n=78) передбачало попереднє формування PSM-груп у відношенні 1:1. У результаті процедури PSM були сформовані дві групи (по 60 осіб у кожній), зіставні за такими показниками, як: вік, стать, частота виявлення АГ, а також тривалість її анамнезу (табл. А.8).

*Таблиця 3.4*

**Частота виявлення варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) у пацієнтів з ФП та осіб групи контролю**

| Показники | Пацієнти з ФП n=112 | Група контролю n=78 | p |
|---|---|---|---|
| Гомозиготи за референтним алелем (ТТ), n (%), 95% ДІ | 29 (25,9) [14,7-30,9] | 22 (28,2) [18,2-38,2] | 0,520 |
| Гетерозиготи (СТ), n (%), 95% ДІ | 55 (49,1) [40,0-58,4] | 32 (41,0) [31,1-51,9] | |
| Гомозиготи за мінорним алелем (СС), n (%), 95% ДІ | 28 (25,0) [17,0-33,0] | 24 (30,8) [20,6-41,1] | |
| Референтний алель (Т), n/N (%), 95% ДІ | 113/224 (50,5) [43,9-57,0] | 76/156 (48,7) [40,9-56,5] | 0,755 |
| Мінорний алель (С), n/N (%), 95% ДІ | 111/224 (49,5) [43,0-56,1] | 80/156 (51,3) [43,5-59,1] | |

Примітка. N – загальна кількість алелів.

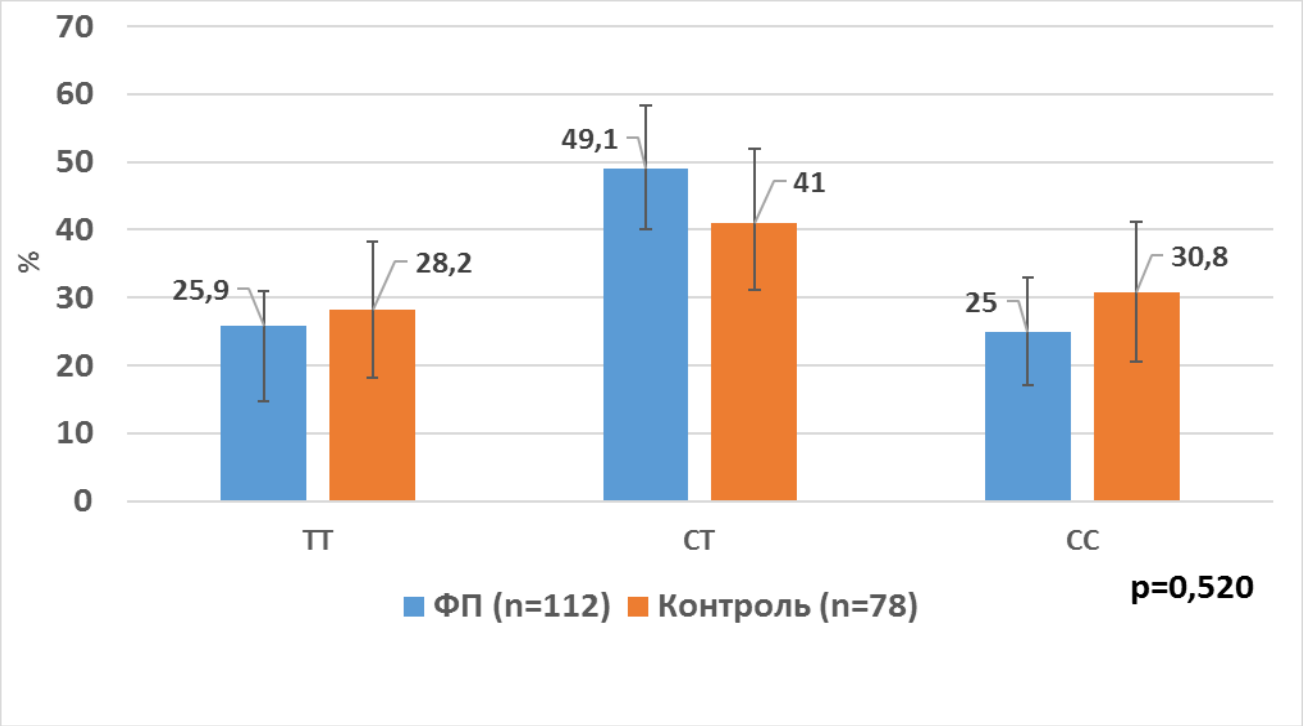



Рис. 3.1. Частота виявлення (%, 95% ДІ) генотипів rs10465885 серед пацієнтів з ФП та осіб групи контролю

ФП у PSM-групі (n=30), порівняно з PSM-групою контролю (n=30), асоціювалась з більшим ПЗР ЛП та гіршим ССФУ ЛШ. Окрім того, сформовані PSM-групи були зіставні за частотою виявлення різних генотипів rs10465885.

На сьогоднішній день у світі проведено ряд досліджень ОНП rs10465885 у пацієнтів з ФП [36, 38, 40, 43]. Так, у дослідженні S. Carballo et al. [43] були залучені 196 пацієнтів з медикаментозно резистентною, симптомною ФП з (n=104) або без структурних уражень міокарда («неструктурна» ФП; n=92), які були спрямовані на проведення РЧА. Група контролю включала 89 осіб (характеристики груп ФП і контролю, а також критерії включення та виключення при їх формуванні – див. табл. Б.5). Серед досліджуваних ОНП був rs10465885 (−26A → G) гена Cx40.

Результати зіставлення відповідних груп ФП і контролю в оригінальному дослідженні та дослідженні S. Carballo et al. [43] наведені у табл. А.9. Так, група ФП у дослідженні S. Carballo et al. [43] відрізнялась від оригінальної групи ФП за наступними ознаками: старший вік; частіше виявлення пацієнтів, що палили; менша частота виявлення дисліпідемії та АГ; а також менший середній показник ІМТ. Водночас, порівнювані групи ФП були зіставні за розподілом генотипів rs10465885, а також алелів A (T) та G (C). У свою чергу, група контролю у дослідженні S. Carballo et al. [43] відрізнялась від оригінальної контрольної групи за наступними ознаками: старший вік; частіше виявлення осіб, що палили; а також менша частота виявлення дисліпідемії. Окрім того, у групі контролю дослідження S. Carballo et al. [43] було 9 (10,1%) пацієнтів з ЦД, на відміну від оригінальної контрольної групи, де таких осіб не включали. Утім, подібно до груп ФП, відповідні порівнювані групи контролю були зіставні за частотою виявлення генотипів й алелів rs10465885.

У цілому, незважаючи на зазначені вище відмінності груп ФП і контролю у дослідженні S. Carballo et al. [43] та оригінальному дослідженні, у т.ч. меншу «обтяженість» групи-компаратора ФП за АГ (30,4% проти 68,8% в оригінальній групі), частота виявлення генотипів rs10465885, а також алелів A (T) та G (C) у групах ФП і контролю дослідження S. Carballo et al. [43] була зіставною, що узгоджувалось з отриманими нами даними.

В іншому дослідженні I. Christophersen et al. [38], також обраному як компаратор, брали участь 342 пацієнта скандинавського регіону (Копенгаген, Данія; Осло і Vestre Viken, Норвегія) з дебютом ізольованої ФП до 50 років. Одна з контрольних груп складалася з 534 осіб середнього віку, аналогічної етнічної приналежності, без даних про ФП та інші ССЗ, в т.ч. інсульт в анамнезі, проте з високою поширеністю ФР ФП. Окрім того, у цій роботі була використана база даних Ensemble, яка містить інформацію про розподіл частоти виявлення різних алельних варіантів rs10465885 у популяції і субпопуляціях європеоїдів (1000 Genomes Project).

Розподіл частоти виявлення різних генотипів й алелів rs10465885 в оригінальному дослідженні, дослідженні I. Christophersen et al. [38], а також у популяціях 1000 Genomes Project підсумовано в табл. А.10. Згідно з даними табл. А.10, частоти виявлення генотипів rs10465885, а також референтного і мінорного алелів в оригінальному дослідженні (групи ФП і контролю) були зіставні з показниками в дослідженні I. Christophersen et al. [38] (групи ФП і контролю), а також у контрольних групах європеоїдів. У той же час, I. Christophersen et al. [38] показали, що пацієнти з «ізольованою» ФП частіше були носіями алеля А в порівнянні з контрольними особами (ВШ 1,30 (95% ДІ 1,07-1,58); p = 0,011). При порівнянні з населенням європеоїдів 1000 Genomes Project (n = 379), автори отримали подібні результати (ВШ 1,39 [95% ДІ 1,13-1,72]; p = 0,002) [38].

Оскільки частоти виявлення генотипів rs10465885, а також референтного і мінорного алелів в оригінальній групі ФП, на відміну від пацієнтів в дослідженні I. Christophersen et al. [38], були зіставні як зі своєю, так і всіма порівнюваними контрольними групами, був проведений порівняльний аналіз двох зазначених груп ФП за доступними даними (табл. 3.5).

Порівняльний аналіз двох груп ФП показав, що в дослідженні I. Christophersen et al. [38] вибірка пацієнтів характеризувалася більш раннім дебютом аритмії, більш високим середнім ростом і, при зіставній масі тіла, − меншою величиною ІМТ, вищим середнім значенням САТ і ДАТ (в порівнянні з пацієнтами оригінальної вибірки без АГ), а також переважанням пароксизмальної ФП (і меншою частотою виявлення постійної її форми).

*Таблиця 3.5*

**Демографічні та клінічні показники у групах ФП в оригінальному дослідженні та дослідженні I. Christophersen et al. [38]**

| Показники | | Оригінальне дослідження n=112 | I. Christophersen et al. [38] n=342 | p |
|---|---|---|---|---|
| Чоловіки, n (%) | | 86 (76,8) | 280 (81,9) | 0,270 |
| Жінки, n (%) | | 26 (23,2) | 62 (18,1) | |
| Вік дебюту ФП, роки | M±СВ | 46±10 | 34±9 | <0,001 |
| | M [95% ДІ] | 46 [44-48] | 34 [33-35] | - |
| Зріст, см | M±СВ | 177±8,3 | 183±9 | <0,001 |
| | M [95% ДІ] | 177 [176-179] | 183 [182-184] | - |
| Маса тіла, кг | M±СВ | 90±17,5 | 89±17 | 0,591 |
| | M [95% ДІ] | 90 [87-93] | 89 [87-91] | - |
| ІМТ, кг/м$^2$ | M±СВ | 28,7±5,04 | 26,5±4,4 | <0,001 |
| | M [95% ДІ] | 28,7 [27,8-29,6] | 26,5 [26,0-27,0] | - |
| САТ, мм рт. ст. | M±СВ | 116±8,9 | 128±15 | <0,001 |
| | M [95% ДІ] | 116 [113-119] | 128 [126-130] | - |
| ДАТ, мм рт. ст. | M±СВ | 74±6,0 | 78±10 | <0,001 |
| | M [95% ДІ] | 74 [72-76] | 78 [77-79] | - |
| Форма ФП | Пароксизмальна, n (%)$^z$ | 43 (38,4) | 203 (59,4) | <0,001 |
| | Персистентна, n (%) | 49 (43,7) | 116 (33,8) | |
| | Постійна, n (%)$^z$ | 20 (17,9) | 23 (6,8) | |
| Обтяжений за ФП сімейний анамнез, n (%) | | 32/97** (33) | 123 (36) | 0,631 |

Примітки:

1. * − пацієнти без АГ (ГХ) (n=36);
2. ** − пацієнти з доступними даними щодо сімейного анамнезу;
3. $^z$ – статистична значущість різниці у z-тесті.

Окрім дослідження I. Christophersen et al. [38], зіставлення отриманих нами результатів проводили також із даними дослідження R. Wirka et al. [36], де для вивчення асоціації ОНП в промоторах A (rs12408178) і B (rs10465885) гена *GJA5* були відібрані по 3 когорти пацієнтів з ФП і відповідних контрольних осіб. Усі пацієнти були європеоїдами і відповідали фенотипу «ізольованої» ФП, яка визначалася як ФП за відсутності структурної хвороби серця. Пацієнтами з раннім дебютом ФП вважалися такі, в яких аритмія була діагностована у віці ≤60 років. Доступні для зіставлення дані оригінального дослідження, а також когорт пацієнтів з ФП в дослідженнях I. Christophersen et al. [38] і R. Wirka et al. [36], у т.ч. критерії включення і виключення, зведені у табл. А.11 (до аналізу залучено також дані двох інших досліджень [185, 189]).

У пацієнтів в дослідженні I. Christophersen et al. [38] ФП дебютувала в молодшому віці (34 (95% ДІ 33-35) року) в порівнянні з оригінальним дослідженням (46,5 (95% ДІ 44,6-48,4) років), когортами MGH (46,1 (95% ДІ 44,9-47,2) років) та ARIC (60,5 (95% ДІ 59,9-61,1) років). Окрім того, когорту ARIC відрізняв також і старший вік дебюту ФП серед пацієнтів з її дебютом у віці ≤60 років (56,7 (95% ДІ 55,9-57,5) років). Це пов’язано з переважанням пацієнтів, у яких ФП дебютувала у віці старше 60 років [36, 185].

Порівняння віку дебюту ФП у групі пацієнтів з її дебютом у віці ≤60 років в оригінальному дослідженні і когортах R. Wirka et al. [36] показав, що в когорті MGH і серед наших пацієнтів спостерігалася тенденція до більш раннього дебюту аритмії (44,3 (95% ДІ 43,2-45,4) року і 46,0 (95% ДІ 44,2-47,9) років, відповідно).

Наведені у табл. А.11 групи пацієнтів з ФП була зіставні за статтю. ІМТ в оригінальному дослідженні, а також в когортах CCAF, ARIC і MGH, був вищим, порівняно з таким у роботі I. Christophersen et al. [38, 185, 189].

У дослідженні R. Wirka et al. [36] було показано, що в когорті CCAF ОНП у промоторі B (алель G) асоціювався з раннім дебютом ФП (частота алеля G в CCAF – 51,8%, групі контролю – 46,9%; ВШ 1,18 (95% ДІ 1,00-1,39); p = 0,046), на відміну від ОНП у промоторі A (ВШ 1,11 (95% ДІ 0,93-1,34); p = 0,26). Мета-аналіз, що включав всі 3 когорти пацієнтів з ФП, підтвердив результати, отримані в когорті

CCAF, щодо асоціації алеля G (rs10465885) з раннім дебютом ФП (частота алеля у пацієнтів з ФП – 50,2%, загальній групі контролю – 47,5 %; ВШ 1,16 (95% ДІ 1,02-1,31); p = 0,022). Той же мета-аналіз не виявив статистично значущої асоціації ОНП у промоторі А з раннім дебютом ФП (ВШ 1,07 (95% ДІ 0,92-1,23); p = 0,37). Однак, при включенні до досліджуваної когорти ФП пацієнтів усіх вікових груп, мета-аналіз не продемонстрував статистично значущої асоціації ОНП в обох промоторах А і В з фенотипом «ізольованої» ФП (у порівнянні з відповідними контрольними групами), що свідчить про потенційно більш значущий вплив генетичних чинників у виникненні цієї аритмії в осіб молодшого віку [36, 185, 189, 372-375].

Таким чином, розподіл варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) гена, що кодує Cx40, був зіставним серед пацієнтів з ФП та контрольних осіб. З урахуванням сучасних підходів до комплексного аналізу генетичних та негенетичних даних [8, 47, 49, 295], а також зважаючи на мультифакторіальний характер ФП, наступний етап дослідження передбачав вивчення генотип-фенотипових асоціацій у пацієнтів з ФП, незалежно від встановленого нами частотного розподілу генотипів та алелів ОНП rs10465885 у порівнюваних групах [32, 376].

*Основні результати розділу 3 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:*

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. Укр. кардіол. журн. 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, самостійна 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 (rs 10465885) 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. 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).*

5. 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).*

6. Sychov 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).*

7. 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).*

8. 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).*

# РОЗДІЛ 4
# КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ ЗА РІЗНИХ ГЕНОТИПІВ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40

Вивчення генетичних варіантів, потенційно пов'язаних з виникненням ФП, поглиблює розуміння патофізіологічних механізмів її виникнення, а також відкриває перспективи для нових напрямів лікування [30, 153]. Однак, необхідно враховувати, що генотипування далеко не завжди є доступним в умовах реальної клінічної практики, тому науковий і практичний інтерес представляє вивчення асоціації генетичних чинників з фенотиповими ознаками, з якими, у першу чергу, стикається клініцист. Для реалізації цього завдання клінічні, лабораторні та інструментальні показники порівнювались у групах з трьома генотипами rs10465885.

Результати порівняння клінічних характеристик пацієнтів в залежності від генотипу rs10465885 наведені в табл. Б.1. Так, у групах з генотипами ТТ і СТ домінували пацієнти у віці 51 року і старше, в той час як при генотипі СС частіше (на рівні тенденції) зустрічалися молодші пацієнти (31-40 років). Жіноча стать асоціювалась з більш високою частотою носійства генотипу СТ (у рамках наддомінантної моделі успадкування): частота виявлення генотипів ТТ/СС серед чоловіків та жінок – 57% та 31%, відповідно; частота виявлення генотипу СТ серед чоловіків і жінок – 43% проти 69% (p = 0,034). Окрім цього, була виявлена тенденція до більш високого середнього зросту серед пацієнтів з генотипом СС. Група генотипу СС характеризувалася тенденцією до більшої частоти виявлення пацієнтів з низьким і помірним глобальним ССР, а також, у порівнянні з об'єднаною групою ТТ/СТ, статистично значуще більш низькою частотою виявлення пацієнтів з ознаками СН [377]. Статистично значущих відмінностей щодо лабораторних показників у групах порівняння виявлено не було. Клінічні характеристики ФП залежно від генотипу rs10465885 наведені у табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Клінічні характеристики ФП за різних генотипів rs10465885**

| Показник | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Обтяжений сімейний анамнез, n/N (%) | | 5/25 (20) | 20/48 (42) | 8/27 (30) | 0,159 |
| Вік дебюту ФП, роки | | 49 (36-54) | 47 (42-54) | 45 (34-52) | 0,587 |
| Вік дебюту ФП (діапазони), n (%) | ≤30 років | 5 (17) | 3 (5) | 4 (14) | 0,260 |
| | 31-40 років | 4 (14) | 10 (18) | 7 (25) | |
| | 41-50 років | 7 (24) | 23 (42) | 7 (25) | |
| | 51-60 років | 11 (38) | 18 (33) | 7 (25) | |
| | ≥61 року | 2 (7) | 1 (2) | 3 (11) | |
| Δ (вік календарний − вік дебюту ФП), роки | | 3 (0-8) | 3 (0-7) | 3 (0-4) | 0,479 |
| Анамнез ФП (трива-лість), n (%) | До 1 міс. | 1 (4) | 5 (9) | 0 | 0,434 |
| | 1 міс. – до 1 року | 7 (24) | 6 (29) | 9 (32) | |
| | ≥1 року | 21 (72) | 34 (62) | 10 (68) | |
| Анамнез ФП*, місяці | | 42 (10-108) n=28 | 36 (6-84) n=50 | 30 (6-51) n=28 | 0,425 |
| Анамнез ФП**, місяці | | 60 (24-120) n=23 | 54 (11-102) n=44 | 48 (24-72) n=18 | 0,558 |
| ЧШС при поступленні, уд./хв. | | 100 (80-120) | 105 (90-125) | 105 (85-130) | 0,607 |
| Варіант ФП за ЧШС при поступлен-ні, n (%) | Тахісисто-лічний | 22 (76) | 48 (87) | 21 (75) | 0,275 |
| | Нормосисто-лічний | 7 (24) | 7 (13) | 7 (25) | |

*Продовження табл. 4.1*

| Показник | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ФП-ТП, n (%) | | 2 (7) | 7 (13) | 5 (18) | 0,456 |
| Тип ФП, n (%) | Рецидивна | 20 (69) | 38 (69) | 16 (57) | 0,070 |
| | ФП (УД-ВД) | 4 (14) | 11 (20) | 2 (7) | |
| | ФП (УД-ДТН) | 5 (17) | 6 (11) | 10 (36) | |
| Тип ФП, n (%) | Рецидивна | 58/84 (69) | | 16/28 (57) | 0,021 |
| | ФП (УД-ВД) | 15/84 (18) | | 2/28 (7) | |
| | ФП (УД-ДТН)[z] | 11/84 (13) | | 10/28 (36) | |
| Форма ФП, n (%) | Пароксизмальна | 14 (48) | 22 (40) | 7 (25) | 0,161 |
| | Персистентна | 8 (28) | 24 (44) | 17 (61) | |
| | Постійна | 7 (24) | 9 (16) | 4 (14) | |
| Субклінічна ФП, n (%) | | 6 (21) | 12 (22) | 7 (25) | 0,919 |
| Клас за шкалою EHRA, n (%) | I | 6 (21) | 12 (22) | 7 (25) | 0,926 |
| | II | 18 (62) | 34 (62) | 15 (54) | |
| | III | 5 (17) | 8 (14) | 6 (21) | |
| | IV | 0 | 1 (2) | 0 | |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, бали | | 1 (0-2) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 0,527 |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, n (%) | 0 балів | 9 (31) | 9 (16,5) | 7 (25) | 0,259 |
| | 1 бал | 8 (28) | 26 (47) | 14 (50) | |
| | ≥2 балів | 12 (41) | 20 (36,5) | 7 (25) | |
| Шкала HAS-BLED, бали | | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 0,937 |
| HAS-BLED, бали, n (%) | <3 | 28 (97) | 52 (95) | 26 (93) | 0,825 |
| | ≥3 | 1 (3) | 3 (5) | 2 (7) | |
| Шкала HATCH, бали | | 1 (0-1) n=22 | 1 (1-1) n=46 | 1 (1-1) n=24 | 0,421 |

*Продовження табл. 4.1*

| Показник | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Шкала HATCH, бали, n/N (%) | 0 | 9/22 (41) | 10/46 (22) | 6/24 (25) | 0,468 |
| | 1 | 10/22 (45) | 30/46 (65) | 16/24 (67) | |
| | ≥2 | 3/22 (14) | 6/46 (13) | 2/24 (8) | |
| ААТ I і III класів в анамнезі, n (%) | | 19 (66) | 39 (71) | 14 (50) | 0,169 |
| РЧА в анамнезі, n (%) | | 2 (7) | 1 (2) | 2 (7) | 0,411 |
| Повторні РЧА в анамнезі, n (%) | | 1 (3) | 1 (2) | 0 | 0,617 |
| ЕКВ (EIT) в анамнезі, n (%) | | 5 (31) | 10 (18) | 2 (7) | 0,390 |
| Часті епізоди ФП, n/N (%) | | 9/14 (64) | 25/29 (86) | 7/10 (70) | 0,226 |
| Середня тривалість епізоду ФП, n/N (%) | До 24 год | 12/14 (86) | 17/23 (74) | 9/10 (90) | 0,457 |
| | 24 – до 48 год | 1/14 (7) | 1/23 (4) | 0 | |
| | 48 год – до 7 діб | 0 | 3/23 (13) | 0 | |
| | 7 діб – до 1 міс. | 0 | 2/23 (9) | 1/10 (10) | |
| | 1 міс. – до 1 року | 1/14 (7) | 0 | 0 | |
| Максимальна тривалість епізоду ФП, n/N (%) | До 24 год | 7/18 (39) | 9/40 (22,5) | 4/23 (17) | 0,168 |
| | 24 – до 48 год | 1/18 (6) | 5/40 (12,5) | 2/23 (9) | |
| | 48 год – до 7 діб | 2/18 (11) | 5/40 (12,5) | 1/23 (4) | |
| | 7 діб – до 1 міс. | 0 | 6/40 (15) | 3/23 (13) | |
| | 1 міс. – до 1 року | 8/18 (44) | 15/40 (37,5) | 10/23 (44) | |
| | ≥1 року | 0 | 0 | 3/23 (13) | |

Примітки:

1. $^{z}$ – статистично значуща різниця у стовпчиках у z-тесті;
2. * – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця;
3. ** – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця та ФП (УД-ДТН).

Згідно з даними табл. 4.1, не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами з різними генотипами rs10465885 за більшістю клінічних характеристик ФП. Водночас, була встановлена тенденція щодо більшої частоти виявлення пацієнтів з ФП (УД-ДТН), у групі генотипу CC, порівняно з групами TT і CT: 36%, 17% та 11%, відповідно (p=0,070). Ця відмінність досягнула статистичної значущості у рецесивній моделі успадкування: 36% (генотип CC) проти 13% (генотипи TT/CT), відповідно (p=0,021).

Порівняння показників структурно-функціонального стану міокарда не виявило статистично значущих відмінностей в групах порівняння щодо переважної більшості досліджуваних параметрів (табл. Б.2). Група генотипу CC характеризувалась меншим середнім $ОПП_i$ порівняно з групою генотипу TT. Окрім того, у групі CC спостерігалась тенденція до більших значень ССФУ ЛШ, порівняно з групами TT і CT. Ця відмінність набула статистичної значущості при порівнянні групи CC з об'єднаною групою TT/CT. Поряд з цим, група CC, порівняно з TT і CT, характеризувалась більшою (на рівні тенденції) частотою виявлення пацієнтів без ГЛШ (за ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, а також з урахуванням усіх індексів ММ ЛШ). При цьому зазначені відмінності за обома показниками набули статистичної значущості у рецесивній моделі успадкування [377, 378].

У зв'язку з відсутністю статистично значущих відмінностей щодо більшості досліджуваних показників у групах порівняння, для визначення їхніх можливих взаємозв'язків з ОНП rs10465885, був проведений генетичний НМ-алгоритм. Для проведення генетичного НМ-алгоритму вхідні кількісні показники були перетворені в порядкові. У результаті роботи НМ-генетичного алгоритму були відібрані наступні ознаки, асоційовані з ОНП rs10465885 (умовні «наслідки» − генотип CC проти об'єднаної групи генотипів [TT + CT]): вік (на момент включення в дослідження; градації за діапазонами − див. табл. Б.1); СН (градації «немає СН», «СН I стадії» та «СН IIA стадії»), ТЗСЛШд (градації «норма», потовщення I та II ступенів [337, 338]), ССФУ ЛШ (градації «норма», зниження I, II та III ступенів [337, 338]), а також ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$ (градації «норма», збільшення I, II і III ступенів [337, 338]).

Зазначені «наслідки», а також асоційовані ознаки («предиктори») були використані для побудови НММ – лінійної (ЛІН1) і нелінійної (БШП1).

У результаті проведення ROC-аналізу була встановлено, що ППК для БШП1 (0,795 [95% ДІ 0,708-0,866]) була більшою за таку в ЛІН1 (0,686 [95% ДІ 0,591-0,770]), хоча ця відмінність не досягнула заданого рівня статистичної значущості (p=0,124). У моделі БШП1 ознаки, асоційовані з ОНП rs10465885, за показником «Ratio» (Ч-НММ) ранжувались наступним чином: ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$ (2,0233); вік (1,9312); ССФУ ЛШ (1,6590); СН (1,5229); і ТЗСЛШд (1,3066) [377-381]. Архітектура БШП1 наведена на рис. 4.1.

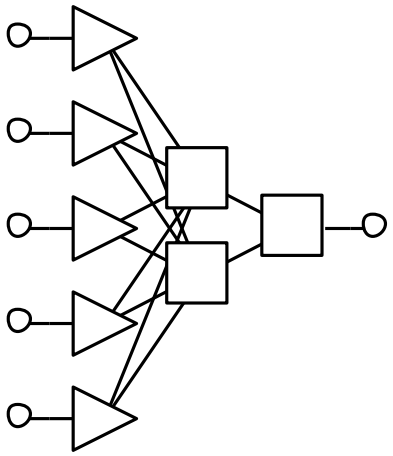


Рис. 4.1. Архітектура БШП1 з одним прихованим шаром (5 «предикторів»)

Отже, носійство генотипу rs10465885 CC у пацієнтів з ФП, порівняно з об’єднаною групою TT/CT (рецесивна модель успадкування), асоціювалось з нижчою частотою виявлення осіб з ознаками СН (54% проти 87%, відповідно; p<0,001), частішим виявленням випадків ФП-УД (ДТН) (36% проти 13%, відповідно; p=0,02), кращою скоротливою функцією ЛШ за показником його ССФУ (15,5% (14,0-16,4%) проти 14,0% (13,0-15,5%), відповідно; p=0,01), а також рідшим виявленням пацієнтів з ГЛШ, визначеної за показником ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$ (39% проти 64%, відповідно; p=0,03) [377-381].

*Основні результати розділу 4 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:*

1. 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).*

2. Михалева ТВ, Гетьман ТВ, Сычев ОС. Полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40 у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза: анализ ассоциированных фенотипических признаков. В: Матеріали 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).*

3. 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).*

4. 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):153-154*(Дисертант здійснила обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

5. 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 сформувала досліджувану вибірку пацієнтів, опрацювала й узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

# РОЗДІЛ 5
# ФЕНОТИПОВІ КЛАСТЕРИ ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ: ПОЛІМОРФІЗМ rs10465885 ГЕНА КОНЕКСИНУ-40, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА

Клінічне фенотипування – один із напрямів трансляції результатів генетичних досліджень в клінічну практику. Існують різноманітні форми його реалізації, зокрема проведення аналізу на великих масивах даних, у т.ч. у рамках повнофеномних досліджень. Однак, необхідно усвідомити, що, незважаючи на досить великі обсяги даних, ці дослідження не позбавлені системних помилок як у традиційному фенотипуванні захворювань (у т.ч. пов’язаних з критеріями включення і недостатністю даних), так і більш детальному, кількісному їх фенотипуванні, необхідному для всебічного опису того чи іншого стану в рамках персоналізованої медицини [139].

Фенотипування дозволяє знайти найбільш значущі взаємозв’язки генетичних і фенотипових параметрів, що дає можливість виділяти фенотипові «портрети» («кластери», «патерни») пацієнтів з ФП, які дозволяють запідозрити участь генетичних чинників у виникненні цієї аритмії в кожному конкретному випадку. Виділення зазначених фенотипових кластерів (груп) може сприяти оптимізації індивідуалізованого (персоніфікованого) ведення пацієнтів з ФП в умовах реальної клінічної практики за рахунок більш точної стратифікації ризику, а також інтенсифікації динамічного спостереження з метою профілактики ускладнень [214].

На підставі зазначених ознак, асоційованих з ОНП rs10465885 гена Cx40 (див. результати генетичного НМ-алгоритму у розділі 4), за допомогою самоорганізованих НММ Кохонена були виділені чотири фенотипові кластери ($К_{1-4}$) пацієнтів з ФП: $К_1$ (n = 33), $К_2$ (n = 29), $К_3$ (n = 16) і $К_4$ (n = 34). Найбільш віддаленими один від одного були $К_1$ і $К_4$ [377, 378, 380-382].

У табл. В.1-В.3 наведені результати порівняння поліморфізму rs10465885 (генотипи), клінічних та лабораторних показників у досліджуваних кластерах.

Згідно з даними табл. В.1, частота виявлення пацієнтів з генотипом СС, у порівнянні з частотою виявлення генотипів ТТ/СТ, в $К_1$ була статистично значуще вищою, ніж у об'єднаному кластері ($К_2$ + $К_3$ + $К_4$). Окрім цього, $К_1$, порівняно з ($К_2$ + $К_3$ + $К_4$), також асоціювався з меншою частотою виявлення генотипу СТ.

$К_1$, порівняно з іншими кластерами, характеризувався включенням найбільш молодих пацієнтів (табл. В.2). Аналіз вікової структури кластерів показав, що пацієнти, включені в дослідження у віці ≤30 років, траплялись лише в $К_1$. У цьому же кластері була найбільш високою частота виявлення пацієнтів у віці 31-40 років.

Пацієнти $К_1$, порівняно з іншими кластерами, мали найбільш високий середній зріст. Спостерігалась тенденція до більшої маси тіла у $К_4$ (порівняно з $К_1$); при цьому ІМТ у $К_4$ був статистично значуще вищим за такий у $К_1$. Відмінності показника ІМТ у порівнюваних кластерах були зумовлені частотою виявлення пацієнтів з нормальною масою тіла, а також ожирінням (ІМТ ≥30,0 кг/м$^2$). Відмінність вказаних кластерів за статтю полягала у більшій частоті виявлення чоловіків у $К_1$, порівняно з об'єднаним кластером ($К_2$ + $К_3$ + $К_4$).

Були виявлені відмінності у нозологічній структурі порівнюваних кластерів. АГ (ГХ) рідше зустрічалась в $К_1$ порівняно з кластерами $К_{2-4}$. Окрім того, у $К_4$ була найменшою частота виявлення пацієнтів з ІІ стадією ГХ, і, навпаки, найбільша – з ІІІ її стадією. У $К_1$ домінували пацієнти з низьким чи помірним глобальним ССР. Натомість, у $К_4$ була найбільш високою частота виявлення пацієнтів з дуже високим глобальним ССР. $К_1$ характеризувався найменшою частотою виявлення пацієнтів з ІХС, зокрема відсутністю пацієнтів зі стабільною стенокардією, а також домінуванням пацієнтів з МФ. Поряд з цим, частота виявлення пацієнтів з ознаками СН була найменшою у $К_1$. Усі пацієнти $К_1$ мали СН І стадії, у той час як у $К_4$ таких пацієнтів було найменше, а частота виявлення СН ІІА стадії була найбільшою.

$К_4$, у порівнянні з $К_1$, характеризувався найбільш високою частотою виявлення пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну різного ступеня, а також пацієнтів з метаболічними порушеннями в цілому.

При аналізі лабораторних показників (табл. В.3) була виявлена тенденція щодо більш високого середнього рівня глікемії натще серед пацієнтів з $К_4$, порівняно з пацієнтами $К_1$ (відмінності при парних зіставленнях статистично незначущі). Окрім того, $К_1$, порівняно з $К_4$, характеризувався найбільш високим середнім показником рШКФ. Така відмінність була зумовлена, в першу чергу, найбільш високою частотою виявлення пацієнтів з рШКФ >90 мл/хв./1,73 $м^2$ у $К_1$, порівняно з $К_{2-4}$.

Клінічні характеристики ФП у пацієнтів, що належать до різних фенотипових кластерів, наведені у табл. 5.1. У цілому, $К_1$, порівняно з $К_3$ і $К_4$, характеризувався більш раннім дебютом ФП. Зокрема, у $К_1$, порівняно з об'єднаним кластером ($К_2$+$К_3$+$К_4$), статистично значуще частіше траплялись пацієнти з дебютом ФП у віці до 40 років включно. Окрім того, спостерігалась тенденція до більш високої частоти виявлення пацієнтів з безсимптомною ФП у $К_1$ порівняно з іншими кластерами. Ця відмінність набула статистичної значущості при зіставленні $К_1$ з об'єднаним кластером ($К_2$+$К_3$+$К_4$). $К_1$, порівняно з $К_4$, характеризувався більш низьким ризиком тромбоемболічних ускладнень за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а також геморагічних ускладнень за шкалою HAS-BLED.

У табл. В.4 наведені результати порівняння ехокардіографічних показників у досліджуваних кластерах. Було встановлено, що $К_4$, у порівнянні з $К_1$-$К_3$, у цілому, характеризувався вираженішими змінами структурно-функціонального стану міокарда, які найбільш чітко простежувались при їх зіставленні з такими у $К_1$ [377, 378, 380-382].

Як було зазначено у розділі 4, асоційовані з ОНП rs10465885 показники були використані для побудови двох НММ – ЛІН1 та БШП1. Окрім того, зважаючи на сильний кореляційний зв'язок між віком пацієнтів (включення в дослідження) і віком дебюту ФП ($r=0,77$; $p<0,001$), був проведений додатковий аналіз з побудовою двох НММ – лінійної ЛІН2 та нелінійної (БШП2), − де як «наслідки» були також генотип rs10465885 (генотип «СС» проти об'єднаної групи [«ТТ+СТ»]), однак, замість віку (на момент включення в дослідження) включили вік дебюту ФП як «предиктор» [383-387].

*Таблиця 5.1*

**Клінічні характеристики ФП за різних фенотипових кластерів (n=112)**

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Обтяжений сімейний анамнез, n/N (%) | | 9/29 (31) | 13/27 (48) | 4/15 (27) | 7/29 (24) | 0,245 |
| Вік дебюту ФП, роки | | 35 (30-46) | 49 (39-53) | 51 (45-55) | 51 (45-57) | $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ |
| Вік дебюту ФП (діапазони), n (%) | ≤30 років$^z$ | 11 (33,3) | 1 (3) | 0 | 0 | <0,001* |
| | 31-40 років | 10 (30,3) | 7 (24) | 1 (6) | 3 (9) | |
| | 41-50 років | 6 (18,2) | 11 (38) | 7 (44) | 13 (38) | |
| | 51-60 років | 6 (18,2) | 8 (28) | 7 (44) | 15 (44) | |
| | 61-65 років | 0 | 2 (7) | 1 (6) | 3 (9) | |
| Вік дебюту ФП, n (%) | ≤40 років$^z$ | 21 (64) | 8 (27) | 1 (6) | 3 (9) | $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} < 0,001$ |
| | >40 років$^z$ | 12 (36) | 21 (73) | 15 (94) | 31 (91) | |
| Δ (вік календарний – вік дебюту ФП), роки | | 2 (0-6) | 3 (0-5) | 3 (0-5) | 4 (1-9) | 0,489 |
| Анамнез ФП, тривалість, n (%) | До 1 міс. | 1 (3) | 2 (7) | 1 (6) | 2 (6) | 0,674 |
| | 1 міс. – до 1 року | 12 (36) | 8 (28) | 6 (38) | 6 (18) | |
| | ≥1 року | 20 (61) | 19 (65) | 9 (56) | 26 (76) | |

*Продовження табл. 5.1*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Анамнез ФП**, місяців | | 24 (2-79) n=32 | 30 (8-60) n=27 | 36 (6-60) n=15 | 51 (18-108) n=32 | 0,421 |
| Анамнез ФП***, місяців | | 48 (6-96) n=25 | 48 (24-84) n=19 | 54 (15-101) n=12 | 60 (24-108) n=29 | 0,772 |
| ЧШС при поступленні, уд./хв. | | 120 (90-120) | 100 (85-120) | 120 (100-130) | 110 (90-120) | 0,056 |
| Варіант ФП за ЧШС при поступленні, n (%) | Тахісистолічний | 27 (82) | 21 (72) | 15 (94) | 28 (82) | 0,367 |
| | Нормосистолічний | 6 (18) | 8 (28) | 1 (6) | 6 (18) | |
| ФП-ТП, n (%) | | 4 (12) | 3 (10) | 4 (25) | 3 (9) | 0,418 |
| ФП-УД, n (%) | | 14 (42) | 12 (41) | 4 (25) | 8 (23) | 0,263 |
| Тип ФП на момент включення в дослідження, n (%) | Рецидивна ФП | 19 (58) | 17 (59) | 12 (75) | 26 (76) | 0,409 |
| | ФП-УД (ВД) | 7 (21) | 4 (14) | 1 (6) | 5 (15) | |
| | ФП-УД (ДТН) | 7 (21) | 8 (27) | 3 (19) | 3 (9) | |
| Форма ФП, n (%) | Пароксизмальна | 16 (49) | 8 (28) | 8 (50) | 11 (32) | 0,212 |
| | Персистентна | $14^{\#}$ (42) | $12^{\#\#}$ (41) | 7 (44) | 16 (47) | |
| | Постійна | 3 (9) | 9 (31) | 1 (6) | 7 (21) | |
| Безсимптомна ФП, n (%) | | 12 (36) | 7 (24) | 3 (19) | 3 (9) | 0,058 |
| Безсимптомна ФП, n/N (%) | | 12/33 (36) | 13/79 (17) | | | 0,040 |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, бали | | 0 (0-1) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 2 (1-2) | $p_{1-4} < 0,001$ |

*Продовження табл. 5.1*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Шкала HAS-BLED, бали | | 0 (0-1) | 1 (1-2) | 2 (1-2) | 2 (1-2) | $p_{1-4}$ =0,001 |
| Клас по шкалі EHRA, n (%) | I | 12 (36) | 7 (24) | 3 (19) | 3 (9) | 0,322 |
| | II | 15 (46) | 17 (59) | 11 (69) | 24 (70) | |
| | III | 6 (18) | 5 (17) | 2 (12) | 6 (18) | |
| | IV | 0 | 0 | 0 | 1 (3) | |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, n (%) | 0 балів$^z$ | 19 (58) | 5 (17) | 0 | 0 | <0,001 |
| | 1 бал$^z$ | 9 (27) | 15 (52) | 12 (75) | 13 (38) | |
| | ≥2 бали$^z$ | 5 (15) | 9 (31) | 4 (25) | 21 (62) | |

Примітки:

1. * – результат нестійкий;
2. ** – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця;
3. *** – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця та ФП (УД-ДТН);
4. # – у т.ч. 2 пацієнтів з тривало персистентною ФП;
5. ## – у т.ч. 1 пацієнт з тривало персистентною ФП;
6. z – статистична значущість різниці у z-тесті (стовпчики).

Архітектура БШП2 відповідала такій у БШП1 (рис. 4.1). У результаті проведення порівняльного ROC-аналізу (рис. В.1, табл. В.5) було показано, що БШП2, порівняно з ЛІН2, найкраще описує досліджуваний взаємозв'язок. У цілому, ППК для БШП2 серед порівнюваних моделей була найбільшою, хоча статистично значуще не відрізнялась від такої у БШП1 (p=0,262).

Згідно з даними табл. В.5, ЧТ і СП для БШП1 (пороговий рівень >0,1665) становили, відповідно, 64,3% (95% ДІ 44,1-81,4%) та 86,9% (95% ДІ 77,8-93,3%). При виборі іншого порогового рівня (>0,0832) з метою досягнення більш оптимального «балансу» між ЧТ і СП, спостерігався лише незначний ріст ЧТ (67,9% проти 64,3%), що супроводжувалось, однак, суттєвою втратою СП (72,6% проти 86,9%). Окрім цього, це поєднувалось зі зниженням ДТ моделі (71,4% проти 81,3%), а також ПЦ(+) (45,2% проти 62,1%).

Натомість, характеристична крива для БШП2, порівняно з БШП1, більшою мірою наближалась до верхнього лівого кута графіку «ЧТ/СП», що дало можливість досягнути більш оптимального «компромісу» між ЧТ і СП. Аналіз показників ВП(+) та ВП(–) вказує на те, що носійство генотипу rs10465885 «СС» є у 3,88 разу більш імовірне у випадку Y>0,2097, порівняно з Y≤0,2097. З іншого боку, ймовірність носійства генотипу «не-СС» при Y>0,2097 та Y≤0,2097 становить 1:3,7 (табл. В.5).

У моделі БШП2 ознаки, асоційовані з ОНП rs10465885, за показником «Ratio» (Ч-НММ) ранжувались наступним чином: ТЗСЛШд (1,5843); вік дебюту ФП (1,4620); СН (1,4402); ССФУ ЛШ (1,1695); і ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$ (1,1662). Таким чином, носійство генотипу rs10465885 СС (у рамках БШП2) найбільш тісно асоціювалось з показником ТЗСЛШд.

На підставі зазначених вище асоційованих ознак (у т.ч. віку дебюту ФП замість віку включення в дослідження), за допомогою самоорганізованих НММ Кохонена, на всій популяції включених у дослідження пацієнтів з ФП (n=186) були виділені чотири фенотипові кластери (ФКл): ФКл$_1$ (n = 67), ФКл$_2$ (n = 38), ФКл$_3$ (n = 35) і ФКл$_4$ (n = 46). Найбільш віддаленими один від одного були ФКл$_1$ і ФКл$_4$ [383-387].

У табл. В.6 наведений розподіл генотипів rs10465885 у пацієнтів з ФП залежно від ФКл. Так, частота виявлення генотипу СТ у $ФКл_1$ була статистично значуще нижча за таку в об'єднаному кластері ($ФКл_2$ + $ФКл_3$ + $ФКл_4$). Натомість, генотип СС траплявся статистично значуще частіше у $ФКл_1$ порівняно з об'єднаним кластером, що також спостерігалось і в рамках рецесивної моделі.

За допомогою НММ БШП2 була визначена ймовірність носійства генотипу rs10465885 «СС» у 74 пацієнтів, яким не проводили генотипування (табл. В.6). Так, частота виявлення пацієнтів з високою ймовірністю носійства «СС» була статистично значуще вищою у $ФКл_1$ порівняно з об'єднаним кластером ($ФКл_2$ + $ФКл_3$ + $ФКл_4$). При цьому варто зазначити, що статистично значущих відмінностей частоти виявлення пацієнтів з високою ймовірністю носійства «СС» між $ФКл_2$, $ФКл_3$ і $ФКл_4$ виявлено не було.

Аналіз сумарної частоти виявлення носіїв генотипу rs10465885 СС та осіб з високою ймовірністю його носійства показав, що цей показник у $ФКл_1$ був статистично значуще вищим за такий в об'єднаному кластері ($ФКл_2$ + $ФКл_3$ + $ФКл_4$). При цьому статистично значущих відмінностей у частоті виявлення таких пацієнтів між $ФКл_2$, $ФКл_3$ і $ФКл_4$ виявлено не було (табл. В.6).

Відмінності клінічних (табл. В.7 і В.8), лабораторних (табл. В.9) та ехокардіографічних показників (табл. В.10) у $ФКл_{1-4}$, у цілому, відповідали таким у $К_{1-4}$ [374, 375, 383-387].

При порівнянні ехокардіографічних показників у PSM-групах (зіставних за віком, статтю, частотою виявлення ГХ та тривалістю її анамнезу) виявили, що ФП у $ФКл_1$ (n=30), порівняно з PSM-групою контролю (n=30), асоціювалась з більшим ПЗР ЛП (табл. В.11). У той же час, ФП в об'єднаному кластері ($ФКл_2$ + $ФКл_3$ + $ФКл_4$) (n=22), порівняно PSM-групою контролю (n=22), окрім більшого ПЗР ЛП, асоціювалась також з більшими величинами ТМШПд, ТЗСЛШд, ВТСЛШ, гіршим ССФУ ЛШ, а також тенденцією до більших показників ММ ЛШ/зріст та ММ ЛШ/$зріст^{2,7}$ (табл. В.11).

Як було зазначено вище, $ФКл_1$, порівняно з об'єднаним кластером ($ФКл_2$ + $ФКл_3$ + $ФКл_4$), асоціювався з більш високою частотою виявлення генотипу

rs10465885 CC (37,8% проти 16,4%, відповідно; p=0,010); пацієнтів з умовно «високою» ймовірністю носійства «CC» (59,1% проти 13,5%, відповідно; p<0,001); а також сумарною частотою виявлення пацієнтів-носіїв CC та осіб з умовно «високою» ймовірністю його носійства (44,8% [95% ДІ (32,9-56,9%); n=30/67] проти 15,1% [95% ДІ (9,2-22,2%); n=18/119], відповідно; p<0,001). Останній показник був статистично значуще вищим за такий у контрольних когортах I. Christophersen et al. [38] (25,7% (95% ДІ 21,9-29,5%); p=0,003 [n=129]) і 1000 Genomes Project (об'єднана когорта EUR: 25,25% (95% ДІ 21,45-29,03%); p=0,002 [n=127]) [386, 388-390] (рис. 5.1).

Поряд з цим, ФП – як у загальній PSM-групі пацієнтів (n=30), так і $ФКл_1$ (PSM-група), – порівняно з відповідними контрольними групами, асоціювалась з більшим ПЗР ЛП (див. табл. А.8 та В.11). Окрім цього, ФП в об'єднаному кластері ($ФКл_2$ + $ФКл_3$ + $ФКл_4$) (PSM-група), порівняно з відповідною групою контролю, додатково асоціювалась з вираженішими структурно-функціональними змінами міокарда, зокрема ЛШ (див. табл. В.11) [386].

Отже, серед досліджуваних пацієнтів з ФП виявлена фенотипова група (кластер) ($К_1$ або $ФКл_1$), яка, порівняно з іншими виділеними групами (кластерами) ($К_{2-4}$ або $ФКл_{2-4}$), характеризувалась частішим виявленням носіїв генотипу CC (rs10465885), а також осіб з умовно «високою» ймовірністю носійства цього генотипу. Зазначена група (кластер) була представлена, більшою мірою, чоловіками молодшого віку (на момент включення в дослідження), без значущих коморбідних станів, асоціювалась з рідшим виявленням ГХ та меншою тривалістю її анамнезу, частішим виявленням МФ, а також, у переважній більщості випадків, − відсутністю ознак СН і виражених структурно-функціональних порушень міокарда, зокрема ЛШ.

Поряд з цим, основними клінічними особливостями ФП у пацієнтів зазначеної групи (кластеру), на відміну від інших порівнюваних груп (кластерів), були наступні: більш ранній дебют аритмії (зокрема, частіше виявлення пацієнтів з дебютом ФП у віці до 40 років включно), частіше виявлення пацієнтів з безсимптомним перебігом ФП, а також менший ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc.

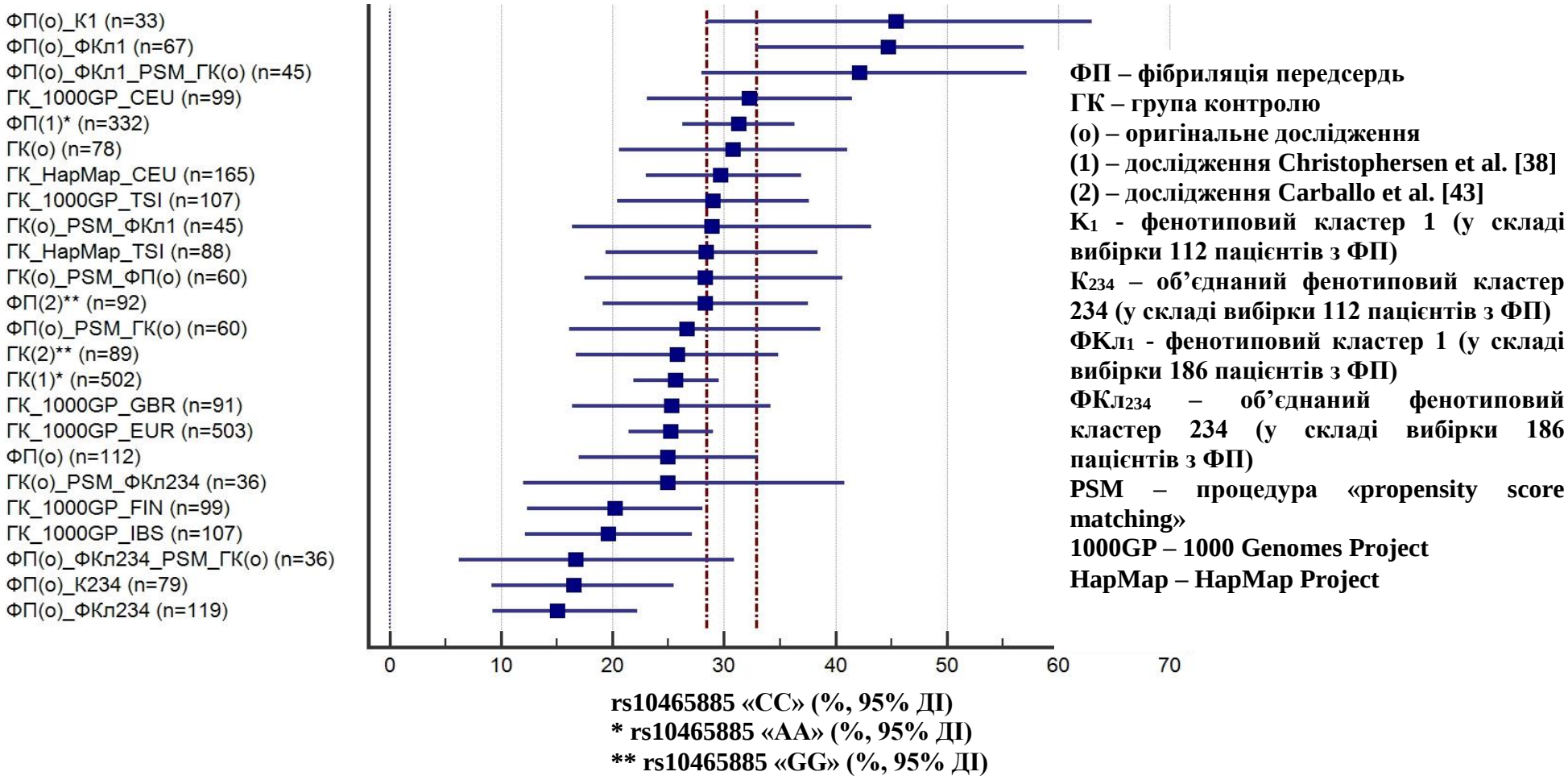



Рис. 5.1. Частота виявлення генотипу rs10465885 CC(у $К_1$ і $К_{234}$, а також відповідних PSM-групах контролю), сумарна частота виявлення носіїв генотипу rs10465885 CC та осіб з умовно «високою» ймовірністю його носійства (у $ФКл_1$ і $ФКл_{234}$, а також відповідних PSM-групах контролю) (оригінальне дослідження), генотипів AA та GG у групах ФП і контролю (дослідження-компаратори). Вертикальні лінії позначають нижню межу 95% ДІ частоти виявлення варіантів rs10465885 CC у $К_1$ та «CC» у $ФКл_1$ (пацієнти з генотипом CC та умовно «високою» ймовірністю його носійства)

Практична значущість виділення кластеру (групи) пацієнтів, що фенотипово відповідають $К_1$ ($ФКл_1$) може полягати, зокрема, в тому, що так звана «ізольована ФП» (або ФП, що максимально наближена до такого фенотипу), відповідно до сучасних уявлень, у часовому контексті позиціонується як ранній етап «неізольованої» ФП, за якої ФР на момент встановлення діагнозу носять «прихований», безсимптомний характер, однак, можуть клінічно маніфестувати упродовж кількох найближчих років [128, 160].

Також було встановлено, що ФП неклапанного ґенезу у пацієнтів віком до 65 років асоційована з ОНП rs10464885 гена Cx40 та структурно-функціональним станом ЛШ залежно від їхнього фенотипового «портрету» [386]. Імовірно, існування генетичних аспектів патогенезу ФП доцільно розглядати у пацієнтів з раннім її дебютом (у т.ч. випадках субклінічної ФП), переважно у чоловіків молодшого віку, за відсутності ознак СН і виражених структурно-функціональних змін міокарда.

Таким чином, виділення у клінічній практиці окремих фенотипових груп (кластерів) 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. При цьому важливо пам’ятати, що пацієнти з ФП і більш «сприятливим» коморбідним «тлом» можуть мати досить несприятливий профіль ризику і прогноз. ФП в осіб молодого віку може бути маркером не менш серйозного ССЗ (відносність «доброякісності» «ізольованої» ФП), а ЛП виступає своєрідним «дзеркалом здоров’я» людського організму.

У цілому, пацієнти з виявленою ФП, − навіть такою, що відповідає фенотипу «ізольованої» (чи максимально до нього наближеною), − потребують всебічного ретельного обстеження і подальшого спостереження для моніторування самої аритмії і виявлення як ФР, так і «прихованих» ССЗ, що потребує постійного переоцінювання у зв’язку зі старінням. За таких умов доцільним є перегляд, або навіть уникнення використання терміну «ізольована ФП». Більше того, діагностичні тести і лікування повинні бути не «безвиразними» і незмінними, а, за

можливості, максимально індивідуалізованими [25, 128, 160].

*Основні результати розділу 5 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:*

1. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів 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).*

2. 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).*

3. 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).*

4. Михалева ТВ, Сычев ОС, Гетьман ТВ, Гурьянов ВГ, Михалев КА. Полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40 и фенотипические кластеры пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного ґенеза. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):153-154. *(Дисертант здійснила обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

5. 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 сформувала досліджувану вибірку пацієнтів, опрацювала й узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

6. Sychov 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).*

7. 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)*.

8. 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).*

9. Mikhalieva TV, Sychov 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).*

10. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного ґенезу: 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):42-44. *(Автор здійснила обстеження пацієнтів, брала участь у статистичній обробці даних, узагальнила отримані результати та сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

11. Міхалєва 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. 74-8. *(Дисертант брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

12. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу: 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):48-9.

*(Здобувачем набрано фактичний матеріал, проведене його опрацювання, узагальнено результати та сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

# РОЗДІЛ 6
# ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ, А ТАКОЖ ЇЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ У ПОСТІЙНУ ФОРМУ. ФЕНОТИП-ГЕНОТИПОВІ ГРУПИ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ РЕЦИДИВУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ

## 6.1. Предиктори дожиття без повторного виникнення аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму. Інтегральні кластери пацієнтів з фібриляцією передсердь з урахуванням поліморфізму rs10465885 гена конексину-40

Згідно з результатами спостереження досліджуваних пацієнтів з ФП, дані про такий «твердий» клінічний наслідок, як «смерть», були доступні у 167 (89,8%) осіб. Усього впродовж періоду спостереження були зареєстровані 5 (3,0%) смертельних випадків (зазначеним пацієнтам на момент включення в дослідження було 30, 36, 52, 58 і 65 років, відповідно). Дані про інші «тверді» клінічні наслідки були доступні у 163 (87,6%) пацієнтів, а саме: ішемічний інсульт – у 5 (3,1%) осіб (6 випадків); ТІА – 3 (1,8%) пацієнтів (4 випадки); тромбоемболія гілок легеневої артерії – в 1 (0,6%) пацієнта; шлунково-кишкова кровотеча на тлі прийому пероральних АК – в 1 (0,6%) пацієнта. Окрім того, планове транскутанне коронарне втручання було виконане 2 (1,2%) пацієнтам. Дані про клінічний перебіг ФП були доступні у 161 (86,6%) пацієнта і представлені у табл. Г.1. У цієї ж кількості пацієнтів (n=161) були доступні дані про фармакотерапію у динаміці спостереження, які наведені у табл. Г.2.

У рамках стратегії контролю СР у 104 пацієнтів були проаналізовані 122 випадки ВСР: МКВ (32 випадки у 29 пацієнтів [у 3 пацієнтів – 3 додаткових випадки]), ЕКВ (ЕІТ) (63 випадки у 53 пацієнтів [у 6 пацієнтів – 10 додаткових випадків]) та РЧА (27 випадків у 22 пацієнтів [у 5 пацієнтів – 5 додаткових

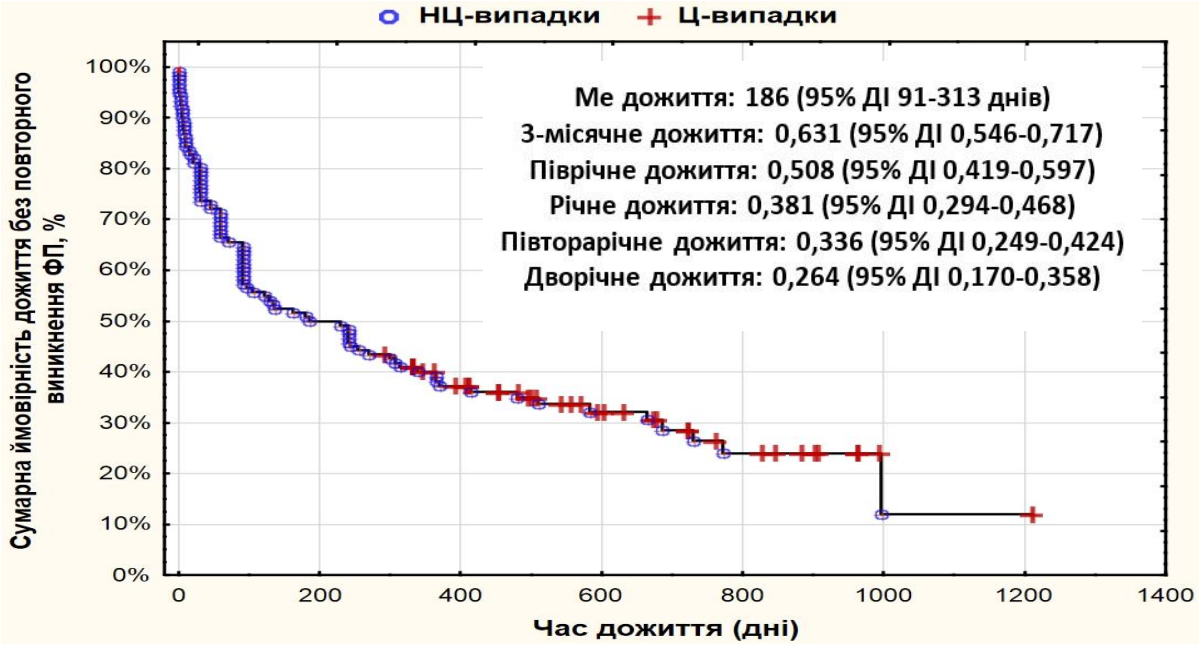
випадків]). У цілому, у 12 пацієнтів додатково аналізували 18 повторних випадків. Серед цих 104 пацієнтів у 13 осіб аналізували 15 анамнестичних випадків ВСР (відносно «індексного» випадку), де були дані про час до настання досліджуваного «сурогатного» клінічного наслідку («рецидив ФП»). Протирецидивна ААТ (з урахуванням анамнестичних даних, а також ефективності кардіоверсії на стаціонарному етапі) була представлена препаратами IC (пропафенон – у 20 (16,4%) випадках, етацизин – 3 (2,5%), флекаїнід – 1 [0,8%]) і III класів (аміодарон – у 79 випадках (64,8%), соталол – 9 [7,4%]). Тривалість динамічного спостереження становила (Me [$Q_1$-$Q_3$]) 23 (15-29) місяці.

«Сурогатний» клінічний наслідок «рецидив ФП» констатували у випадку документально підтвердженого/-их епізоду/-ів ФП (за допомогою стандартної ЕКГ чи ХМ). Серед 5 смертельних випадків троє розцінені як нецензуровані, двоє – цензуровані [383]. Детальні характеристики досліджуваних випадків ВСР наведені у табл. Г.3-Г.6.

На рис. 6.1 наведена крива дожиття без повторного виникнення ФП (Kaplan-Meier; з урахуванням усіх 122 випадків ВСР). Частота виявлення випадків рецидиву ФП і, відповідно, − утримання СР після ВСР, на різних часових етапах динамічного спостереження, наведена на рис. 6.2. Таким чином, у міру збільшення тривалості динамічного спостереження спостерігали прогресуюче збільшення частоти виявлення випадків рецидиву ФП після ВСР ($p<0,001$ для тренду).

Порівняльна клінічна характеристика випадків ВСР наведена у табл. Г.7. Так, порівнювані групи були зіставні за більшістю наведених показників, окрім тривалості анамнезу ФП, яка була статистично значуще більшою у групі РЧА порівняно з групами МКВ та ЕКВ (EIT). Поряд з цим, порівнювані групи відрізнялись також за профілем середньої/максимальної тривалості епізодів ФП, а саме: випадки ВСР з приводу епізодів ФП <48 год були представлені лише у групах МКВ та РЧА, у той час як випадки, переважно, з максимальною тривалістю епізоду ФП від 1 місяця до 1 року, домінували у групі ЕКВ (EIT).

У табл. Г.8 наведена частота виявлення випадків утримання СР і рецидиву ФП на різних часових етапах динамічного спостереження.




**Кількість випадків у групі ризику**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 122 | 61 | 38 | 20 | 10 | 1 | 1 | 0 |

Рис. 6.1. Крива дожиття без повторного виникнення ФП (Kaplan-Meier) після відновлення СР (з урахуванням всіх 122 випадків). Нецензуровані (завершені; НЦ) випадки – 85 (69,7%); цензуровані (Ц) – 37 (30,3%). Ме дожиття: 186 (95% ДІ 91-313) днів.

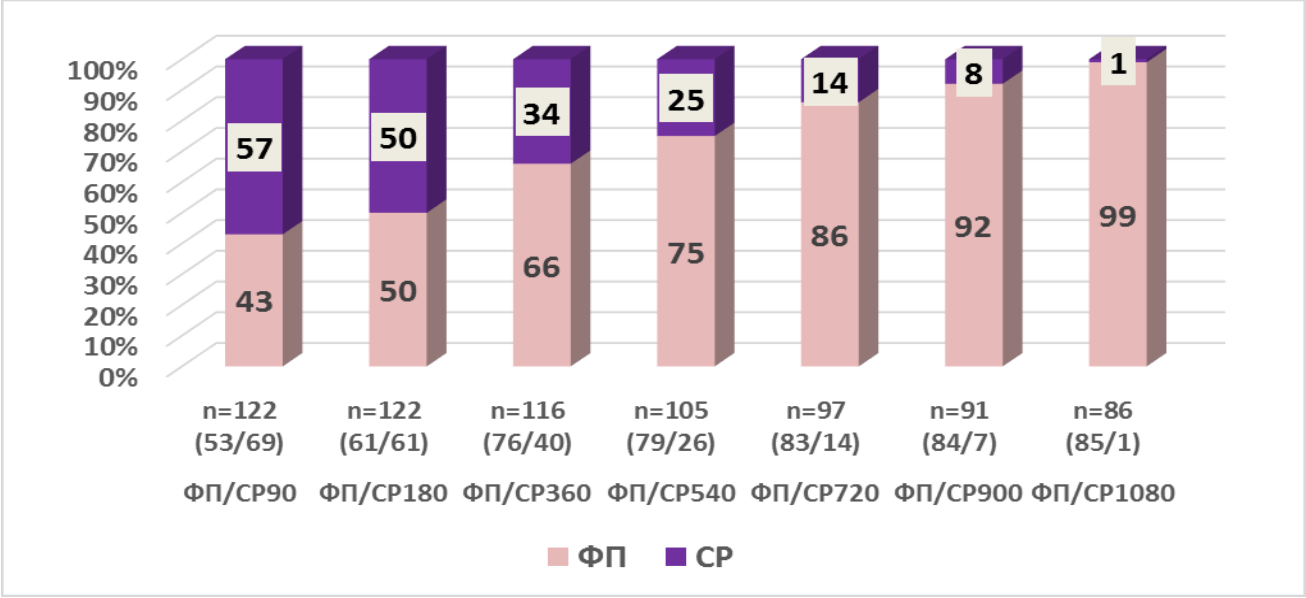



Рис. 6.2. Частота виявлення випадків рецидиву ФП після відновлення СР у міру збільшення тривалості динамічного спостереження ($\chi^2$ = 132,60; df=1; p<0,001 [для тренду])

Так, на етапі «90 днів» динамічного спостереження спостерігали тенденцію щодо більшої частоти виявлення випадків утримання СР у групах пацієнтів, яким провели МКВ чи виконали РЧА (70% і 66%, відповідно), порівняно з групою ЕКВ (EIT) (46%; p=0,050). У той же час, на етапі спостереження «900 днів» спостерігали тенденцію щодо більшої частоти виявлення випадків утримання СР після РЧА (21%), порівняно з МКВ (4%) та ЕКВ (EIT) (4%) (p=0,049; немає статистично значущих відмінностей у процедурі МЛГ).

На рис. 6.3 наведені криві дожиття без повторного виникнення ФП (Kaplan-Meier) у кожній точці часу після базової окремо для різних способів ВСР. Окрім того, на рис. 6.4 представлений графік ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для кожного способу ВСР. Зведення оцінок Kaplan-Meier для всіх 122 досліджуваних випадків та Ме дожиття без повторного виникнення ФП у кожній групі ВСР наведені у табл. Г.9.

Результати аналізу відмінностей наведених на рис. 6.3 кривих дожиття були наступними: 1) Wilcoxon тест (узагальнення Breslow критерію Wilcoxon): $\chi^2$ = 10,352; df=2; p=0,006; 2) log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2$ = 6,013; df=2; p=0,0495.

Таким чином, були виявлені як ранні (більшою мірою), так і пізні статистично значущі відмінності за частотою дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР у пацієнтів з ФП неклапанного ґенезу за ходом часу: Ме дожиття після РЧА, МКВ та ЕКВ (EIT) становила 365 (95% ДІ 186-510), 163 (95% ДІ 90-480) і 60 (95% ДІ 30-313) днів, відповідно.

При цьому, з урахуванням парних зіставлень досліджуваних кривих дожиття (МКВ проти ЕКВ (EIT): p=0,792; МКВ проти РЧА: p=0,396; ЕКВ (EIT) проти РЧА: p=0,062), можна стверджувати, у цілому, про тенденцію до кращого дожиття без рецидиву ФП у групі РЧА порівняно з групою ЕКВ (EIT).

Подальше дослідження, проведене за допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса (табл. Г.10), показало, що ризик рецидиву ФП після ЕКВ (EIT) є в 1,385 (95% ДІ 1,036-1,850) разу вищим за такий після РЧА (тобто, вищим на 38,5%) (p=0,028). Ураховуючи хід ліній для РЧА та ЕКВ (EIT) на рис. 6.4, виявлена пропорційність ризиків зберігається на всьому часовому проміжку [383].

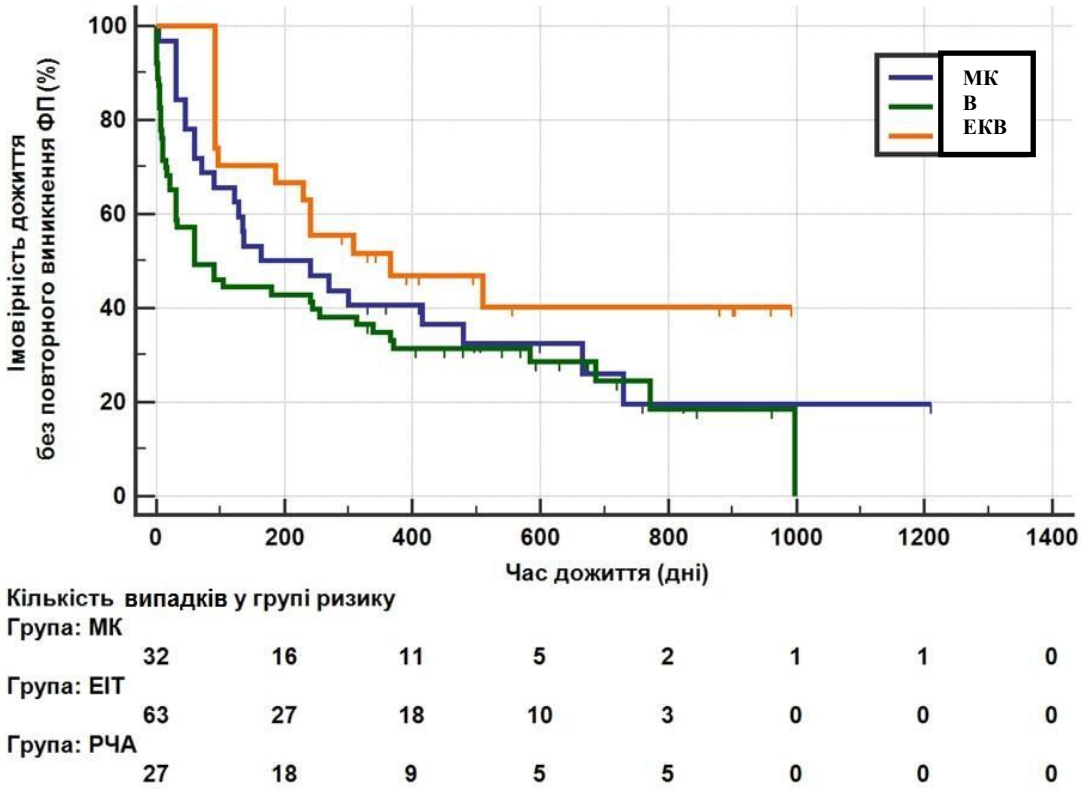



Рис. 6.3. Криві Каплана-Мейєра дожиття без повторного виникнення ФП окремо для різних способів ВСР. «Вертикальні рисочки» − цензуровані випадки

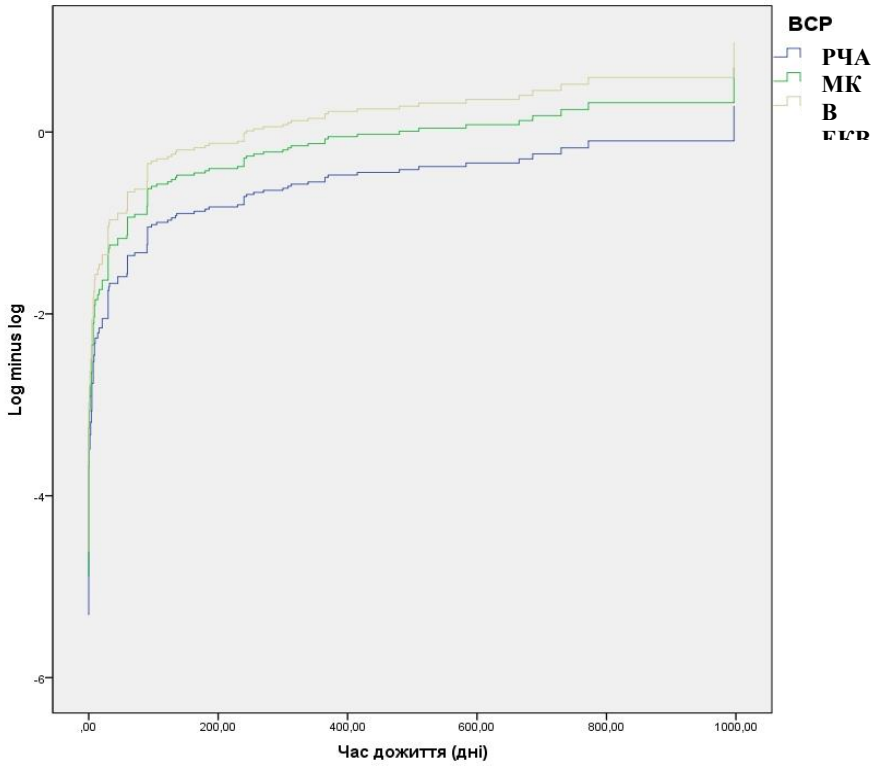



Рис. 6.4. Графік ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для кожного способу ВСР

У зв’язку зі встановленими закономірностями (табл. Г.10), була повторно використана регресійна модель пропорційних ризиків Кокса для того, щоб перевірити, чи можна пояснити виявлене співвідношення відмінностями щодо інших початкових прогностичних чинників. Зазначені прогностичні чинники включали показники, виявлені при проведенні генетичного НМ-алгоритму з урахуванням даних на окремих етапах динамічного спостереження («90» і «360» днів після ВСР), а також ряд інших параметрів, які, згідно з даними літератури, впливають на ризик рецидиву ФП після ВСР (табл. Г.11) [1, 13-15, 18, 20, 21, 27, 28, 264, 269, 270, 300, 320-336].

Згідно з результатами мультиваріантного аналізу (табл. Г.12), спосіб ВСР незалежно пов’язаний з більш коротким часом до повторного виникнення ФП після корекції за іншими чинниками. Так, було виявлено, що ризик рецидиву ФП після ЕКВ (EIT) був в 1,456 (95% ДІ 1,076-1,972) разу вищим за такий після РЧА (тобто, вищим на 45,6%) (p=0,015), з урахуванням корекції за іншими чинниками. Окрім того, ризик рецидиву ФП після ВСР у пацієнтів з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc був в 1,558 (1:0,642) разу нижчим за такий у пацієнтів з «0» балів за цією шкалою (p=0,010).

Таким чином, спосіб ВСР і бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc виявились незалежно і значуще пов’язаними з досліджуваним клінічним наслідком – дожиттям без ФП після ВСР, – на відміну від генотипу rs10465885.

У табл. Г.13 наведена частота випадків утримання СР після його відновлення у пацієнтів з ФП залежно від балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc. Так, випадки утримання СР частіше траплялись у групі балу «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc на етапах «90», «180» і «360» днів динамічного спостереження, порівняно з групами «0» і «≥2» балів, однак, ця закономірність набула статистичної значущості у процедурі МЛГ лише на етапі «360 днів» спостереження: 54% у групі балу «1» проти 23% у групі «≥2 балів» (p=0,029). При цьому, слід зазначити, що частота виявлення випадків утримання СР після його відновлення у групах «0» і «≥2» балів була зіставною на всіх трьох часових етапах динамічного спостереження.

На рис. 6.5 наведені криві дожиття без повторного виникнення ФП (Kaplan-Meier) у кожній точці часу після базової окремо для різних градацій балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc: «0», «1» та «≥2» балів. Зведення оцінок Kaplan-Meier для всіх 122 досліджуваних випадків та Me дожиття без повторного виникнення ФП щодо кожної градації балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc наведені у табл. Г.14.

Результати аналізу відмінностей наведених на рис. 6.5 кривих дожиття були наступними: 1) Wilcoxon тест (узагальнення Breslow критерію Wilcoxon): $\chi^2$ = 8,985; df=2; p=0,011; 2) log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2$ = 6,970; df=2; p=0,031; 3) парні зіставлення: «0» проти «1» (p=0,178); «0» проти «≥2» (p=1,000); «1» проти «≥2» (p=0,034). Таким чином, були виявлені як ранні, так і пізні статистично значущі відмінності за частотою дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР у пацієнтів з ФП за ходом часу.

Ураховуючи те, що на рис. 6.5 спостерігається перетинання кривих дожиття без повторного виникнення ФП у пацієнтів з балами «0» та «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, яке є порушенням умови пропорційності ризиків, виявленому в мультиваріантному аналізі (табл. Г.12), а також паралельний хід кривих дожиття у пацієнтів з балами «1» та «≥2» за цією шкалою, був додатково проведений регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса з побудовою двофакторної моделі (табл. Г.15), та побудований графік ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для кожної градації балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc («0», «1» та «≥2» балів) (рис. 6.6).

Згідно з результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса (табл. Г.15), ризик рецидиву ФП після ЕКВ (EIT) був у 1,429 (95% ДІ 1,065-1,919) разу вищим за такий після РЧА (тобто, вищим на 42,9%) (p=0,017). Поряд з цим, ризик рецидиву ФП після ВСР у пацієнтів з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc був в 1,550 разу (1:0,645) нижчим за такий як у пацієнтів з «0», так і «≥2» балів. Ураховуючи хід ліній для всіх трьох градацій балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, зображений на рис. 6.6, зберігається виявлена пропорційність ризиків (табл. Г.12 та Г.15) при парних зіставленнях «0 проти 1 балу» та «1 проти ≥2 балів» на всьому часовому проміжку.

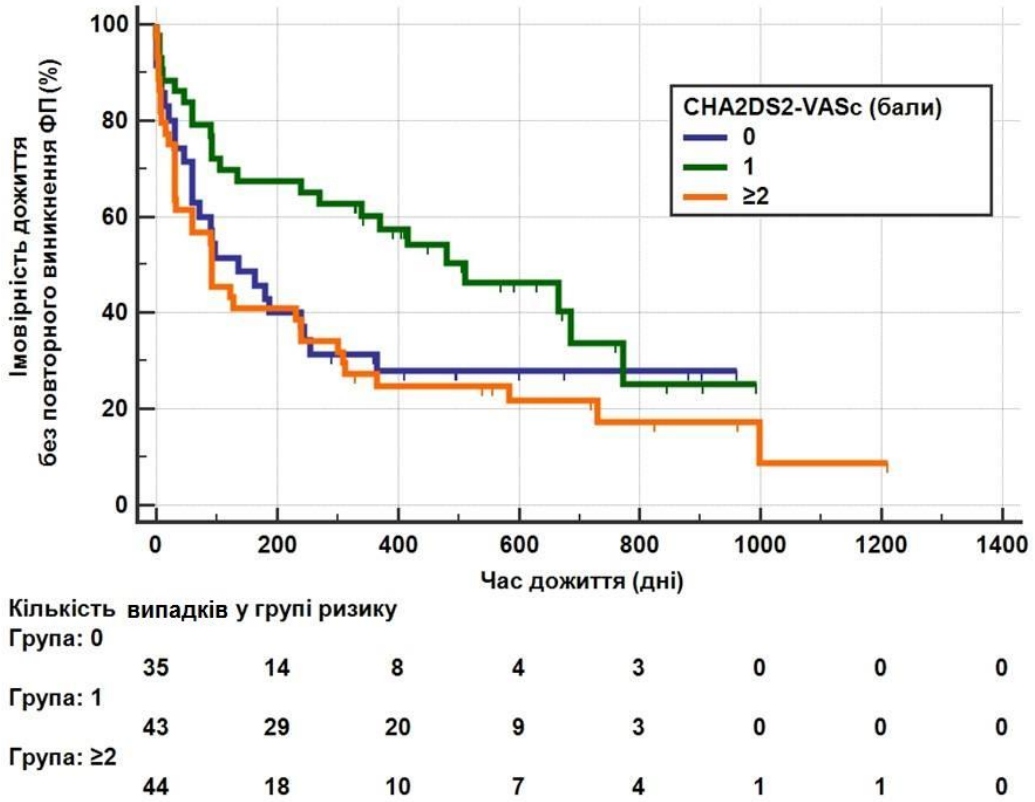



Рис. 6.5. Криві Каплана-Мейєра дожиття без повторного виникнення ФП окремо для різних градацій балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc: «0», «1» та «≥2» балів. «Вертикальні рисочки» − цензуровані випадки

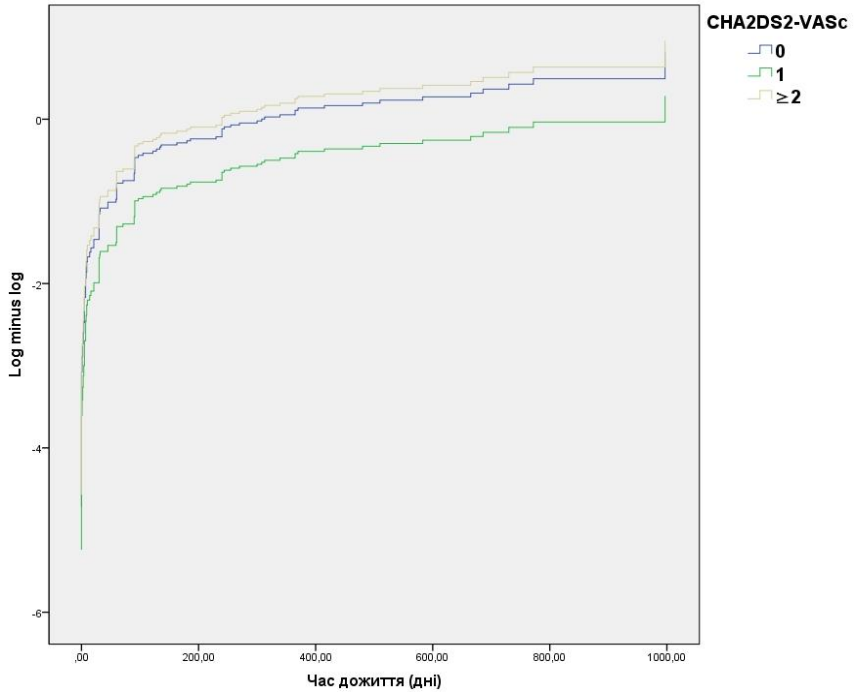



Рис. 6.6. Графік ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для кожної градацій балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc: «0», «1» та «≥2» балів

У той же час, важливо відмітити, що ризик рецидиву ФП у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc був зіставним з таким в осіб з «≥2» балів (за умови позиціонування останньої категорії як референтної). Зазначені особливості диктували необхідність пошуку інших, невключених до шкали $CHA_2DS_2$-VASc, предикторів рецидиву ФП після ВСР, особливо у пацієнтів з «0» балів, у т.ч. за допомогою нелінійних методів математичного моделювання.

Виходячи із результатів мультиваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, додаткового підвищення ризику рецидиву ФП після ВСР у пацієнтів з генотипом rs10465885 «CC», порівняно з «не-CC», виявлено не було. У зв'язку з цим, для встановлення потенційної ролі цього ОНП у виникненні досліджуваного клінічного наслідку, подальший етап аналізу полягав у вивченні ризику рецидиву ФП з урахуванням генотип-фенотипових асоціацій [383, 387].

Приналежність 104 пацієнтів, в яких аналізували випадки ВСР (n=122), до $ФКл_{1-4}$, описаних у розділі 5, була наступною: $ФКл_1$ – 43 пацієнти (57 випадків), $ФКл_2$ – 24 (26), $ФКл_3$ – 18 (20) та $ФКл_4$ – 19 (19). Згідно з даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса, ризик рецидиву ФП після ВСР серед пацієнтів з ФП, що належали до чотирьох $ФКл_{1-4}$, був зіставним. Окрім того, як було зазначено вище, ризик рецидиву ФП після ВСР був також зіставним і серед пацієнтів з ФП та двома альтернативними варіантами rs10465885 («не-CC» проти «CC») [381, 383, 387].

У зв'язку з цим, з метою комплексного оцінювання ризику рецидиву ФП після ВСР, були сформовані інтегральні кластери (групи) пацієнтів з ФП, що враховували приналежність до $ФКл_{1-4}$ та носійство (чи високу ймовірність носійства) генотипів rs10465885 «не-CC» чи «CC»: 1) $ІК_1$ ($ФКл_1$ + «не-CC»; n=32); 2) $ІК_2$ ($ФКл_1$ + «CC»; n=25); 3) $ІК_3$ ($ФКл_{234}$ + «не-CC»; n=50); та 4) $ІК_4$ ($ФКл_{234}$ + «CC»; n=15). Дихотомізація $ФКл_{1-4}$ на два альтернативні кластери – $ФКл_1$ та об'єднану групу ($ФКл_2$+$ФКл_3$+$ФКл_4$) – зумовлена відсутністю статистично значущих відмінностей між кластерами $ФКл_2$, $ФКл_3$ та $ФКл_4$ щодо більшості порівнюваних фенотипових ознак, про що було зазначено вище (див. розділ 5).

Порівняльна характеристика зазначених $ІК_{1-4}$ наведена у табл. Г.16. Так, середній вік на момент ВСР у пацієнтів, що належали до $ІК_1$ та $ІК_2$, був меншим за такий в $ІК_3$. Окрім того, $ІК_2$ характеризувався також молодшим середнім віком пацієнтів на момент ВСР, порівняно з таким в $ІК_4$. Зазначені вікові особливості були зумовлені відмінностями у віковій структурі ІК: в $ІК_1$ і $ІК_2$ домінували пацієнти, яким ВСР здійснювали у віці до 50 років включно, у той час як в $ІК_3$ та $ІК_4$ переважали випадки ВСР у віці ≥51 року. Структура $ІК_1$, $ІК_2$ та $ІК_4$ за статтю була зіставною, натомість в $ІК_3$, частота виявлення жінок була вищою, порівняно з іншими ІК..

Групи порівняння були зіставні за способами ВСР, у той час як частота виявлення повторних випадків ВСР була найменшою в $ІК_3$ порівняно з $ІК_1$, $ІК_2$ та $ІК_4$. $ІК_4$, порівняно з $ІК_2$ та $ІК_3$, характеризувався найбільшою частотою виявлення випадків утримання СР на етапах спостереження «90» і «180 днів». Випадки утримання СР в $ІК_4$ траплялись частіше, ніж в $ІК_2$, також і через 360 днів динамічного спостереження, хоча ця відмінність не досягнула статистичної значущості у процедурі МЛГ. Подібна закономірність на рівні тенденції спостерігалась також і на етапах «540» і «720 днів» динамічного спостереження.

$ІК_2$, порівняно з іншими кластерами, характеризувався найбільш раннім дебютом ФП. Така закономірність була зумовлена, в першу чергу, частотою виявлення пацієнтів з дебютом ФП у віці ≤30 років, які в $ІК_3$ та $ІК_4$ взагалі не траплялись [383, 384].

Порівнювані групи відрізнялись за частотою виявлення випадків ВСР пацієнтів з різними градаціями балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc. Так, в $ІК_1$ та $ІК_2$ домінували пацієнти з балом «0» за цією шкалою, а в $ІК_3$ переважну більшість становили випадки ВСР пацієнтам з балом «≥2». Поряд з цим, в $ІК_4$ домінували випадки ВСР пацієнтам з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а пацієнти з балом «0» у цій групі взагалі не траплялись.

Окрім зазначених вище закономірностей, варто також зауважити, що з шести випадків повторних процедур ЕКВ (EIT) п’ять були проведені у пацієнтів, які належали до $ІК_2$. У цілому, всього було зареєстровано вісім повторних випадків

ВСР за допомогою ЕКВ (EIT) та/або РЧА: 1 – в $ІК_1$, 5 – $ІК_2$ та 1 – $ІК_3$. При порівнянні частоти проведення повторних спроб ВСР в $ІК_2$ з об'єднаною групою ($ІК_1$+$ІК_3$+$ІК_4$) було виявлено, що в $ІК_2$ вони траплялись частіше: 20% проти 3%, відповідно (p=0,009).

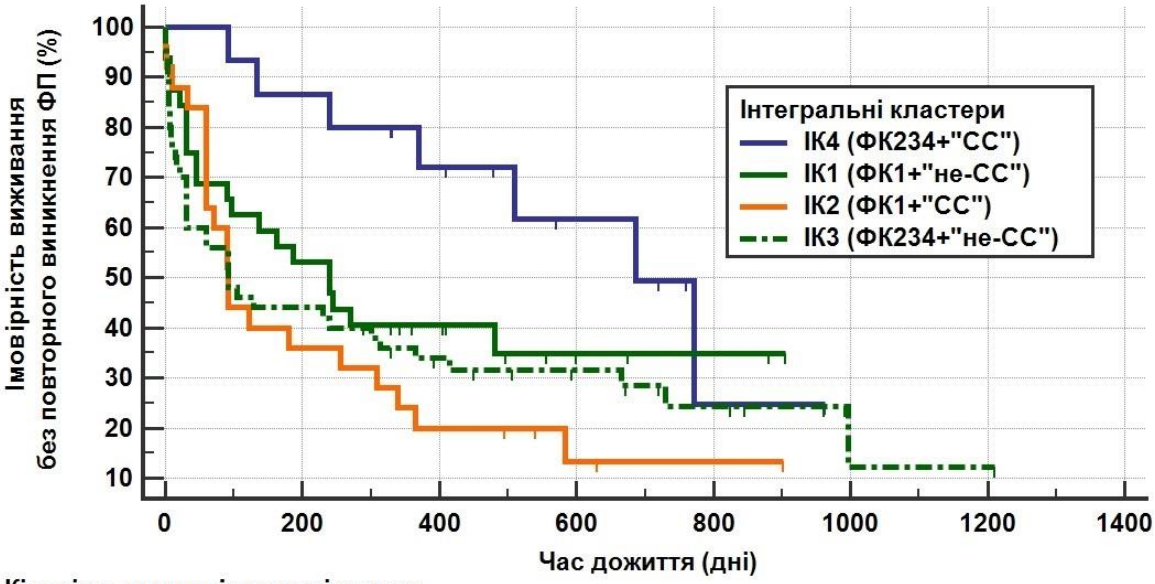
На рис. 6.7 наведені криві дожиття (Kaplan-Meier) без повторного виникнення ФП у кожній точці часу після базової окремо для $ІК_{1-4}$. Зведення оцінок Каплана-Мейєра для всіх 122 досліджуваних випадків та Me дожиття без повторного виникнення ФП щодо $ІК_{1-4}$ наведені у табл. Г.17. Окрім того, на рис. 6.8 представлений графік ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для кожного $ІК_{1-4}$.

Результати аналізу відмінностей наведених на рис. 7.7 кривих дожиття були наступними: 1) Wilcoxon тест (узагальнення Breslow критерію Wilcoxon): $\chi^2$ = 10,260; df=3; p=0,016; 2) log-rank (Mantel-Cox) тест: $\chi^2$ = 7,581; df=3; p=0,056; 3) парні зіставлення: $ІК_2$ проти $ІК_4$ (p=0,012). Таким чином, були виявлені ранні (статистично значущі) і пізні (на рівні тенденції) відмінності за частотою дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР у пацієнтів з ФП за ходом часу.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса (табл. Г.18, ризик рецидиву ФП після ВСР у пацієнтів, що належать до $ІК_2$, був в 1,529 (95% ДІ 1,027-2,275) разу (тобто, на 52,9%) вищим за такий у випадку $ІК_4$ (p=0,036). Виявлена пропорційність ризиків візуалізується також і на графіку ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для кожного ІК, тобто зберігається на всьому часовому проміжку (рис. 6.8). Поряд з цим, імовірність дожиття без повторного виникнення ФП була зіставною в $ІК_1$, $ІК_2$ та $ІК_3$.

Зважаючи на те, що такі показники, як «спосіб ВСР», «бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc» та «$ІК_{1-4}$», виявились асоційованими з рецидивом ФП після ВСР у пацієнтів з ФП у будь-якій точці часового проміжку динамічного спостереження, − їх також було включено до мультиваріантного аналізу з метою визначення найбільш значущих предикторів (чи предиктору) досліджуваного клінічного наслідку.

Однак, у результаті мультиваріантного аналізу в остаточну модель пропорційних ризиків Кокса були включені показники «спосіб ВСР» та «бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc», варіанти якої наведені у табл. Г.15.




**Кількість випадків у групі ризику**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Група: ІК4 (ФК234+"СС")** | | | | | | | |
| 15 | 13 | 9 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **Група: ІК1 (ФК1+"не-СС")** | | | | | | | |
| 32 | 17 | 9 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| **Група: ІК2 (ФК1+"СС")** | | | | | | | |
| 25 | 9 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **Група: ІК3 (ФК234+"не-СС")** | | | | | | | |
| 50 | 22 | 15 | 10 | 6 | 1 | 1 | 0 |

Рис. 6.7. Криві Каплана-Мейєра дожиття без повторного виникнення ФП окремо для $ІК_{1-4}$. «Вертикальні рисочки» − цензуровані випадки

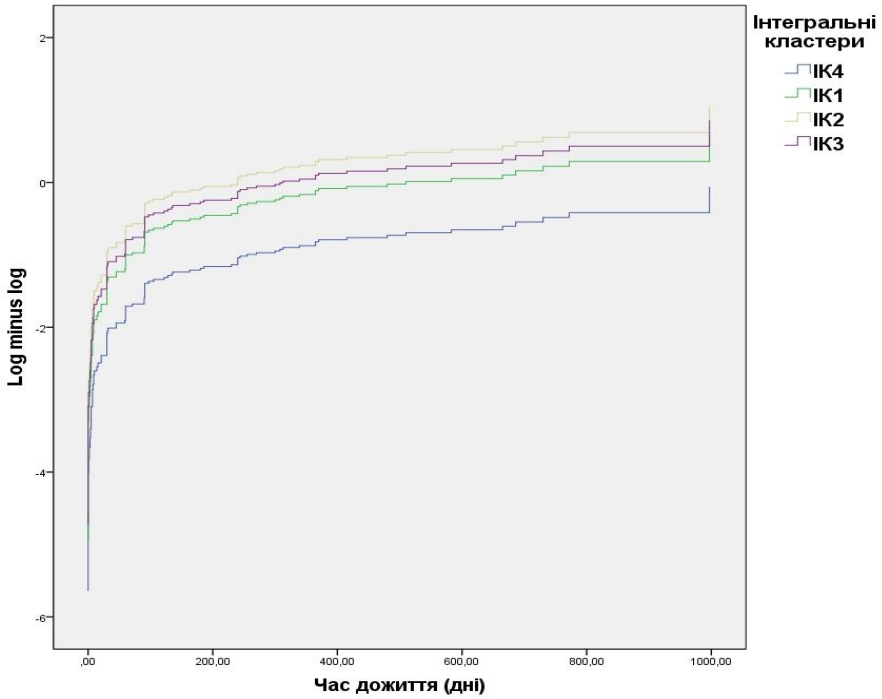



Рис. 6.8. Графік ln(−ln[ймовірність дожиття]) проти ln (час) для $ІК_{1-4}$

У зв’язку з цим, для визначення найбільш значущих предикторів (чи предиктору) виникнення ФП90, ФП180 і ФП360, зазначені троє показників були включені також до мультиваріантного логістичного регресійного аналізу. Більш віддалені часові «зрізи» не аналізували у зв’язку з відносно низькою ймовірністю дожиття з утриманням СР на цих етапах спостереження.

Відповідно до результатів мультиваріантного логістичного регресійного аналізу (часові «зрізи» – «90» і «180 днів» динамічного спостереження), інтегральний кластер (порівняно з іншими двома показниками) виявився найбільш тісно асоційованим з ФП90 і ФП180. Однак, відповідно до результатів мультиваріантного аналізу на часовому етапі «360 днів» динамічного спостереження, незалежним предиктором рецидиву ФП після ВСР, на відміну від інтегрального кластеру, виявився бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (табл. Г.19) [383, 384, 387].

Отже, носійство генотипу rs10465885 «CC» у пацієнтів з ФП не асоціюється з додатковим підвищенням ризику (шансу) ФП90 і ФП180, порівняно з особами, що є носіями альтернативного генотипу rs10465885 «не-CC», і яким притаманні риси того самого (зіставного) усередненого фенотипового «портрету» ($ФКл_1$ чи об’єднаний кластер [$ФКл_2$+$ФКл_3$+$ФКл_4$]). Водночас, у випадку носійства генотипу rs10465885 CC, ризик (шанс) ФП90 і ФП180 додатково підвищується в осіб, яким притаманні риси усередненого «портрету» $ФКл_1$, порівняно з пацієнтами з ФП, що належать до альтернативної фенотипової групи (об’єднаний кластер [$ФКл_2$+$ФКл_3$+$ФКл_4$]). Інакше кажучи, при порівнянні ризику ФП90/ФП180 у двох пацієнтів з ФП і генотипом rs10465885 CC, можна припустити, що потенційна патогенетична сутність асоційованих з ним механізмів, ймовірно, більшою мірою реалізується на менш «обтяженому» фенотиповому «тлі».

Таким чином, при плануванні довготривалого спостереження у пацієнтів з ФП, які мають мінімальну фенотипову «обтяженість» (зокрема, в таких з «0» балів за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc), слід ураховувати, 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, у т.ч. закладених до шкали $CHA_2DS_2$-VASc, і, відповідно, − запобігання підвищенню ризику тромбоемболічних ускладнень ФП, а також її рецидивування після ВСР і прогресування з трансформацією у постійну форму.

У зв'язку з середньою якістю побудованих моделей логістичної регресії (табл. Г.19), доцільним є пошук предикторів рецидивування ФП за допомогою нелінійних методів математичного моделювання, зокрема шляхом побудови й аналізу НММ.

## 6.2. Предиктори рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму при 3-місячному спостереженні. Фенотип-генотипові групи підвищеного ризику «раннього» рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму

У табл. Г.11 наведені показники, відібрані у результаті роботи генетичного НМ-алгоритму як асоційовані з ФП90. Подальший аналіз зазначених 15 показників передбачав визначення найбільш значущих предикторів ФП90.

Порівняльний аналіз груп утримання СР та ФП90 виявив, що у групі утримання СР, на межі встановленого рівня статистичної значущості (p=0,050), частіше зустрічались випадки РЧА, порівняно з групою, де реєстрували повторні епізоди ФП (табл. Г.20). Поряд з цим, у групі ФП90, порівняно з альтернативною групою, домінували випадки ЕКВ (EIT). Окрім того, у групі утримання СР статистично значуще частіше зустрічались випадки ВСР пацієнтам з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc. Поряд з цим, у групі ФП90 спостерігалась тенденція до більш високої частоти виявлення випадків ВСР пацієнтам з балом «≥2» за цією шкалою. За іншими ознаками статистично значущих відмінностей у порівнюваних групах виявлено не було.

Перед проведенням логістичного регресійного аналізу, – для мінімізації можливого ефекту мультиколінеарності, – були проаналізовані асоціативні зв'язки

досліджуваних 15 показників. Тісно асоційованими між собою показниками були тривалість анамнезу АГ та її ступінь (анамнестично) ($V_C$=0,631; p<0,001). Ураховуючи те, що показник тривалості анамнезу АГ також дещо слабше ($V_C$=0,551; p<0,001) асоціювався з балом за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, порівняно зі ступенем АГ ($V_C$=0,577; p<0,001), саме тривалість анамнезу АГ була включена до подальшого аналізу (ступінь АГ було виключено зі списку факторних ознак побудови моделі). Окрім того, з подальшого аналізу були також виключені такі показники, як гемоглобін та MCV, ураховуючи доступні дані у 106 зі 122 випадків.

Згідно з результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, незалежними предикторами ФП90 виявились спосіб ВСР та бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (табл. Г.21). Аналіз моделі (з урахуванням усіх 122 випадків) вказує на те, що шанс ФП90 після ЕКВ (EIT), при одночасному врахуванні балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, є в 1,894 (95% ДІ 1,136-3,158) разу вищим за такий після РЧА (чи МКВ за умови її позиціонування як референтної категорії). З іншого боку, шанс ФП90 у пацієнта з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, при одночасному врахуванні способу ВСР, є у 2,037 разу нижчим за такий у пацієнта з балом «0» за цією шкалою. Окрім того, шанс ФП90 у пацієнта з балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, при одночасному врахуванні способу ВСР, є в 1,568 разу вищим за такий у пацієнта з балом 0 за цією шкалою, хоча його 95% ДІ включає одиницю (0,934-2,634).

Однак, слід урахувати, що наведені у табл. Г.21 показники асоціації та прогнозної ефективності, зокрема величина ППК, а також суттєва втрата СП у процесі пошуку більш оптимального порогового рівня, який би дозволив досягнути «компромісу» між ЧТ і СП, свідчать про середню якість зазначеної моделі. Окрім того, не було виявлено чіткого лінійного збільшення шансу (ризику) ФП90 у міру збільшення чи, навпаки, зменшення градації бального показника за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (по відношенню до референтної категорії). Наведені особливості, поряд із тим, що генотип rs10465885 не виявився незалежним предиктором ФП90 у моделі логістичної регресії, для оцінювання ступеня впливу відібраних у

генетичному НМ-алгоритмі факторних ознак на ризик ФП90, а також для його прогнозування, був використаний метод побудови та аналізу НММ.

На першому етапі аналізу була побудована лінійна НММ на базі всіх 15 змінних (ЛІН15). Після навчання ЛІН15, для оцінювання її адекватності, була розрахована ППК (з урахуванням усіх 122 аналізованих випадків), яка становила 0,661 (95% ДІ 0,569-0,745) і статистично значуще ($p<0,05$) відрізнялась від показника 0,5, що підтверджує наявність зв'язку між вихідною та факторними ознаками.

Для визначення наявності нелінійних зв'язків на цих же 15 ознаках була побудована нелінійна НММ (БШП15 з одним прихованим шаром і логістичною функцією активації для нейронів прихованого шару). Після навчання БШП15, для оцінювання її адекватності, була розрахована ППК (з урахуванням усіх 122 аналізованих випадків), яка становила 0,801 (95% ДІ 0,718-0,868), статистично значуще ($p<0,001$) відрізнялась від показника 0,5, а також була статистично значуще більшою за таку в ЛІН15 ($p=0,016$). Таким чином, урахування нелінійності дозволило істотно (ППК збільшилася на 0,140 [95% ДІ 0,026-0,254]; $p=0,016$) підвищити якість прогнозування, що є свідченням наявності суттєвого нелінійного зв'язку ФП90 з виділеними ознаками. У зв'язку з наявністю істотної нелінійності, при подальшому аналізі предикторів ФП90 використовувалися тільки нелінійні моделі.

На наступному етапі аналізу, шляхом відбору ознак, які дають найбільший внесок у точність прогнозування ФП90 (модуль «Sensitivity Analysis» пакета SNN), набір факторних ознак був скорочений до 10 (поріг «відсічення» 1,33). На виділеному наборі була побудована НММ прогнозування ризику ФП90 (БШП10). Після навчання БШП10, для оцінювання її адекватності (з урахуванням усіх 122 аналізованих випадків), була розрахована ППК, яка становила 0,817 (95% ДІ 0,736-0,882) і статистично значуще ($p<0,001$) відрізнялась від 0,5.

Для виявлення мінімального набору ознак, які, в основному, визначають ризик ФП90, шляхом повторного застосування процедури аналізу Ч-НММ, набір факторних ознак був остаточно скорочений до чотирьох параметрів: «спосіб ВСР»,

«генотип rs10465885», «бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc» та «ССФУ ЛШ». На виділеному наборі чотирьох ознак була побудована нелінійна НММ (БШП4) прогнозування ФП90. Після навчання БШП4, для оцінювання її адекватності (з урахуванням усіх 122 аналізованих випадків), була розрахована ППК, яка становила 0,743 (95% ДІ 0,655-0,818) і статистично значуще ($p<0,001$) відрізнялась від 0,5. Поряд з цим, величина ППК для БШП4, хоча і була більшою за таку для ЛІН15, однак, статистично значуще від неї не відрізнялась ($p=0,150$) [391-393].

У табл. Г.22 наведені результати аналізу Ч-НММ для БШП15, БШП10 і БШП4. Таким чином, серед досліджуваних 15 факторних ознак БШП15 та БШП10 виявились найбільш чутливими до показника «спосіб ВСР», а БШП4 – бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc. Архітектура ЛІН15, БШП15, БШП10 і БШП4 зображена на рис. 6.9-6.12. На рис. 6.13 та у табл. Г.23 наведені ROC-криві та операційні характеристики побудованих НММ.

Так, БШП10 виявився найбільш ефективною (максимальна предиктивна здатність) НММ щодо прогнозування ризику ФП90 (порівняно з ЛІН15) (табл. Г.23). Аналіз показників ВП(+) та ВП(–) вказує на те, що ФП90 у 2,74 більш імовірне у випадку $Y>0,5740$, порівняно з $Y\leq0,5740$. З іншого боку, шанси утримання СР через 90 днів після ВСР при $Y>0,5740$ та $Y\leq0,5740$ становлять 1 : 2,78. Поряд з цим, НММ БШП4, порівняно з ЛІН15, характеризувалась більшою (хоча і статистично незначуще) ППК, зіставною ЧТ, а також дещо вищими показниками СП, ВП(+), ПЦ(+), ПЦ(−) і ДТ.

Отже, виявлена нелінійність зв'язку факторних ознак з ризиком ФП90, з метою його наочної інтерпретації, може бути проілюстрована в рамках найпростішої нелінійної НММ, побудованої на чотирьох факторних ознаках (БШП4). Кількісне оцінювання ризику («ймовірності») ФП90 базувалась на величині Y (функції активації НММ) та її відношенні до ТВ (табл. Г.23) при різних фенотипових «портретах» пацієнтів з ФП, тобто за різних варіантів констеляції балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc («0», «1» та «≥2») та градації показника ССФУ ЛШ (норма, пригнічення I-III ступенів), з урахуванням способу ВСР і генотипу rs10465885. Слід зазначити, що побудована НММ БШП4 «навчалась», більшою мірою, на випадках ВСР у пацієнтів з нормальним ССФУ ЛШ, чи його пригніченням I ступеня, особливо за умови носійства генотипу rs10465885 CC.

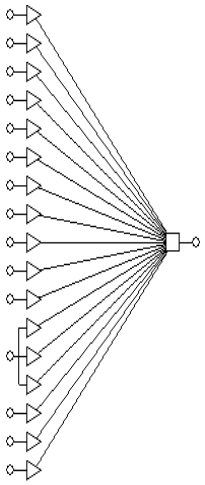


Рис. 6.9. Архітектура ЛІН15

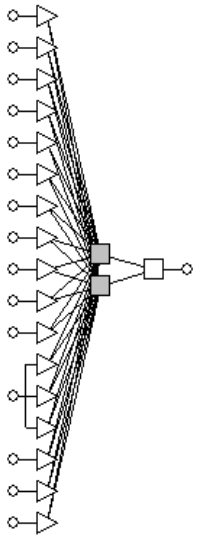


Рис. 6.10. Архітектура БШП15

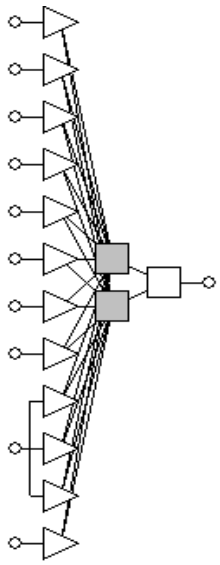


Рис. 6.11. Архітектура БШП10

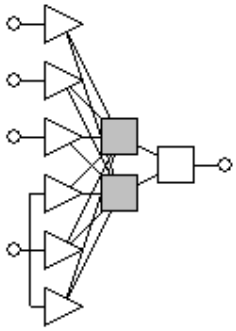


Рис. 6.12. Архітектура БШП4

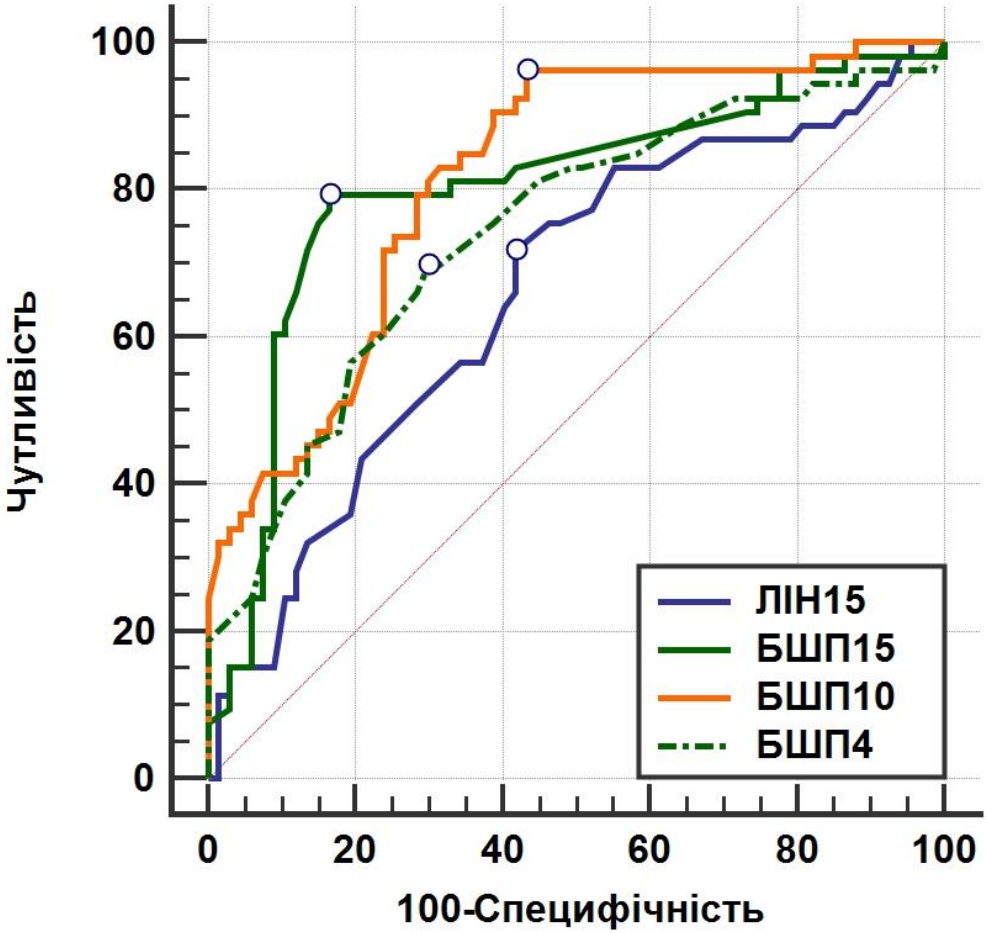



Рис. 6.13. Порівняння ROC-кривих чотирьох HMM (ТВ асоційовані з J-індексом Youden)

Кольорові «шкали» визначених величин Y БШП4 за різних варіантів констеляції балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації показника ССФУ ЛШ, відповідні цим показникам «пелюсткові» діаграми, візуалізаційні кольорові «шкали» пакету SNN, значення ПЦ(+) і ПЦ(−), а також можливі варіанти клінічної інтерпретації отриманих результатів, − з урахуванням способу ВСР і генотипу rs10465885, − наведені на рис. Г.1-Г.4 і у табл. Г.24 (для МКВ), рис. Г.5-Г.8 і у табл. Г.25 (для ЕКВ [EIT]) та рис. Г.9-Г.12 і у табл. Г.26 (для РЧА).

Таким чином, побудова й аналіз НММ є альтернативним до логістичного регресійного (лінійного) аналізу нелінійним підходом до пошуку тісно асоційованих з ФП90 факторних ознак, включаючи генотип rs10465885. При цьому БШП4 є НММ для прогнозування ФП90 за допомогою мінімального набору показників, а саме: спосіб ВСР (МКВ, ЕКВ (EIT) чи РЧА); генотип rs10465885 («не-СС» чи «СС»); бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc («0», «1» чи «≥2»); та ступінь пригнічення ССФУ ЛШ (градації «норма», зниження I, II і III ступенів), − різні варіанти комбінування яких доступні для клінічної інтерпретації (порогове значення ймовірності рецидиву ФП $Y_{крит}$ = 0,496; ППК 0,743 (95% ДІ 0,655-0,818), p<0,001) (табл. Г.23). Ризик ФП90 після МКВ додатково підвищується ($Y > Y_{крит}$) при носійстві генотипу rs10465885 CC гена Cx40 у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і нормальним (Y = 0,629) чи незначно зниженим (I ступінь) ССФУ ЛШ (Y = 0,616) (рис. Г.1-Г.4, табл. Г.24), а у випадку його помірного зниження (II ступінь) – як після МКВ (Y = 0,585) (рис. Д.2-Д.5, табл. Д.24), так й ЕКВ (EIT) (Y = 0,627) (рис. Г.5-Г.8, табл. Г.25). Водночас, носійство генотипу rs10465885 CC у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc не асоціюється з додатковим підвищенням ризику ФП90 після РЧА, на відміну від МКВ чи ЕКВ (EIT) (рис. Г.9-Г.12, табл. Г.26) [391-393].

## 6.3. Предиктори рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму при 1-річному спостереженні. Фенотип-генотипові групи підвищеного ризику «пізнього» рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму

У табл. Г.11 наведені показники, відібрані у результаті роботи генетичного НМ-алгоритму й асоційовані з ФП360. Подальший аналіз зазначених 16 показників передбачав визначення найбільш значущих предикторів ФП360.

Порівняльний аналіз груп утримання СР та ФП360 виявив, що у групі утримання СР статистично значуще частіше траплялись випадки ВСР у пацієнтів з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (табл. Г.27). Поряд з цим, у групі ФП360 спостерігалась тенденція до більш високої частоти виявлення випадків ВСР у пацієнтів з балом «≥2» за цією шкалою. Водночас, аналіз розподілу градацій показника RDW у порівнюваних групах показав, що в усіх пацієнтів з вихідним значенням RDW≥15% (n=11) на етапі «360 днів» після ВСР вже були зареєстровані випадки рецидивування ФП – відповідно, у групі утримання СР не було виявлено жодного такого пацієнта. При аналізі наявності та розподілу ступеня ГЛШ у групах порівняння було виявлено, що випадки ВСР пацієнтам без ГЛШ статистично значуще частіше виявлялись у групі ФП360. У той же час, група утримання СР асоціювалась зі статистично значуще більшою частотою випадків ВСР у пацієнтів з ГЛШ I ступеня (табл. Г.27). За іншими ознаками статистично значущих відмінностей у порівнюваних групах виявлено не було [394].

Перед проведенням логістичного регресійного аналізу, – для мінімізації можливого ефекту мультиколінеарності, – були проаналізовані асоціативні зв’язки досліджуваних 16 показників. Відповідно до отриманих даних, з подальшого аналізу був виключений показник глобального ССР, ураховуючи його наближені до тісних асоціативні зв’язки з наявністю СН ($V_C$=0,562; p<0,001) та балом за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ($V_C$=0,584; p<0,001). Окрім того, до подальшого аналізу також не був включений показник RDW, оскільки, з одного боку, він був доступний у 98 зі 116 випадків (що зменшує обсяг вибірки для моделі логістичної

регресії), а з іншого, − у групі утримання СР не було виявлено жодного випадку градації RDW≥15%.

Згідно з результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc виявився єдиним незалежними предиктором ФП360 (табл. Г.28). Аналіз моделі (з урахуванням усіх 116 випадків) вказує на те, що шанс ФП360 у пацієнта з балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc є у 2,320 разу нижчим за такий у пацієнта з балом «0» за цією шкалою (ВШ 0,431 (95% ДІ 0,250-0,743); p=0,002). У той же час, шанс ФП360 у пацієнта з балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc є в 1,660 разу вищим за такий у пацієнта з 0 балів (на рівні тенденції: ВШ 1,660 (95% ДІ 0,934-2,951); p=0,084).

Аналізуючи побудовану модель, в цілому, слід 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, подібно до етапу «90 днів», не було виявлено чіткого лінійного збільшення шансу (ризику) ФП360 у міру збільшення чи, навпаки, зменшення градації бального показника за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (по відношенню до референтної категорії). Наведені особливості, поряд із тим, що генотип rs10465885 не виявився незалежним предиктором ФП360 у моделі логістичної регресії, для оцінювання ступеня впливу відібраних у генетичному НМ-алгоритмі факторних ознак на ризик ФП360, а також для його прогнозування, був використаний метод побудови та аналізу НММ [394].

На першому етапі аналізу була побудована лінійна НММ на базі всіх 16 змінних (ЛІН16). Після навчання ЛІН16, 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 (БШП16 з одним прихованим шаром і логістичною функцією активації для нейронів прихованого шару). Після навчання БШП16, 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 ЛІН16 (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 ФП360 з виділеними ознаками. У зв'язку з наявністю істотної нелінійності, при подальшому аналізі предикторів ФП360 використовувалися тільки нелінійні моделі [394].

У табл. Г.29 наведені результати аналізу Ч-НММ для факторних ознак, що входять в БШП16. Таким чином, серед досліджуваних 16 факторних ознак БШП16 виявився найбільш чутливим до такого показника, як ступінь збільшення ПЗР ЛП.

На наступному етапі аналізу, шляхом відбору ознак, які дають найбільший внесок у точність прогнозування ФП360, набір факторних ознак був скорочений до 5. На виділеному наборі була побудована нелінійна НММ прогнозування ризику ФП360 (БШП5). Після навчання БШП5, 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.

У табл. Г.29 наведені результати аналізу Ч-НММ для факторних ознак, що входять в БШП5. Таким чином, БШП5 виявився найбільш чутливим до такої ознаки, як наявність і стадія СН.

Архітектура ЛІН16, БШП16 та БШП5 зображена на рис. 6.14-6.16. На рис. 6.17 та у табл. Г.30 наведені ROC-криві та операційні характеристики побудованих НММ.

Згідно з результатами порівняльного ROC-аналізу, БШП16 виявився найбільш ефективною (максимальна предиктивна здатність) НММ щодо прогнозування ризику ФП360 (порівняно з ЛІН16) (табл. Г.30). Аналіз показників ВП(+) та ВП(–) вказує на те, що ФП360 у 8,34 разу більш імовірний у випадку Y>0,5108, порівняно з Y≤0,5108. З іншого боку, шанси утримання СР через 360 днів після ВСР при Y>0,5108 та Y≤0,5108 становлять 1 : 7,14. Поряд з цим, ППК для БШП5 також виявилась статистично значуще (p = 0,027) вищою за таку для ЛІН16.

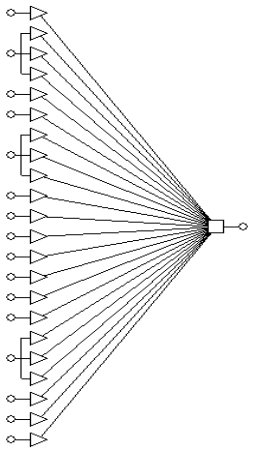


Рис. 6.14. Архітектура ЛІН16

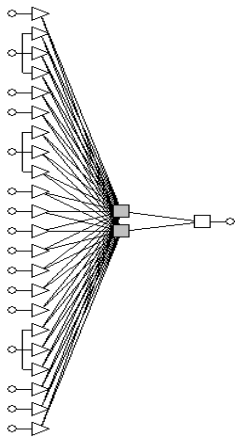


Рис. 6.15. Архітектура БШП16

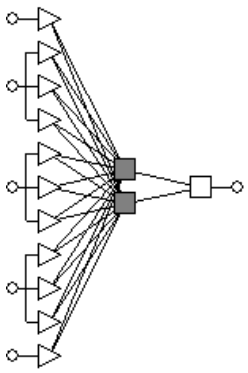


Рис. 6.16. Архітектура БШП5

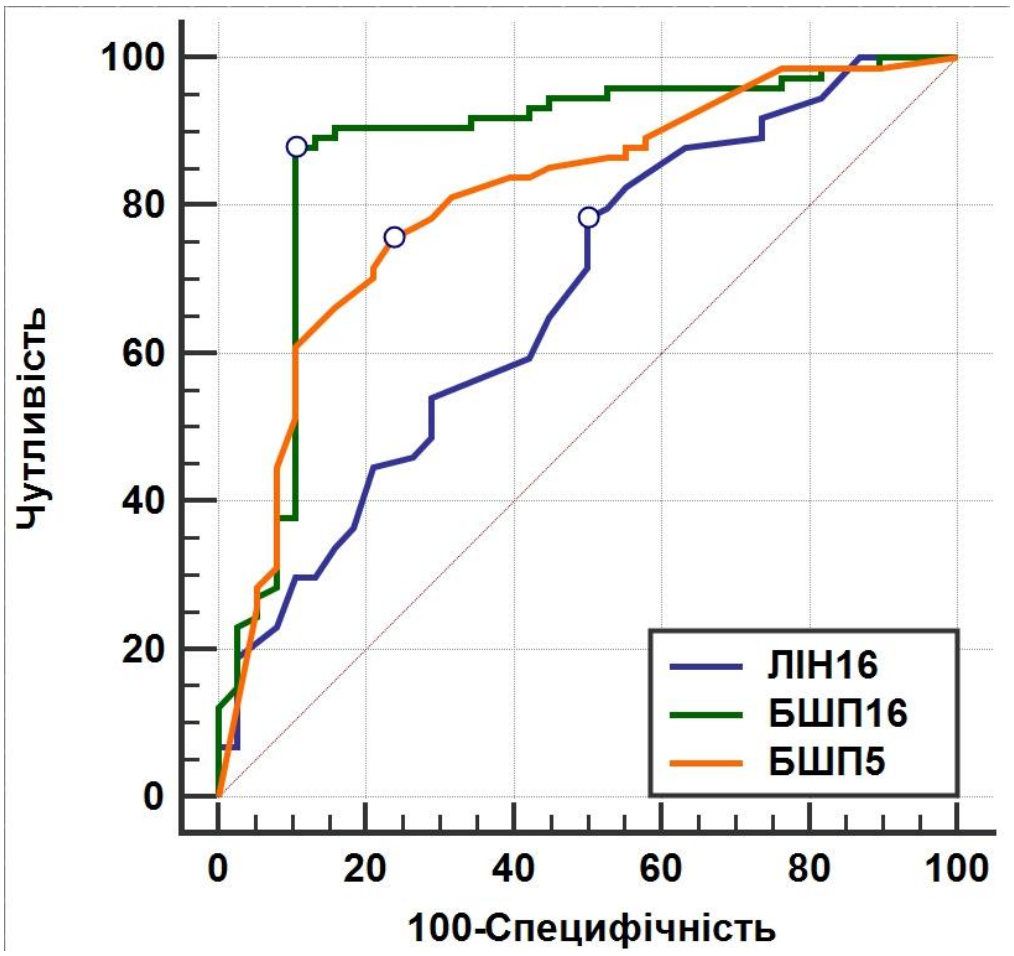



Рис. 6.17. Порівняння ROC-кривих трьох НММ (ТВ асоційовані з J-індексом Youden)

Отже, урахування нелінійності дозволило суттєво (ППК БШП5, порівняно з ЛІН16, збільшилась на 0,130 (95% ДІ 0,015-0,245); p=0,027) підвищити якість прогнозування, що є свідченням наявності суттєвого нелінійного зв'язку ризику ФП360 з виділеними п'ятьма ознаками [391, 394-396].

Виявлена нелінійність зв'язку факторних ознак з ризиком ФП360, з метою його наочної інтерпретації, може бути проілюстрована в рамках найпростішої нелінійної НММ, побудованої на п'яти факторних ознаках (БШП5). Кількісне оцінювання ризику («ймовірності») ФП360 базувалась на величині Y (функції активації НММ) та її відношенні до ТВ (табл. Г.30) за різних фенотипових «портретів» пацієнтів з ФП, тобто за різних варіантів констеляції таких ознак, як «наявність і стадія СН» та «ступінь збільшення ПЗР ЛП», − з урахуванням способу ВСР, факту ФП-УД (ФП-УД (ВД) чи ФП-УД [ДТН)], а також генотипу rs10465885. Слід зазначити, що побудована НММ БШП5 «навчалась», більшою мірою, на випадках ВСР у пацієнтів без ознак СН чи СН I ст., та нормальним ПЗР ЛП чи його збільшенням I-II ступенів (особливо за умови генотипу rs10465885 CC). Поряд з цим, «лімітуючою» ознакою для випадків РЧА була рецидивна ФП, на відміну від випадків МКВ чи ЕКВ (EIT).

Кольорові «шкали» визначених величин Y БШП5 за різних варіантів констеляції таких ознак, як «наявність і стадія СН» і «ступінь збільшення ПЗР ЛП», значення ПЦ(+) і ПЦ(−), а також можливі варіанти клінічної інтерпретації отриманих результатів, − з урахуванням способу ВСР, факту ФП-УД (ФП-УД (ВД) чи ФП-УД [ДТН)] і генотипу rs10465885, − наведені на рис. Г.13 і Г.15, табл. Г.31 і Г.33 (для МКВ), рис. Г.14 і Г.16, табл. Г.32 і Г.34 (для ЕКВ [EIT]), та рис. Г.17 і табл. Г.35 (для РЧА). Окрім цього, на рис. Г.18-Г.19 і у табл. Г.36-Г.37 підсумовані «профілі» ризику ФП360 після ВСР (МКВ, ЕКВ (EIT), РЧА) залежно від приналежності до відповідної групи генотипу rs10465885 («не-CC» чи «CC») у пацієнтів з рецидивною ФП.

Таким чином, побудова й аналіз НММ є альтернативним до логістичного регресійного (лінійного) аналізу нелінійним підходом до пошуку тісно асоційованих з ФП360 факторних ознак, включаючи генотип rs10465885. При

цьому БШП5 є НММ для прогнозування ФП360 за допомогою мінімального набору показників, а саме: спосіб ВСР (МКВ, ЕКВ (EIT) чи РЧА); генотип rs10465885 («не-СС» чи «СС»); наявність і стадія СН (I чи IIA); тип ФП (ФП-УД (ВД); ФП-УД (ДТН); рецидивна ФП); і ступінь збільшення ПЗР ЛП (градації: «норма»; збільшення «I», «II» і «III» ступенів), − різні варіанти комбінування яких доступні для клінічної інтерпретації (порогове значення ймовірності рецидиву ФП $Y_{крит}$ = 0,503; ППК 0,808 (95% ДІ 0,723-0,876), p<0,001) (табл. Г.30). Носійство генотипу rs10465885 CC гена Cx40 асоціюється з додатковим підвищенням ($Y > Y_{крит}$) ризику ФП360 після МКВ (з приводу ФП-УД (ВД); Y = 0,906) (рис. Г.13, табл. Г.31) чи ЕКВ (EIT) (з приводу ФП-УД (ДТН); Y = 0,911) (рис. Г.14, табл. Г.32) у пацієнтів без ознак СН і збільшенням ПЗР ЛП I ступеня. Ризик ФП360 після РЧА додатково підвищується (Y = 0,912) при носійстві генотипу rs10465885 CC у пацієнтів без ознак СН і нормальним чи незначно збільшеним ПЗР ЛП (I ступінь), а також при СН I чи IIA стадії з помірно збільшеним ПЗР ЛП (II ступінь) (рис. Г.17-Г.19, табл. Г.35-Г.37) [391, 394-397].

Окремими аспектами практичної значущості виділення фенотипів пацієнтів, за яких носійство генотипу rs10465885 CC гена Cx40 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 установлення приналежності пацієнта до групи високого ризику рецидиву ФП після ВСР на більш ранніх етапах (відносно дебюту аритмії) серцево-судинного континууму, зокрема до проведення ВСР (при цьому генотип rs10465885 CC може бути «біомаркером» носійства інших генетичних «ризикових» варіантів); 2) незважаючи на відсутність «обтяженого» фенотипового «тла», планування не менш ретельного і тривалого динамічного моніторингу після ВСР, аніж у пацієнтів з більш «обтяжливим» фенотиповим «профілем»; 3) вчасна реалізація й оптимізація профілактичних заходів (немедикаментозних і медикаментозних), зокрема у контексті корекції ФР ССЗ, які піддаються модифікації; 4) у рамках оптимізації профілактичних заходів – додатковий вплив на «тягар» ФП, ЯЖ та, опосередковано, – запобігання підвищенню ризику

встановлення постійної форми ФП; 5) своєчасне скерування пацієнтів до спеціалізованих центрів для вирішення питання про інвазивне лікування ФП; 6) урахування носійства генотипу rs10465885 CC може доповнити існуючі критерії відбору пацієнтів з ФП для проведення катетерних процедур (у т.ч. для більш «жорсткого» відбору в окремих категорій пацієнтів), сприяти оптимізації вибору додаткових технік абляції, зокрема у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, а також, у комплексі з іншими обставинами, визначати доцільність більш «агресивного» ведення пацієнтів у постабляційному періоді.

## 6.4. Предиктори встановлення постійної форми фібриляції передсердь

Прогресування ФП зі встановленням її постійної форми відбулось у 20,9% випадків (32 зі 153 пацієнтів; див. табл. Г.1). Для визначенням значущих показників, асоційованих з досліджуваним клінічним наслідком, на початковому етапі був проведений генетичний НМ-алгоритм відбору вхідних даних (для цього вхідні кількісні показники були перетворені в порядкові; групи зіставлення: «минуща ФП» (n=121) проти «встановлення постійної форми ФП» [n=32]) (табл. Г.11).

Згідно з даними табл. 6.1, група пацієнтів, в яких встановилась постійна форма ФП, асоціювалась з більш високою частотою виявлення пацієнтів з тривалістю анамнезу ГХ 10-14 років: 31% проти 9,1% у групі минущої ФП, відповідно (p=0,014). Окрім того, у групі постійної форми ФП частота виявлення пацієнтів з балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc була вищою за таку у групі з минущими формами аритмії: 66% проти 38,0%, відповідно (p=0,019). Натомість, частота виявлення пацієнтів з балом «1» була вищою у групі минущої ФП порівняно з постійною її формою: 43,0% проти 22%, відповідно (p=0,019).

Частота виявлення пацієнтів з середньою тривалістю епізодів аритмії <24 годин (анамнестично) була вищою у групі минущої ФП порівняно з групою зі встановленням її постійної форми: 47,9% проти 16% (p=0,007). З іншого боку, серед пацієнтів, в яких відбулась трансформація у постійну форму аритмії, частіше траплялись особи з середньою чи, переважно, − максимальною – тривалістю епізоду від 1 місяця до 1 року (анамнестично): 56% проти 27,3% у групі минущої ФП (p=0,007).

*Таблиця 6.1*

**Поліморфізм rs10465885, клінічні, лабораторні та ехокардіографічні показники пацієнтів з минущою ФП та встановленням її постійної форми у динаміці спостереження**

| Показники | | Минуща ФП n=121 | Встановлення постійної форми ФП n=32 | p |
|---|---|---|---|---|
| Генотип rs10465885, n (%) | CC + висока ймовірність «CC» | 36 (29,8) | 6 (19) | 0,215 |
| | TT/CT + невисока ймовірність «CC» | 85 (70,2) | 26 (81) | |
| Тривалість анамнезу ГХ (діапазони, роки), n (%) | Немає АГ | 35 (28,9) | 6 (19) | 0,014 |
| | <5 | 33 (27,3) | 4 (12) | |
| | 5-9 | 24 (19,8) | 6 (19) | |
| | 10-14[z] | 11 (9,1) | 10 (31) | |
| | ≥15 | 18 (14,9) | 6 (19) | |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали), n (%) | 0 | 23 (19,0) | 4 (12) | 0,019 |
| | 1[z] | 52 (43,0) | 7 (22) | |
| | ≥2[z] | 46 (38,0) | 21 (66) | |

*Продовження табл. 6.1*

| Показники | | Минуща ФП n=121 | Встановлення постійної форми ФП n=32 | p |
|---|---|---|---|---|
| Середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП (анамнестично), n (%) | До 24 год[z] | 58 (47,9) | 5 (16) | 0,007* |
| | 24 – до 48 год | 5 (4,1) | 0 | |
| | 48 год – до 7 діб | 7 (5,8) | 1 (3) | |
| | 7 діб – до 1 міс. | 10 (8,3) | 4 (12,5) | |
| | 1 міс. – до 1 року[z] | 33 (27,3) | 18 (56) | |
| | ≥1 року | 8 (6,6) | 4 (12,5) | |
| Стадія ГХ, n (%) | Немає ГХ | 35 (28,9) | 6 (19) | 0,022* |
| | I | 4 (3,3) | 1 (3) | |
| | II | 63 (52,1) | 12 (37) | |
| | III[z] | 19 (15,7) | 13 (41) | |
| Наявність і стадія СН, n (%) | Немає СН | 28 (23,0) | 3 (10) | 0,016 |
| | I стадія | 76 (63,0) | 18 (56) | |
| | IIA стадія[z] | 17 (14,0) | 11 (34) | |

*Продовження табл. 6.1*

| Показники | | Минуща ФП n=121 | Встановлення постійної форми ФП n=32 | p |
|---|---|---|---|---|
| RDW (діапазони, %), n/N (%) | <13,0 | 42/116 (36,2) | 10/31 (32) | 0,269 |
| | 13,0-13,9 | 41/116 (35,3) | 9/31 (29) | |
| | 14,0-14,9 | 22/116 (19,0) | 5/31 (16) | |
| | ≥15,0 | 11/116 (9,5) | 7/31 (23) | |
| Ступінь збільшення ЛП (ПЗР), n/N (%) | Норма[z] | 53/120 (44,2) | 3/32 (9) | 0,001 |
| | I | 42/120 (35,0) | 13/32 (41) | |
| | II[z] | 16/120 (13,3) | 12/32 (38) | |
| | III | 9/120 (7,5) | 4/32 (12) | |
| Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n/N (%) | Норма | 78/119 (65,5) | 16/32 (50) | 0,093 |
| | I | 35/119 (29,4) | 11/32 (34) | |
| | II | 5/119 (4,2) | 5/32 (16) | |
| | III | 1/119 (0,8) | 0 | |
| Ступінь збільшення ТЗСЛШд, n/N (%) | Норма | 36/120 (30,0) | 5/32 (16) | 0,221 |
| | I | 75/120 (62,5) | 23/32 (72) | |
| | II | 9/120 (7,5) | 4/32 (12) | |

*Продовження табл. 6.1*

| Показники | | Минуща ФП n=121 | Встановлення постійної форми ФП n=32 | p |
|---|---|---|---|---|
| Загальна кількість процедур ЕКВ (ЕІТ), n (%) | Не було ЕІТ[z] | 79 (65,3) | 12 (37) | 0,003 |
| | 1 | 35 (28,9) | 13 (41) | |
| | ≥2[z] | 7 (5,8) | 7 (22) | |
| Загальна кількість процедур РЧА, n (%) | Не було РЧА | 96 (79,3) | 31 (97) | 0,060 |
| | 1 | 16** (13,2) | 1*** (3) | |
| | ≥2 | 9[#] (7,5) | 0 | |

Примітки:

1. * − результат нестійкий;
2. ** − ІЛВ (n=6); КТБ (n=2); ІЛВ/КТБ (n=8);
3. *** − КТБ (n=1);
4. [#] − ІЛВ (n=1); КТБ (n=1); ІЛВ/КТБ (n=7);
5. [z] – статистично значуща різниця у z-тесті (стовпчики).

У групі постійної форми ФП з більш високою частотою траплялись пацієнти з III стадією ГХ та СН IIA стадії.

Частота виявлення пацієнтів з початково нормальним ПЗР ЛП була вищою у групі минущих форм ФП: 44,2% проти 9% у групі постійної форми ФП, відповідно (p=0,001). Поряд з цим, група постійної форми ФП асоціювалась з більш високою частотою виявлення пацієнтів зі збільшенням ПЗР ЛП II ступеня: 38% проти 13,3% у групі минущих форм, відповідно (p=0,001), − а також більш високою частотою виявлення (на рівні тенденції) осіб з пригніченням ССФУ ЛШ II ступеня: 16% проти 4,2% у групі минущих форм, відповідно (p=0,093).

Серед пацієнтів, в яких відбулась трансформація ФП у постійну форму, частіше траплялись пацієнти, яким упродовж періоду спостереження (з урахуванням анамнезу) було виконано ≥2 процедур ЕКВ (EIT): 22% проти 5,8% у групі минущих форм ФП, відповідно (p=0,003).

Статистично значущих відмінностей частоти виявлення пацієнтів з різними генотипами rs10465885, градаціями ступеня ТЗСЛШд та показника RDW виявлено не було. Поряд з цим, серед 17 пацієнтів з виконаною впродовж періоду спостереження (з урахуванням анамнезу) однією процедурою РЧА, у переважній більшості випадків (n=16) трансформації у постійну форму ФП не відбулось. Те саме стосується і 9 пацієнтів, в яких упродовж періоду спостереження (з урахуванням анамнезу) було виконано ≥2 процедур РЧА, − у жодного з них на момент повторного візиту не констатували трансформацію у постійну форму аритмії.

Перед проведенням логістичного регресійного аналізу, – для мінімізації можливого ефекту мультиколінеарності, – були проаналізовані асоціативні зв’язки досліджуваних 10 показників. До аналізу асоціативних зв’язків не були включені 2 показники, а саме: «RDW» (у зв’язку з його наявністю у 147 замість 153 пацієнтів) та «РЧА» (у зв’язку з тим, що в усіх пацієнтів з виконаною ІЛВ трансформація у постійну форму ФП у динаміці спостереження не відбулась). Оскільки показник «стадія ГХ» тісно або наближено тісно асоціювався з балом за шкалою $CHA_2DS_2$-

VASc ($V_C$=0,564; p<0,001), анамнезом АГ ($V_C$=0,605; p<0,001) та наявністю і стадією СН ($V_C$=0,716; p<0,001), − його також виключили з подальшого аналізу.

Згідно з результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу (табл. 6.2), незалежними предикторами установлення постійної форми ФП були тривалість анамнезу ГХ (кожна наступна градація проти попередньої: ВШ 1,518 (1,116-2,064); p=0,008) та середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП (кожна наступна градація проти попередньої: ВШ 1,624 (1,265-2,085); p<0,001) [398, 399].

Аналіз моделі (з урахуванням усіх 153 пацієнтів) вказує на те, що, наприклад, шанс встановлення постійної форми аритмії у пацієнта з ФП за наявності ГХ з тривалістю анамнезу 6 років (градація «5-9 років»), і середньою тривалістю епізодів ФП до 24 годин (градація «<48 годин»), є в 1,518 (95% ДІ 1,624-2,064) разу вищим за такий у пацієнта з ГХ та її тривалістю <5 років (або у 2,304 разу вищим – у порівнянні з пацієнтом без ГХ). З іншого боку, шанс встановлення постійної форми аритмії у пацієнта з ФП і зафіксованою в анамнезі максимальною тривалістю її епізоду, наприклад, 8 діб, − а також за відсутності ГХ, − є в 1,624 (95% ДІ 1,625-2,085) разу вищим за такий у пацієнта з середньою/максимальною тривалістю епізоду (-ів) ФП у діапазоні «48 годин – 7 діб» (або у 2,637 разу вищим – у порівнянні, наприклад, з пацієнтом з середньою тривалістю епізодів ФП до 24 годин). Мультиплікативний ефект наведеної моделі (тобто, при одночасному врахуванні обох включених показників) передбачає, що, наприклад, шанс встановлення постійної форми аритмії у пацієнта з ФП за наявності ГХ з тривалістю її анамнезу 6 років, і зафіксованою в анамнезі максимальною тривалістю її епізоду 8 діб, є в 2,465 разу вищим за такий у пацієнта з тривалістю ГХ <5 років і ФП з середньою/максимальною тривалістю епізоду (-ів) ФП у діапазоні «48 годин – 7 діб».

Таким чином, незалежними предикторами встановлення постійної форми ФП, на відміну від генотипу rs10465885 гена Cx40, були тривалість анамнезу ГХ та середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП (анамнестично). У зв’язку з наявністю статистично значущих відмінностей щодо більшості досліджуваних показників у порівнюваних групах у рамках однофакторного аналізу, подальший нейромережевий аналіз предикторів установлення постійної форми ФП (у т.ч. з побудовою нелінійних НММ) не проводився.

*Таблиця 6.2*

**Мультиваріантний аналіз предикторів установлення постійної форми ФП (n=153)**

| Параметри | B | СП | W | df | p | ВШ (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Тривалість анамнезу ГХ* | 0,417 | 0,157 | 7,079 | 1 | 0,008 | 1,518 (1,116-2,064) |
| Середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП (анамнестично)** | 0,485 | 0,127 | 14,480 | 1 | <0,001 | 1,624 (1,265-2,085) |

Примітки:

1. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда $\chi^2$; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал;
2. * – 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;
3. ** – Градації: 48 год – до 7 діб проти <48 год; 7 діб – до 1 міс. проти 48 год – до 7 діб; 1 міс. – до 12 міс. проти 7 діб – до 1 міс.; ≥12 міс. проти 1 міс. – до 12 міс.;
4. «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2$ = 23,643; df = 2; p<0,001 (omnibus-test); −2log(правдоподібність) = 133,282; $\chi^2$ =2,250; df = 8; p=0,972 (тест Hosmer-Lemeshow). Прогнозна ефективність моделі: ППК 0,765 (95% ДІ 0,690-0,830); ЧТ 81,3% (95% ДІ 63,6-92,8%), СП 62,0% (95% ДІ 52,7-70,7%), правильна класифікація – 66,0% (при ТВ >0,1824); ЧТ 68,8% (95% ДІ 50,0-83,9%), СП 71,5% (95% ДІ 62,7-79,3%), правильна класифікація – 70,6% (при ТВ >0,2415).

*Основні результати розділу 6 дисертаційного дослідження висвітлені у наступних публікаціях:*

1. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів 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).*

2. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Фенотипові ознаки і поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 як предиктори виникнення рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу 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 зібрала 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).*

3. 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 сформувала досліджувану вибірку пацієнтів, опрацювала й узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

4. 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).*

5. Mikhalieva TV, Sychov 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).*

6. Mikhalieva TV, Sychov 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).*

7. Сичов ОС, Міхалєва ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Гур’янов ВГ, Міхалєв 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).*

8. Міхалєва 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).*

9. 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).*

10. 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).*

11. Mikhalieva T, Sychov O, Gurianov V, Mikhaliev K, Chursina T. The early non-valvular atrial fibrillation reccurence 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).*

12. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО. Поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу: 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):48-9.

*(Здобувачем набрано фактичний матеріал, проведене його опрацювання, узагальнено результати та сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

# РОЗДІЛ 7
# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ФП асоціюється з підвищеним ризиком смерті, інсульту й інших тромбоемболічних подій, СН і госпіталізацій, погіршанням ЯЖ, зниженням толерантності до фізичних навантажень і дисфункцією ЛШ [1, 13, 14, 18, 20, 21, 131]. Частота різних типів ремоделювання ЛШ у досліджуваних нами групах, у цілому, була зіставною, що є клінічно значущим, оскільки ФП може виникати і на тлі відсутності структурно-функціональних порушень міокарда [13, 14, 24, 114, 175]. Аналіз асоціації ремоделювання ЛШ і досліджуваних клінічних показників показав, що найбільш тісним був взаємозв'язок з наявністю АГ (ГХ). Значущість АГ як предиктора структурно-функціональних порушень міокарда є загальновизнаною, в т.ч. і серед пацієнтів з ФП [18-22, 400-404]. Окрім того, в останні роки з'явилося все більше даних про участь Cx40 у виникненні АГ [371].

Клінічно значущою і важливою відмінністю обстежених нами пацієнтів з персистентною ФП, порівняно з іншими її формами, була більш висока частота виявлення ФП-УД і субклінічної ФП, яка, згідно з даними літератури, пов'язана з виникненням «німих» інсультів [14, 72, 79, 403, 405-407]. Окрім того, клінічно значущою є асоціація субклінічної ФП з НГ ЛШ. У цьому контексті важливим є те, що ФП, яка виникла у пацієнтів без виражених структурно-функціональних порушень міокарда, може викликати та посилювати його ремоделювання і дисфункцію [14, 45, 116, 124, 134-138, 408].

Потенційна клінічна значущість виявлених асоціацій ремоделювання ЛШ, а саме НГ і КГ, з бальними показниками за шкалами $CHA_2DS_2$-VASc і HATCH полягає в тому, що геометрію ЛШ необхідно враховувати при стратифікації ризику тромбоемболічних ускладнень ФП та її прогресування [114, 115, 126].

Виявлені нами відмінності щодо ехокардіографічних параметрів у групі постійної ФП, порівняно з іншими її формами, загалом, узгоджується з даними інших досліджень [115, 131, 134, 136]. Водночас, відсутність виражених

відмінностей за більшістю показників ремоделювання міокарда ЛШ між порівнюваними формами ФП, ймовірно, пов’язано з тим, що обстежувані пацієнти об’єднувались в рамках фенотипу зі збереженою ФВ ЛШ. Однак, навіть серед осіб зі збереженою ФВ ЛШ існують патофізіологічно та клінічно гетерогенні групи пацієнтів з різними ризиком маніфестації і прогресування СН, що диктує необхідність регулярного моніторингу структурно-функціонального стану міокарда [409-411].

Перспективним є подальше вивчення взаємозв’язків структурно-функціонального стану міокарда з іншими маркерами і предикторами клінічної маніфестації і прогресування ФП, у т.ч. фіброзом міокарда та генетичними чинниками.

У рамках проведеного нами асоціативного дослідження (див. розділ 3.2) були виявлені відмінності щодо розподілу клінічних форм ФП в оригінальній когорті пацієнтів і у вибірці I. Christophersen et al. [38]. Отримані результати порівняльного аналізу, ймовірно, можуть бути зумовлені як особливостями відбору пацієнтів, так і потенційним патофізіологічним зв’язком пароксизмальної ФП з поліморфізмом гена *GJA5*. При цьому слід ураховувати, що вибірка в дослідженні I. Christophersen et al. [38] була клінічно одноріднішою за оригінальну (див. табл. А.11).

Відмітною рисою дослідження R. Wirka et al. [36], обраного як компаратор, став функціональний фрагмент, виконаний на тканинах вушка передсердя, вилучених у пацієнтів, яким проводилися хірургічні втручання (КШ, клапанні втручання, операція Maze). Була показана статистично значуща асоціація генотипу rs10465885 GG зі зниженням як рівня експресії мРНК Cx40 в цілому, так і trB. Окрім того, наявність алеля G асоціювалась зі зниженням активності промотора B гена *GJA5* (Cx40) в культурі КМЦ мишей.

У дослідженні I. Christophersen et al. [38], на відміну від даних R. Wirka et al. [36], була виявлена асоціація «ізольованої» ФП з алелем A rs10465885 (а у когорті CCAF, згідно з результатами R. Wirka et al. [36, 189], – алелем G). Коментуючи дослідження I. Christophersen et al. [38], S. Lubitz et al. [243] наводять кілька можливих пояснень таких суперечливих результатів. З одного боку, відмінності

отриманих асоціацій можуть бути пов'язані з обмеженим розміром вибірок, а також їх формуванням на базі різних популяцій. З іншого боку, такі суперечливі дані, можливо, пов'язані з тим, що обидва дослідження можуть відображати одну і ту ж істинну асоціацію в «зацікавленому» локусі. На цю думку може наводити і те, що виявлені генетичні відносні ризики є помірними, а частота виявлення обох алелей rs10465885 – A і G – є приблизно однаковою. При цьому більш поширений алель в одному дослідженні був менш поширений в іншому, що відображає відмінності генетичної архітектури досліджуваних популяцій [36, 38]. Допускаючи, що ОНП – лише «довірені особи» ділянок ДНК, що мають відношення до захворювання і розташовані поблизу, ступінь спільного успадкування кожного алеля з таким «причинним регіоном» може відрізнятися у цих двох, генетично відмінних популяціях. Оскільки рівень рекомбінації може варіювати в різних популяціях, для ОНП, які зустрічаються приблизно з однаковою частотою серед пацієнтів і контрольних осіб, буває складно визначити, який алель асоційований з «причинним регіоном». Асоціація між rs10465885 і ФП в зазначених двох дослідженнях, незалежно від її спрямованості, може лише відображати факт наявності поблизу «причинного регіону». Безумовно, це припущення позиціонує rs10465885 як «непричинний» ОНП, що суперечить результатам функціонального дослідження R. Wirka et al. [36].

I. Christophersen et al. [38] припускають, що у носіїв алеля A (rs10465885) підвищується експресія Cx40 і, відповідно, порушується природний баланс конексинів. Окрім порушення експресії, до ФП можуть призводити і зміни розподілу конексинів (латералізація) в КМЦ передсердь [37]. Це потенційно може впливати на загальний функціональний стан щілинних контактів і кінетику сполучення, що призводить до зниження швидкості проведення, уразливості передсердь і підвищення ризику ФП. Окрім того, у цьому контексті можуть мати значення і гендерні особливості фізіології та патофізіології системи конексинів, а також антропологічні аспекти ризику ФП [196, 412, 413].

Дослідження I. Christophersen et al. [38] і R. Wirka et al. [36] відрізнялися від оригінального, в першу чергу, більш «жорсткими» критеріями включення (див.

табл. А.11). Поряд з цим, при аналізі результатів, отриманих у процесі порівняння досліджуваних когорт, необхідно враховувати їхню гетерогенність за віком, а також частотою виявлення пацієнтів з раннім дебютом ФП.

Виявлена асоціація поліморфізму rs10465885 з ФП з раннім дебютом у когорті CCAF [36, 189], − незважаючи на старший середній вік і більш широкий його розкид (у порівнянні з іншими когортами дослідження R. Wirka et al. [36, 185]), а також старший вік дебюту ФП (в порівнянні з когортами MGH [36] й оригінального дослідження), − могла бути пов’язана з найбільш «жорсткими» критеріями включення, у т.ч. виключенням значущого коронарного атеросклерозу за допомогою КАГ (див. табл. А.11).

Структура наведених у табл. А.11 груп пацієнтів з ФП за статтю була зіставною, за винятком когорти ARIC. Проте, ця особливість не вплинула на потенційне виявлення асоціації поліморфізму rs10465885 з ФП. ІМТ в оригінальному дослідженні, а також в когортах CCAF, ARIC і MGH [36, 185, 189], був вищим за такий в роботі I. Christophersen et al. [38], що, ймовірно, могло бути пов’язаним з відмінностями середнього зросту пацієнтів досліджуваних когорт, однак, такі дані R. Wirka et al. [36] не наводять. Необхідно також урахувати і найменший обсяг когорт ARIC та оригінального дослідження в порівнянні з трьома іншими когортами, а також відмінності в алельній «архітектурі» порівнюваних груп пацієнтів з ФП (див. табл. А.10 і А.11) [36, 38, 185, 189].

Таким чином, можливими причинами відсутності відмінностей щодо частоти генотипів й алелів rs10465885 в оригінальному і деяких інших дослідженнях можуть бути наступні: невідповідність «жорстким» критеріям включення з формуванням однорідної вибірки (що, найчастіше, досить складно зробити в умовах реальної клінічної практики); різна статистична потужність досліджень; відмінності підходів до трактування поняття «ізольована/ідіопатична» ФП; відмінності вікового діапазону досліджуваних пацієнтів; різний вік дебюту ФП і критеріїв включення за цим показником; відмінності ґендерної структури; особливості етнічного походження і географічного регіону, у т.ч. антропологічні; приблизно рівна частота виявлення «дикого» і мінорного алелів серед пацієнтів з

ФП і в популяції. Крім того, при інтерпретації результатів генетичних досліджень необхідно враховувати клінічну форму ФП і особливості її перебігу, а також структурно-функціональний стан міокарда. Утім, незважаючи на «жорсткі» критерії відбору пацієнтів з «неструктурною» ФП у нещодавно опублікованому дослідженні S. Carballo et al. [43], автори також не виявили статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів й алелів rs10465885 гена Cx40 у відповідних групах ФП і контролю.

Безумовно, не можна стверджувати про виняткову роль поліморфізму генів, що кодують сімейство конексинів, у патогенезі ФП. Як відомо, це захворювання асоціюється з поліморфізмом безлічі генів, проте, навіть більше значення має не просто факт наявності того чи іншого ОНП, а взаємодія генетичних та негенетичних чинників. Тому перспективним напрямом у вивченні генетичних аспектів ФП є не тільки проведення досліджень за типом «випадок-контроль», а також аналіз потенційних взаємозв’язків генетичних чинників з усіма можливими характеристиками пацієнтів з ФП, які визначають її гетерогенність − клінічну, гемодинамічну, електрофізіологічну, прогностичну і т.д., − тобто, проведення досліджень в контексті вивчення генотип-фенотипових асоціацій [14, 29, 36, 38, 191, 214, 376].

Відсутність статистично значущих відмінностей за більшістю досліджуваних нами показників між групами з різними генотипами rs10465885, ймовірно, частково пов’язана зі значною гетерогенністю популяції пацієнтів з ФП. У зв’язку з цим, при проведенні клінічного фенотипування необхідно застосовувати методи множинного аналізу даних, які враховують взаємодії в багатовимірному просторі ознак.

У результаті проведення генетичного НМ-алгоритму встановлені асоційовані з rs10465885 ознаки, які дозволили сформувати на їх основі фенотипові кластери або «портрети» пацієнтів з різними «тлом» для виникнення ФП. Серед зазначених кластерів була ідентифікована група пацієнтів, які фенотипово наближалась (умовно) до так званої «ізольованої/ідіопатичної» ФП ($К_1$ і $ФКл_1$) [21, 25, 145, 154, 187, 414, 415].

У ряді досліджень була показана істотна роль генетичних чинників у виникненні ФП, у т.ч. «ізольованої» [30]. Одним з таких чинників є носійство мінорного алеля rs10465885 [36, 38]. Встановлені нами фенотипові показники, асоційовані з ОНП rs10465885, поряд з іншими клінічними характеристиками $К_1$ ($ФКл_1$), де найчастіше траплялись пацієнти з генотипом CC (у т.ч. умовно високою ймовірністю його носійства), − дозволяють зробити припущення щодо більшої значущості досліджуваного генетичного чинника у виникненні аритмії в осіб, фенотипово наближених до «портрету» «ізольованої» ФП.

Серед описаних вище НММ саме БШП2, у порівнянні з ЛІН1 (ЛІН2), адекватніше описували взаємозв’язки поліморфізму rs10465885 з фенотиповими ознаками, що вказує на їхню нелінійність. Практичне значення отриманих результатів може полягати в тому, що в клінічній практиці, ймовірно, більше значення має надаватися саме віку дебюту ФП, а не лише календарному віку пацієнта [180]. У цьому випадку, однак, необхідно враховувати, що дебют «ідіопатичної» ФП можливий як у більш молодому, так і старшому віці [25]. В обох випадках пацієнтів різного віку може об’єднувати відсутність або невиражені зміни структурно-функціонального стану міокарда. Ці особливості укладаються у виявлену нелінійність взаємозв’язку генетичного і фенотипових чинників (на прикладі БШП2). Клінічне значення такої нелінійності, ймовірно, полягає в необхідності комплексного урахування всіх значущих фенотипових параметрів для визначення можливої ролі генетичних чинників у виникненні ФП, а не ізольованому оцінюванні кожного з них.

В основі такого «холістичного» підходу може лежати так звана гіпотеза «двох поштовхів» («the two-hit hypothesis»), яка полягає в тому, що констеляція генетичних та набутих чинників (наприклад, зміна структурно-функціонального стану міокарда, у т.ч. ЛП) створює важливе патогенетичне підґрунтя для виникнення ФП. Інакше кажучи, генетичні детермінанти підвищують схильність до виникнення ФП у певних категорій осіб з іншими ФР, які можуть бути ідентифіковані (природжені чи набуті) [30, 176, 416]. При цьому важливо відмітити, що унікальні індивідуальні профілі генетичних варіантів здатні по-різному

впливати на електрофізіологічні властивості передсердь. «Оточення» передсердь, в свою чергу, може модифікувати функції іонних каналів та, ймовірно, білків щілинних з'єднань. У результаті такої взаємодії різні генетичні варіанти, які себе не проявляють за «базових» (початкових) умов, можуть суттєво активуватись в умовах підвищеного механічного стресу [31].

Надзвичайно важливим з практичної точки зору є частіше виявлення пацієнтів з субклінічною ФП в $К_1$ і $ФКл_1$. У таких пацієнтів ФП може бути випадковою знахідкою, що значно ускладнює її своєчасну діагностику, а також проведення адекватних профілактичних заходів, у т.ч. щодо тромбоемболічних ускладнень. Відомо, що близько 70% пацієнтів з успішним ВСР можуть мати безсимптомні епізоди ФП [318]. Незважаючи на те, що такі епізоди, як правило, перериваються спонтанно, асоційований ризик інсульту у цих пацієнтів прирівнюється до такого при постійній формі ФП [78].

Усе сказане вище диктує необхідність ретельного динамічного спостереження за всіма пацієнтами з ФП, незалежно від того, наскільки їх коморбідне «тло» є обтяженим, у т.ч. незважаючи на низький ризик інсульту за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc. У пацієнтів з ФП, «портрет» яких найтісніше асоційований з поняттям «ізольована» або «ідіопатична» ФП, існує певний ризик тромбоемболічних ускладнень, у т.ч. «німих» інсультів, що виявляються при проведенні МРТ, а також спостерігається зниження ЯЖ. Окрім того, зі збільшенням віку ризик тромбоемболічних ускладнень у них зростає, що вимагає постійного перегляду показів до призначення і динамічного контролю антикоагулянтної терапії [25, 128, 153, 156, 371, 414, 417].

При аналізі предикторів дожиття без рецидиву аритмії у пацієнтів з ФП після ВСР нами було встановлено, що спосіб ВСР і бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc виявились найбільш значущими показниками, асоційованими з досліджуваним клінічним наслідком. Це, зокрема узгоджується з сучасними літературними даними щодо значущості шкали $CHA_2DS_2$-VASc як інструмента прогнозування рецидивів ФП [159, 334, 418]. Поряд з цим, бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc був також єдиними статистично значущим предиктором рецидиву аритмії у пацієнтів з ФП на етапі 1-

річного спостереження («360 днів») після ВСР. Утім, ми не виявили чіткого лінійного збільшення ризику виникнення рецидиву ФП у міру збільшення чи, навпаки, зменшення градації бального показника за цією шкалою (по відношенню до референтної категорії). Ймовірно, доцільним є подальший пошук інших, невключених до шкали $CHA_2DS_2$-VASc, предикторів рецидиву ФП після ВСР, − в першу чергу, в осіб з «0» балів, − серед яких потенційну роль відіграють і генетичні чинники.

Зіставність ризику рецидиву ФП після ВСР у випадку різних ФКл ($ФКл_1$ проти $ФКл_{234}$), а також у групах з двома альтернативними варіантами rs10465885 («CC» проти «не-CC»), спонукало до формування $ІК_{1-4}$ пацієнтів з ФП, які можуть бути одним із варіантів комплексного врахування фенотипових особливостей та носійства (чи високої ймовірності носійства) генотипу rs10465885 CC [8, 31, 47, 49].

Коментуючи встановлені нами відмінності ризику рецидиву ФП між $ІК_2$ та $ІК_4$, варто вказати на нещодавно опубліковане, близьке за ідеологією дослідження D. Kao et al. [419], де був представлений аналіз асоціацій генетичних чинників з фенотиповими ознаками та наявністю СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзбФВ) у пацієнтів, залучених до Cardiovascular Health Study. Для фенотипування застосовували такі показники, як: вік на момент включення в дослідження; стать; расова приналежність; ІМТ; АГ; ЦД; ФП; ІХС; анемія; ХОЗЛ; наявність ХХН ≥4 стадії, − а також ехокардіографічні параметри. Окрім того, генетичний фрагмент дослідження передбачав генотипування за ≈50 000 ОНП. У процесі аналізу даних було умовно виділено 4 «кластери» пацієнтів: кластер 1 [СНзбФВ(−); фенотип(−)]; кластер 2 [СНзбФВ(−); фенотип(+)]; кластер 3 [СНзбФВ(+); фенотип(−)] та кластер 4 [СНзбФВ(+); фенотип(+)]. Автори виявили асоціацію семи ОНП (3 – значущу і 4 – наближену до значущої) з СНзбФВ за відсутності досліджуваних фенотипових ознак (кластер 1 проти кластеру 3), а також трьох ОНП (наближену до значущої) – з СНзбФВ за наявності досліджуваних фенотипових ознак (кластер 2 проти кластеру 4). Обговорюючи отримані результати, дослідники вказали на те, що асоціації «ОНП-СНзбФВ» за відсутності певних фенотипових ознак (наприклад, АГ),

можуть відображати механізми, що є значущими для патофізіології СНзбФВ, а також пов'язані з фізіологією конкретного фенотипу. За наявності тих чи інших фенотипових ознак, генетичні порушення можуть бути менш значущими у реалізації певного патогенетичного шляху. Навпаки, за відсутності «обтяженого» фенотипового «тла» патофізіологічна значущість генетичних чинників у формуванні СНзбФВ (або, провівши паралель з нашим дослідженням, − ФП), відповідно, може зростати.

Встановлені закономірності щодо можливих «часових рамок» існування відмінностей ризику рецидиву ФП після ВСР у пацієнтів, що належать до різних інтегральних кластерів, узгоджується з результатами дослідження M. Kiliszek et al. [420], де включили 238 пацієнтів, яким була проведена ІЛВ. Ме динамічного спостереження становила 45 місяців. Була виявлена асоціація між генотипом rs2200733 TT та ризиком рецидиву після ІЛВ у короткостроковій перспективі (упродовж перших 6 місяців спостереження). Відомо, що ОНП rs2200733 розміщений поблизу гена PITX2 у хромосомі 4q25 і, як вважається, модулює його експресію. Окрім того, у численних дослідженнях виявлена асоціація rs2200733 як з самою ФП, так і її клінічним перебігом [277]. Однак, закономірність, виявлена M. Kiliszek et al. [420], не простежувалась у більш віддаленому періоді (при спостереженні упродовж більше ніж 6 місяців).

Ймовірно, на більш віддалених етапах динамічного спостереження на ризик рецидиву ФП після ВСР, особливо в осіб з відносно «необтяжливим» фенотиповим «портретом», можуть впливати й інші, окрім досліджуваного, генетичні чинники [366, 421].

При обговоренні результатів однофакторного аналізу показників, асоційованих з рецидивуванням ФП після ВСР при більш тривалому спостереженні (ФП360), слід зазначити, що виявлений розподіл градацій показника RDW у порівнюваних групах, зокрема «кластеризація» пацієнтів зі значенням RDW≥15% у групі ФП360, може опосередковано свідчити про можливий додатковий вплив системного запалення та оксидативного стресу на ризик рецидиву ФП після ВСР, про що вказують літературні дані останніх років, зокрема у контексті

взаємозв’язків з системою конексинів [41, 43, 422-431]. Окрім того, дещо парадоксальною виявилась закономірність щодо «протективного» впливу на ризик ФП360 такої фенотипової ознаки, як ГЛШ I ступеня (тобто, відсутність лінійного збільшення ризику ФП360 у міру прогресування ГЛШ), що, однак, у подальшому не підтвердилось у мультифакторному аналізі.

На сьогоднішній день опубліковано величезну кількість наукових робіт, які стосуються різноманітних потенційних чинників, асоційованих з рецидивуванням ФП після ВСР [1, 13-15, 18, 20, 21, 27, 28, 264, 269, 270, 300, 320-336]. Однак, незважаючи на таке різноманіття, здатність цих чинників адекватно визначати ризик рецидивів є обмеженою, що зумовлено їхніми складними взаємодіями, які на сьогоднішній день повною мірою не досліджені. Математичні моделі, які могли би оптимально описати ці взаємозв’язки, очевидно, є досить складними, і виходять за межі детерміністичних моделей, які, зазвичай, застосовуються у дослідженнях [329, 432]. Тим не менше, на даний час все більше процесів і систем моделюються й оптимізуються за допомогою недетерміністичних підходів. Це відбувається у зв’язку з високим ступенем складності систем, і, відповідно, неможливістю успішно їх вивчати за допомогою лише традиційних методів [329, 432, 433]. Слід урахувати, що не існує жодного показника, здатного достовірно передбачити рецидив ФП. Таким чином, у клінічній практиці кожен пацієнт має бути оцінений індивідуально, використовуючи комбінацію кількох параметрів для оцінювання ризику рецидиву ФП [335].

Поряд з тим, що сьогодні продовжує удосконалюватись клінічне фенотипування для визначення нових предикторів ризику рецидивування ФП після ВСР, не меншої уваги заслуговують також і генетичні чинники, які, як відомо, визначають близько 40% індивідуального сумарного ризику ФП [202, 298, 302, 434, 435].

У контексті обговорення асоціацій генетичного (rs10465885) і фенотипових показників з клінічним перебігом ФП, слід зазначити, що у світі виконувались і продовжують виконуватись дослідження, спрямовані на визначення чинників (у т.ч. генетичних), які впливають на ефективність стратегії контролю СР (його

відновлення й утримання) у пацієнтів з ФП, зокрема ААТ [46, 255, 256, 259, 436], а також після ЕКВ (EIT) [46, 262, 263] та РЧА [46, 266, 275-281, 368, 369].

Стосовно досліджуваного нами поліморфізму rs10465885, дуже важливими є результати поглибленого дослідження G. Gemel et al. [40], в якому вивчали кількісні та якісні властивості Cx40 і Cx43 у передсердях пацієнтів з ФП. Зразки тканини вушок ЛП були вилучені при проведенні хірургічної абляції у пацієнтів з «ізольованою» 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 фонового зображення 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.

Одним із фрагментів цього дослідження було визначення частоти розподілу генотипів rs35594137 та rs10465885 гена Cx40 у досліджуваних гістологічних зразках. У цілому, автори не виявили статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів −44(G→A)/+71(A→G) промотора A (rs35594137) та −26(A→G) промотора B (rs10465885) гена Cx40.

Загалом, результати дослідження J. Gemel et al. [40] збагачують фактичну базу щодо значущості порушень Cx40 (особливо зниження його вмісту по відношенню до Cx43) при ФП, оскільки, як відомо, нормальне проведення електричного імпульсу передсердями потребує зіставного вмісту обох Cx – 40 і 43. Зокрема, зазначена вище особливість імунофлуоресцентних зображень у Г2 свідчить про виражену гетерогенність Cx40 (і його ко-локалізації) у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП. При цьому зміни розподілу Cx40 залучені до

електричного ремоделювання передсердь, яке, в свою чергу, є одним із патогенетичних чинників встановлення стійкої аритмії. Беручи до уваги увесь наявний фактичний матеріал, J. Gemel et al. [40] припускають, що ці порушення носять мультифакторіальний характер і, врешті-решт, можуть, у перспективі, стати об'єктом персоніфікованого терапевтичного впливу.

Обговорюючи створення НММ прогнозування ризику ФП360, і участь в ній показника ЛП (ПЗР) як предиктора, слід відзначити, що у контексті глобальних трендів досліджень у сфері ФП, і щодо кожного конкретного пацієнта, основним завданням наведеної стратегії є створення «холістичних» моделей структурно-функціонального стану передсердь, зданих інкорпорувати індивідуальний тягар рідкісних і поширених генетичних варіантів, коморбідних станів і вплив чинників навколишнього середовища, а також суттєво покращувати прогнозування як самої ФП, так і її клінічних наслідків [31, 437, 438]. Згідно з отриманими у генетичних дослідженях даними, величини ВШ щодо схильності до ФП для «ризикових» ОНП не були значними (1,1-1,7). Однак, дослідники Vanderbilt AF Registry, вивчаючи вплив цих поліморфізмів на ефективність терапії ФП, виявили, що показники ВШ ефективного чи неефективного лікування були суттєво вищими за такі, які були визначені при прогнозуванні виникнення самої аритмії [261].

У цьому контексті, знову ж таки, є актуальною згадувана вище гіпотеза «двох поштовхів» [30, 176, 416], а прикладом її науково-практичної реалізації можуть бути окремі результати дослідження M. Shoemaker et al. [276], де проаналізували 378 випадків РЧА у пацієнтів з ФП, включених до Vanderbilt AF Registry, і показали, 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).

На сьогоднішній день є дані про те, що ОНП rs2200733 розміщений поблизу гена передсердно-селективного чинника транскрипції PITX2 у хромосомі 4q25 і, як вважається, модулює його експресію. Отримані у наведених вище дослідженнях M. Shoemaker et al. [276, 277] результати щодо асоціації rs2200733 як з самою ФП, так і її клінічним перебігом, можуть бути пов'язані з PITX2-опосередкованими

змінами в міокардіальних муфтах ЛВ та електрофізіологічними аспектами, які впливають на ефективність ІЛВ. Як відомо, PITX2 є одним із ключових молекулярних регуляторів остаточного формування міокарда муфт ЛВ, а також бере участь в антенатальному детермінуванні кількості і специфічної локалізації «примітивних» пейсмейкерних клітин у передсердях (у т.ч. у самих муфтах ЛВ), що можуть лишитись в міокарді після завершення ембріонального розвитку [25]. Окрім того, згідно з результатами експериментальних досліджень, чинник транскрипції Pitx2 бере участь у регуляції цілісності вставних дисків між КМЦ [366], а також пригнічує лівобічне спрямування ембріогенезу синусового вузла [421].

Водночас, важливими чинниками, що здатні ініціювати ФП та нівелювати ефективність катетерних методів її лікування, є тригери, локалізовані поза ЛВ, та фіброз ЛП, з якими асоційовані численні ОНП [266, 439]. У свою чергу, результати останніх досліджень свідчать про те, що PITX2 є ключовим модулятором TBX5-залежної генетичної регуляторної мережі, необхідної для підтримання СР. Ця генетична мережа регулює функціонування чинників, здатних контролювати як тригери, так й аритмогенний субстрат при ФП (у т.ч. через порушення у системі Cx43), і є потенційною мішенню для терапевтичного впливу на ремоделювання передсердь, індуковане ФП [199, 201, 366].

Встановлені M. Shoemaker et al. [276, 277] закономірності свідчать про те, що структурний стан ЛП може бути своєрідним «другим поштовхом» для ОНП rs2200733 серед окремої категорії пацієнтів з 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 отриманими нами результатами побудови й аналізу НММ прогнозування ФП360, у клінічній практиці серед пацієнтів з ФП доцільним є виділення відповідних усереднених фенотипових «портретів», які, у випадку носійства генотипу rs10465885 CC, асоціюються з додатковим підвищенням ризику ФП360, а саме: 1) відсутність ознак СН і наявність незначно збільшеного ПЗР ЛП, –

після МКВ з приводу ФП-УД (ВД), а також ЕКВ (EIT) – з приводу ФП-УД (ДТН); 2) відсутність ознак СН (за нормального чи незначно збільшеного ПЗР ЛП), а також наявність СН I чи IIA стадії (асоційованої з помірно збільшеним ПЗР ЛП), − після РЧА. Таким чином, наведені ситуації можуть бути прикладами можливої реалізації генетичної складової ризику ФП360. При цьому збільшення ПЗР ЛП служить, ймовірно, «другим поштовхом» для rs10465885.

Поряд з цим, відповідно до отриманих нами результатів побудови й аналізу НММ прогнозування ФП90, у клінічній практиці доцільним є виділення відповідних усереднених фенотипових «портретів» пацієнтів з ФП, які, у випадку носійства генотипу rs10465885 CC, асоціюються з додатковим підвищенням ризику ФП90, а саме: 1) наявність балу «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (незалежно від ступеня пригнічення ССФУ ЛШ), – після МКВ; 2) поєднання балу «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і, принаймні, помірного зниження ССФУ ЛШ, – після ЕКВ (EIT). В останньому випадку потенційним «другим поштовхом» для rs10465885 у реалізації ФП90 після ЕКВ (EIT) може бути скоротлива функція ЛШ (за показником ССФУ ЛШ). Це припущення є цілком можливим з точки зору сучасних експериментальних і клінічних даних про зв’язок системи конексинів зі скоротливою функцією міокарда ЛШ, що потребує подальших досліджень [440-442].

У контексті інтерпретації відмінностей ризику ФП360 після МКВ чи ЕКВ (EIT) у пацієнтів без ознак СН за різних генотипів rs10465885, варто навести основні результати близького за ідеологією, нещодавно опублікованого аналізу даних Framingham Heart Study, здійсненого L. Weng et al. [303], 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. [303], ризик виникнення ФП упродовж життя в осіб зі «значним» тягарем полігенних ФР є високим, незважаючи на «незначний» тягар фенотипових чинників, − і зіставним з таким в осіб зі «значним» тягарем фенотипових ФР. Інакше кажучи, той факт, що особи з «незначним»

тягарем фенотипових ФР, однак «суттєвим» – полігенних, − мають приблизно 40% ймовірність виникнення ФП упродовж життя, підкреслює незалежний внесок природжених чинників у ризик виникнення цієї аритмії.

Екстраполюючи результати дослідження L. Weng et al. [303] на отримані нами дані, можна зауважити, що пацієнти з ФП-УД, в яких немає ознак СН («низький» тягар фенотипових чинників), однак є носійство генотипу rs10465885 CC, належать до групи високого ризику ФП360 після МКВ чи ЕКВ (EIT). При цьому аналогію також можна провести і зі шкалою відносного ризику SCORE, де закладений подібний принцип оцінювання ССР [27, 28], а в нашому випадку, − ризику ФП360 у двох пацієнтів без ознак СН, але за різних генотипів rs10465885. Обговорюючи приклади «низького» тягаря фенотипових чинників і ризику рецидиву ФП, варто додати, що умовно високий ризик ФП90 після МКВ був виявлений нами у пацієнтів-носіїв генотипу rs10465885 CC, які мали бал «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, у т.ч. при нормальному ССФУ ЛШ.

Слід зазначити, що носійство генотипу rs10465885 CC, імовірно, може бути «маркером» носійства інших генетичних варіантів. Це доцільно ураховувати при формуванні цілісного «генетичного» портрету пацієнта з ФП у рамках більш ретельної стратифікації ризику певних клінічних наслідків, що є перспективним з точки зору клінічного впровадження розроблених на сьогоднішній день генетичних шкал [198, 200, 301, 302, 437].

Установлені у дослідженні L. Weng et al. [303] закономірності, ймовірно, можна застосувати і при інтерпретації встановлених нами клінічних ситуацій, за яких носійство генотипу rs10465885 CC не асоціюється з додатковим підвищенням ризику ФП360. З точки зору ідеології дослідження L. Weng et al. [303], зазначені фенотипові «портрети» в оригінальному дослідженні є окремими прикладами тих ситуацій, коли при «проміжному» чи «вираженому» тягарі фенотипових (клінічних) ФР додаткова наявність «обтяженого» генетичного тла не чинить суттєвого збільшення ймовірності виникнення ФП (а 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, відсутність додаткового підвищення ризику ФП360 після МКВ чи ЕКВ у носіїв генотипу rs10465885 «CC», імовірно, можна також інтерпретувати не стільки з позиції «абсолютно низького ризику» ФП360, скільки – «відносно низького ризику» ФП360 порівняно з пацієнтами-носіями генотипу rs10465885 «не-CC». Якщо припустити, що ступінь «фенотипової обтяженості» пацієнтів з СН I чи IIA стадії, які є носіями генотипу rs10465885 «CC», є меншим за такий в альтернативної категорії осіб (тобто, з «не-CC»), то і ризик ФП360 після МКВ чи ЕКВ (EIT) у таких пацієнтів (з генотипом «CC») буде відносно низьким (а, точніше, − нижчим), порівняно з зіставною фенотиповою категорією пацієнтів-носіїв генотипу rs10465885 «не-CC» (за аналогією зі шкалою відносного ризику SCORE, а також концепцією дослідження L. Weng et al. [27, 28, 303]).

Практична значущість отриманих нами результатів тісно «переплетена», знову ж таки, з результатами згадуваного вище дослідження L. Weng et al. [303], а саме про те, що ФП в осіб з відносно сприятливим профілем фенотипових (клінічних) ФР виникає у більш пізньому віці, незважаючи на генетичну схильність, і, відповідно, у таких пацієнтів період «впливу» аритмії («експозиція») упродовж життя є менш тривалим. Дані про те, що особи з «незначним» тягарем фенотипових ФР мають відносно низьку ймовірність виникнення ФП упродовж життя, підкреслюють потенційне значення модифікації ФР, незалежно від «ступеня» генетичної схильності. Тим не менше, з урахуванням встановлених нами даних, дебют ФП в осіб з «менш обтяжливим» фенотиповим тлом можливий і у більш молодому віці. З одного боку, це свідчить про можливий внесок генетичних ФР виникнення ФП, а, з іншого, − про необхідність реалізації заходів щодо модифікації фенотипових ФР 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 «тягаря» у кожного конкретного пацієнта, при цьому застосовуючи адекватні методи його дослідження [12]. У рамках зазначених заходів слід зважати, зокрема,

на ймовірність безсимптомних епізодів ФП з різною тривалістю та асоційований з ними ризик ГПМК [149, 443-453], а також необхідність їхнього активнішого ідентифікування (у т.ч за допомогою відповідних пристроїв) у рамках інтенсифікації динамічного моніторингу. Окрім того, вчасна реалізація й оптимізація профілактичних заходів (немедикаментозних і медикаментозних) потенційно запобігатиме не лише додатковому підвищенню ризику рецидивування ФП після ВСР, а й ризику асоційованих з нею станів (у т.ч. ГПМК), зважаючи, зокрема, на встановлений адитивний ефект ФР ССЗ і генетичної «обтяженості» щодо впливу на інцидентність ССЗ/ЦД [19, 156, 454-461].

Виявлений у наведених вище (у т.ч. оригінальному) дослідженнях зв’язок окремих ОНП з підвищеним ризиком рецидиву ФП після РЧА є перспективними щодо розвитку нового напряму в аритмології – аблятогеноміки, – і потенційного впровадження аблятогеномного підходу у практику катетерних методів лікування цієї аритмії [421]. Іншими словами, одним із проблемних аспектів лікування ФП, що потребує подальших досліджень, є потенційне клінічне значення даних про певні генотипи для вирішення питання про проведення абляції, а також оптимальні техніки її виконання. Незважаючи на те, що численні клінічні показники є добре відомими потенційними предикторами ефективності катетерних процедур [264, 269, 329, 335], зокрема закладеними у шкали CAAP-AF [462] і MB-LATER [336], наслідки такого лікування можуть суттєво відрізнятись у пацієнтів з подібними клінічними фенотипами [18, 21, 264, 269, 421], що, зокрема може бути пов’язаним з носійством певних «ризикових» генетичних варіантів [46, 266, 275-281, 368, 369].

Проте, носійство таких генетичних ФР у пацієнта з ФП, імовірно, не повинно бути єдиним визначальним контраргументом при вирішенні питання про щодо доцільності проведення катетерних процедур. Скоріше, таке рішення щодо «ідеального кандидата» повинно прийматись при комплексному урахуванні усіх можливих фенотипових, а також, у перспективі, − і генотипових чинників. З урахуванням даних літератури, а також отриманих нами результатів, прототипом такого, наближеного до «ідеального, «кандидата» може бути пацієнт, що усереднено відповідає фенотиповому «портрету» $К_1$ (чи $ФКл_1$), в якого, з

найбільшою ймовірністю, можна розраховувати на успішність катетерних процедур [25, 128, 160].

У контексті обговорення катетерних методів лікування ФП, слід вказати, що на теперішній час існує нагальна потреба у комплексному оцінюванні передпроцедурних показників з метою адекватної стратифікації ризику (рецидивів ФП, ускладнень та їх типів) у пацієнтів, яким планується проведення абляції, тобто виявлення категорії осіб, в яких ця процедура буде найбільш ефективною [176, 277]. Іншим проблемним питанням, яке залишається практично невивченими, є диференційований вплив різних ОНП на ефективність катетерних процедур у пацієнтів з пароксизмальною і персистентною формами ФП, ураховуючи їхні патофізіологічні відмінності [439].

Окрім того, у пацієнтів з ФП, що скеровуються на катетерні процедури (у т.ч. «фенотипово ідеальних» для такого методу її лікування), досить проблемним аспектом є клінічна значущість їхнього «генотипового» портрету, зокрема його потенційний вплив на техніку проведення абляції, а також особливості ведення такого пацієнта у постабляційному періоді. Автори окремих досліджень [368, 369, 421] припускають, що у носіїв «ризикових» генетичних варіантів можна розглядати питання про додаткові техніки абляції (у т.ч. «підсилення» верхніх ЛВ; додаткові лінії абляції; селективна абляція вагусних «вхідних сигналів»; інтенсивніша модифікація субстрату аритмії; абляція у правому передсерді тощо), а також реалізація більш «агресивної» стратегії ведення у постабляційному періоді. При розробці такої стратегії у пацієнтів з так званою «ізольованою» ФП (або осіб з найменш вираженою «фенотиповою обтяженістю»), слід ураховувати високий ризик її рецидиву (у т.ч. за наявності генетичних чинників), рівно як і те, що цей стан є «зрізовим» («snapshot»), тобто актуальним на конкретному часовому етапі, і таким, який вимагає постійного переоцінювання у зв’язку зі старінням і відповідною зміною профілю ФР [25, 128, 160, 463-465].

З іншого боку, у більш «фенотипово обтяжених» пацієнтів, які, однак, мають яскраво виражену симптоматику ФП, рівно як і дисфункцію ЛШ, катетерне лікування все ще може бути доцільним, незважаючи на низьку ймовірність його

успішності [462]. Практична значущість виявленої нами зворотної асоціації між величиною умовного ризику ФП360 після РЧА і ПЗР ЛП у пацієнтів з СН I чи IIA стадій, які є носіями генотипу rs10465885 «не-CC», більш чітко «вимальовується» у контексті результатів нещодавно опублікованих досліджень щодо можливостей катетерних методів лікування ФП у пацієнтів з СН [466-471]. Водночас, ця асоціація нівелюється у носіїв генотипу rs10465885 «CC».

Однак, як було зазначено вище, дані про носійство «ризикових» генетичних варіантів не можуть бути єдиним можливим визначальним аспектом оптимальної стратегії ведення пацієнтів з ФП, у т.ч. з більш обтяженим коморбідним «тлом». У будь-якому випадку, при скеруванні на катетерні процедури необхідно здійснювати ретельний відбір пацієнтів, ураховуючи цілу низку характеристик, зокрема тривалість анамнезу ФП і СН, ступінь її тяжкості, особливості коморбідного «тла», вираженість структурно-функціональних порушень міокарда, наявність і ступінь його фіброзу тощо [264, 269]. У рамках наведеного комплексу заходів, одним із варіантів максимально персоніфікованого обстеження пацієнта з ФП є оцінювання ризику рецидиву ФП з урахуванням генетичних чинників. При цьому можна провести досить тісну аналогію зі згаданою вище шкалою відносного ризику SCORE [27, 28], що підкреслює більшу клінічну значущість інтерпретації розрахованих величин ризику ФП360 за величиною Y HMM не стільки в абсолютному, скільки у відносному контексті, тобто при його порівнянні у фенотипово зіставних пацієнтів, які є носіями альтернативних варіантів rs10465885 [391, 394-397].

У контексті обговорення частоти встановлення постійної форми ФП серед обстежених нами пацієнтів, а також показників, відібраних у генетичному HM-алгоритмі та асоційованих з цим клінічним наслідком, слід зазначити, що виявлені закономірності, в цілому, узгоджуються з результатами проведених на сьогоднішній день досліджень [153, 165, 270, 320-322, 330, 333]. Водночас, показник середньої/максимальної тривалості епізодів (-у) ФП, поряд з іншими параметрами (спосіб ВСР та генотип rs10465885, з урахуванням факту ФП-УД), виявився також предиктором дуже пізнього рецидиву ФП (через 1,5 роки) після

ВСР [391, 472]. Незважаючи на те, що ОНП rs10465885 безпосередньо не виявися значущим предиктором установлення постійної форми ФП, важливе практичне значення мають зв'язки ФП-УД і безсимптомної ФП з тривалістю її епізодів (у т.ч. у контексті асоційованого ризику ГПМК) [149, 443-453], поряд з установленими нами асоціацією rs10465885 з ФП-УД (ДТН), з одного боку, та, з іншого, − відмінностями щодо частоти виявлення випадків безсимптомної ФП у $К_{1-4}$ ($ФКл_{1-4}$). Таким чином, можна припустити, що ОНП rs10465885 може впливати на ризик трансформації ФП у постійну її форму опосередковано, − через генотип-фенотипові асоціації (імовірно, за адитивним принципом [454]), − що доцільно враховувати при оптимізації тактики ведення пацієнтів з минущими формами ФП (зважаючи при цьому на те, що носійство генотипу rs10465885 CC може бути «біомаркером» носійства інших генетичних «ризикових» варіантів). Поряд з цим, у рамках комплексної програми ведення таких пацієнтів, поряд з іншими ФР ССЗ, слід ураховувати не тільки наявність АГ (ГХ), а також і тривалість її анамнезу, зважаючи не лише на клінічне значення цього показника як предиктора встановлення постійної форми ФП, а і його зв'язок з ураженням органів-мішеней та асоційованими ускладненнями [19, 156, 456-461].

У рамках вивчення предикторів установлення постійної форми ФП (і потенційної ролі rs10465885) варто вказати на дослідження A. Hobbelt et al. [473], в якому було виявлено, що rs6666258 на хромосомі 1q21 (у локусі KCNN3/PMVK), rs6817105 на хромосомі 4q25 (біля локуса PITX2) та rs10821415 у хромосомі 9q22 (біля локуса C9orf3) асоціювались з ФП, що самостійно переривається, але не з іншими фенотипами ФП (відсутність ФП упродовж 2-річного спостереження та ФП, що самостійно не переривається). Виявлені асоціації генетичних варіантів з ФП, що самостійно переривається, можуть свідчити про відмінності у патофізіологічних механізмах порівнюваних фенотипів аритмії. Автори припускають, що генетичне підґрунтя може бути відносно більш значущим в осіб з ризиком виникнення ФП, що самостійно переривається, у той час як чинники ССР або ССЗ – серед осіб з ФП, що не має схильності до спонтанного переривання. В іншому, нещодавно опублікованому дослідженні була виявлена диференційована

експресія генів у ВЛП («субстрат» ФП), а також тканинах, що оточують ЛВ («тригери» ФП), що також може впливати як на ініціювання, так і підтримання цієї аритмії [474]. Однак, для більш глибокого розуміння внеску генетичних чинників у виникнення того чи іншого фенотипу ФП необхідне проведення подальших досліджень.

Інтегральний мультидисциплінарний підхід до вивчення численних патофізіологічних механізмів виникнення і прогресування ФП (на молекулярному, клітинному, тканинному й органному рівнях) дозволяє не лише поглибити розуміння цієї аритмії, а й окреслити потенційні напрями трансляції отриманих фундаментальних даних у сферу їхньої практичної реалізації. Серед таких напрямів можна виділити наступні: 1) прогнозування виникнення ФП у популяції, спеціальних субпопуляціях та на індивідуальному рівні; 2) прогнозування клінічних наслідків ФП (інсульт, серцева смерть, кровотечі тощо); 3) прогнозування ефективності різних методів лікування (кардіоверсія, абляція), зокрема шляхом продовження досліджень щодо пошуку найбільш значущих генетичних та негенетичних предикторів рецидивування ФП у різні терміни після ВСР; 4) розробка нової класифікації ФП, що могла би інкорпорувати симптоми, ФР і маркери ремоделювання передсердь, і сприяла більш «витонченій» кластеризації пацієнтів на основі індивідуальних патогенетичних механізмів цієї аритмії; 5) визначення провідного (-их) механізму (-ів) ФП та розробка пацієнт-орієнтованих, патогенетично обґрунтованих напрямів лікування, а також інструментів прогнозування його ефективності [8, 11, 31-34, 46, 140, 176, 204, 261, 289, 293, 376].

Перспективним напрямом подальших розробок у сфері обговорюваної проблематики є проведення більш масштабних досліджень з метою поглиблення розуміння комплексної взаємодії рідкісних і поширених генетичних варіантів, епігенетичних механізмів, ґендерних та середовищних чинників у реалізації спадкового компоненту патогенезу ФП [49]. Окрім того, поряд із повногеномними дослідженнями, перспективними також є і повнофеномні дослідження, які можуть не лише відтворювати відомі генетичні асоціації, але й ідентифікувати численні фенотипи, асоційовані зі специфічними геномними варіантами [295].

Слід зазначити, що у не такому й далекому майбутньому застосування простих бальних схем оцінювання ризиків на рівні популяції (із включенням не завжди чітко окреслених клінічних характеристик) може бути потенційно замінене на деталізовані шкали, які враховують не лише клінічні, а й різноманітні біомаркерні показники (підходи «-омік»: геноміка, протеоміка, ліпідоміка та метаболоміка), і дозволяють визначати ризики ФП та її наслідків на індивідуальному рівні [302]. Зокрема, перспективною є розробка шкал ризику ФП, побудованих на великих масивах пацієнтів, які включали би генетичні варіанти, що рідко зустрічаються популяції (а не лише поширені), а також показники структурно-функціонального стану міокарда [31, 303]. При цьому надзвичайно важливим є перехресне вивчення гено- та фенотипових аспектів різних ССЗ, у т.ч. ФП, оскільки такий підхід може дозволити ідентифікувати осіб, в яких превентивні заходи потенційно будуть найбільш ефективними [68, 198, 200, 297, 300].

Практичне значення генетичного тестування може визначатись наступними аспектами: 1) інтенсифікація скринінгу з метою ідентифікації осіб високого (чи дуже високого) ризику виникнення (рецидивування) ФП (у т.ч. субклінічної) та її ускладнень; 2) ідентифікація тих пацієнтів з ФП, які, в першу чергу, потребуватимуть більш ретельного спостереження, у т.ч. з проведенням тривалого кардіомоніторингу, зважаючи на підвищений ризик її прогресування та ускладнень; 3) розробка та підвищення ефективності індивідуалізованих превентивних стратегій (у т.ч. за рахунок більш «агресивної» модифікації ФР); 4) виявлення потенційних додаткових детермінант відповіді на терапію ФП; 5) більш селективний відбір пацієнтів, які є «адекватними» кандидатами для специфічного лікування ФП, зокрема за допомогою абляції; 6) диференціювання «ізольованої» ФП, каналопатій і КМП [289, 298, 302, 435, 465].

Постійне нагромадження доказової бази щодо ведення пацієнтів з ФП диктує необхідність врахування мультифакторіального характеру її етіології та патогенезу і, відповідно, − мультимодального лікування, спрямованого на пацієнт-специфічні механізми. Одним із перспективних різновидів такої терапії є таргетна біологічна модифікація електрофізіологічних і структурних властивостей передсердь шляхом

трансферу генів конексинів за допомогою аденовірусів, який досліджувався в рамках окремих експериментальних моделей ФП [199, 292, 475, 476], а також застосування модифікаторів конексинів [199, 292, 203, 248-254].

Згідно з «Дорожньою картою покращання якості ведення пацієнтів з ФП» [47], одним із перспективних напрямів дослідження у наступні роки є вивчення генетичних «ризикових» варіантів чи генетичних шкал ризику, що доцільно проводити з метою визначення їхньої здатності прогнозувати виникнення ФП, її ускладнень (зокрема, інсульту), відповідь на лікування, клінічний перебіг, а також виокремлювати підтипи цієї аритмії. Окрім того, доцільними є дослідження, спрямовані на встановлення взаємозв’язків генетичних варіантів з механізмами ФП, а також виявлення нових «мішеней» терапевтичного впливу [47]. У теперішній час – і надалі – поглиблення розуміння генетичної етіології ФП супроводжуватиметься зростанням її клінічної значущості, що є вкрай необхідним для розробки та оптимізації персоніфікованих підходів до ведення таких пацієнтів, які передбачають таргетний вплив на причинні патофізіологічні механізми у кожному конкретному випадку, зокрема реалізацію більш специфічних напрямів «передсердно-спрямованої» терапії, − і є обнадійливими щодо покращання клінічних наслідків та мінімізації побічних явищ [8, 11, 31-34, 44-49, 51, 68, 139, 140, 174-176, 191, 199, 202, 204, 261, 289-303, 421, 477].

# ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального науково-практичного завдання кардіології – оптимізації тактики ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу шляхом встановлення клінічно значущих асоціацій однонуклеотидного поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 з фенотиповими показниками та, за результатами довготривалого спостереження, − стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму і визначення предикторів установлення її постійної форми.

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

2. Виділено фенотипову групу пацієнтів з фібриляцією передсердь, 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 лівого шлуночка. Окрім того, цій групі пацієнтів були притаманні частіше виявлення випадків безсимптомної фібриляції передсердь і нижчий ризик її тромбоемболічних ускладнень за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а також, за умови

носійства генотипу rs10465885 CC, − додаткове підвищення ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму при 3- і 6-місячному спостереженні.

3. Предикторами рецидиву фібриляції передсердь 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 лівого шлуночка (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 лівого шлуночка (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 фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму виявились спосіб відновлення синусового ритму, генотип rs10465885 і передньо-задній розмір лівого передсердя, − з урахуванням наявності і стадії серцевої недостатності, а також факту уперше діагностованої фібриляції передсердь (порогове значення ймовірності рецидиву $Y_{крит}$ = 0,503). Носійство генотипу rs10465885 CC асоціюється з додатковим підвищенням ($Y>Y_{крит}$) ризику рецидиву фібриляції передсердь 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 серцевої недостатності і збільшенням передньо-заднього розміру лівого передсердя I ступеня. Ризик рецидиву фібриляції передсердь після радіочастотної катетерної абляції при 1-річному спостереженні додатково підвищується (Y = 0,912) за носійства генотипу rs10465885 CC у пацієнтів без ознак серцевої недостатності і нормальним чи незначно збільшеним передньо-заднім розміром лівого передсердя (I ступінь), а

також при СН I чи IIA стадії з помірно збільшеним передньо-заднім розміром лівого передсердя (II ступінь).

5. Визначено, що предикторами встановлення постійної форми фібриляції передсердь, на відміну від поліморфізму rs10465885 гена конексину-40, є тривалість анамнезу гіпертонічної хвороби (градації: «<5 років» проти «відсутності гіпертонічної хвороби»; «5-9 років» проти «<5 років»; «10-14 років» проти «5-9 років»; «≥15 років» проти «10-14 років» [відношення шансів 1,5 (95% довірчий інтервал 1,1-2,1), p=0,008]), а також середня чи максимальна анамнестична тривалість епізодів фібриляції передсердь (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» [відношення шансів 1,6 (95% довірчий інтервал 1,3-2,1), p<0,001]).

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації тактики ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу, у системі діагностичних заходів рекомендовано визначати однонуклеотидний поліморфізм rs10465885 гена конексину-40, який слід ураховувати при комплексній стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму. Визначення поліморфізму rs10465885 гена конексину-40, у першу чергу, доцільно проводити у пацієнтів з фібриляцією передсердь, яким притаманні наступні фенотипові ознаки: чоловіча стать; календарний вік до 65 років, з дебютом фібриляції передсердь у віці до 40 років (у т.ч. з невідомою точною давністю вперше діагностованого епізоду); безсимптомний перебіг фібриляції передсердь; відсутність стійкого підвищення артеріального тиску, цукрового діабету, порушень функціонального стану щитоподібної залози та нирок, інших значущих коморбідних станів; нормальний передньо-задній розмір лівого передсердя чи його збільшення I ступеня; відсутність гіпертрофії і дисфункції лівого шлуночка; відсутність інших додаткових факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, включених до шкали $CHA_2DS_2$-VASc.

2. Для стратифікації ризику «раннього» рецидиву фібриляції передсердь 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 $CHA_2DS_2$-VASc – після медикаментозної кардіоверсії; у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і зниженням середньостінкового фракційного укорочення лівого шлуночка, принаймні, II ступеня – після електричної кардіоверсії.

3. З метою стратифікації ризику «пізнього» рецидиву фібриляції передсердь 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 серцевої недостатності і збільшенням передньо-заднього розміру лівого передсердя I ступеня – після медикаментозної кардіоверсії (з приводу уперше діагностованого епізоду фібриляції передсердь відомої давнини) чи електричної кардіоверсії (з приводу уперше діагностованої фібриляції передсердь з невідомою точною давністю її епізоду); у пацієнтів без ознак серцевої недостатності, а також нормальним передньо-заднім розміром лівого передсердя чи його збільшенням I ступеня – після радіочастотної катетерної абляції.

# СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ


1. Кравченко ВВ, Жарінов ОЙ, Талаєва ТВ, Ліщишина ОМ, Божко ЛІ, Горова ЕВ, та ін., розробники. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фібриляція передсердь: затверджено Наказом МОЗ України № 597 від 15.06.2016 р. Київ; 2018. 96 с.
2. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ Res. 2017 Apr 28;120(9):1501-17.
3. Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1323-4.
4. Magnussen C, Ojeda FM, Wild PS, Sörensen N, Rostock T, Hoffmann BA, et al. Atrial fibrillation manifestations risk factors and sex differences in a population-based cohort (from the Gutenberg health study). Am J Cardiol. 2018 Jul 1;122(1):76-82.
5. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. Int J Clin Pract. 2018 Mar;72(3):e13070.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol. 2014 Jun 16;6:213-20.
7. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015 Jul 11;386(9989):154-62.
8. Camm AJ, Savelieva I, Potpara T, Hindriks G, Pison L, Blömstrom-Lundqvist C. The changing circumstance of atrial fibrillation – progress towards precision medicine. J Intern Med. 2016 May;279(5):412-27.
9. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. J Geriatr Cardiol. 2017 Mar;14(3):195-203.
10. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. Glob Heart. 2014 Mar;9(1):113-9.

11. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. Eur Heart J. 2016 May 21;37(20):1573-81.

12. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2018 May 15;137(20):e623-e44.

13. Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ. Фібриляція передсердь. Київ: Четверта хвиля; 2011. 190 с.

14. Татарский БА, Баталов РЕ, Попов СВ. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT; 2013. 484 с.

15. Сичов ОС, Коваленко ВМ, Дзяк ГВ, Коркушко АВ, Гринь ВК, Жарінов ОЙ, та ін., автори-укладачі. Діагностика та лікування фібриляції передсердь: рек. робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоц. кардіологів України. Київ; 2014. 167 с.

16. Пашкова ЮП, Палагнюк ГО, Жебель ВМ. Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту імені М.І. Пирогова. 2016;20(1 Ч 2):165-71.

17. Колесник ТВ, Косова ГА, Писаревська ОВ, Аносова НП, Степаненко ОМ. Взаємозв’язок між судинним ремоделюванням та змінами структурно-функціонального стану серця у хворих середнього й похилого віку з гіпертонічною хворобою II стадії. Кардиология: от науки к практике. 2017;(3):20-31.

18. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429.

19. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2012 Feb;30(2):239-52.

20. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):e1-76.

21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-962.

22. Naccache S, Ben Kilani M, Tlili R, Ben Ameur Y, Boujnah MR. Atrial fibrillation and hypertension: State of the art. Tunis Med. 2017 Jul;95(7):455-60.

23. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. Mayo Clin Proc. 2013 Apr;88(4):394-409.

24. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA. 2014 Feb 5;311(5):498-506.

25. Weijs B, Schotten U, Crijns HJ. Pathophysiology of idiopathic atrial fibrillation - prognostic and treatment implications. Curr Pharm Des. 2015;21(5):551-72.

26. Jawad-Ul-Qamar M, Kirchhof P. Almanac 2015: atrial fibrillation research in Heart. Heart. 2016 Apr;102(8):573-80.

27. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701.

28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al., Authors/Task Force Members. 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). Atherosclerosis. 2016 Sep;252:207-74.

29. Hong K, Xiong Q. Genetic basis of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol. 2014 May;29(3):220-6.

30. Andreasen L, Nielsen JB, Olesen MS. Genetic aspects of lone atrial fibrillation: what do we know? Curr Pharm Des. 2015;21(5):667-78.

31. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation: State of the Art in 2017. Heart Lung Circ. 2017 Sep;26(9):894-901.

32. Hayashi K, Tada H, Yamagishi M. The genetics of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol. 2017 Jan;32(1):10-6.

33. Perez-Serra A, Campuzano O, Brugada R. Update about atrial fibrillation genetics. Curr Opin Cardiol. 2017 May 15;32(3):246-52.

34. Campbell HM, Wehrens XHT. Genetics of atrial fibrillation: an update. Curr Opin Cardiol. 2018 May;33(3):304-10.

35. Bapat A, Anderson CD, Ellinor PT, Lubitz SA. Genomic basis of atrial fibrillation. Heart. 2018 Feb;104(3):201-6.

36. Wirka RC, Gore S, Van Wagoner DR, Arking DE, Lubitz SA, Lunetta KL, et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Feb;4(1):87-93.

37. Kato T, Iwasaki YK, Nattel S. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps. Circulation. 2012 Jan 17;125: 203-6.

38. Christophersen IE, Holmegard HN, Jabbari J, Sajadieh A, Haunsø S, Tveit A, et al. Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation. Can J Cardiol. 2013 Jan;29(1):111-6.

39. Bai D. Atrial fibrillation-linked GJA5/connexin40 mutants impaired gap junctions via different mechanisms. FEBS Lett. 2014 Apr 17;588(8):1238-43.

40. Gemel J, Levy AE, Simon AR, Bennett KB, Ai X, Akhter S, et al. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart. J Mol Cell Cardiol. 2014 Nov;76:159-68.

41. Tribulova N, Egan Benova T, Szeiffova Bacova B, Viczenczova C, Barancik M. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: remodelling of intercalated discs. J Physiol Pharmacol. 2015 Oct;66(5):625-34.

42. Zhang F, Bian Y, Huang L, Fan W. Association between connexin 40 and potassium voltage-gated channel subfamily A member 5 expression in the atrial myocytes of patients with atrial fibrillation. Exp Ther Med. 2017 Nov;14(5):5170-6.

43. Carballo S, Pfenniger A, Carballo D, Garin N, James RW, Mach F, et al. Differential association of Cx37 and Cx40 genetic variants in atrial fibrillation with and without underlying structural heart disease. Int J Mol Sci. 2018 Jan 19;19(1). pii: E295.

44. Schotten U, Hatem S, Ravens U, Jaïs P, Müller FU, Goette A, Rohr S, et al. The European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation (EUTRAF): objectives and initial results. Europace. 2015 Oct;17(10):1457-66.

45. Lubitz S, Ellinor P. Genetics of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; [2018]. p. 465-72.

46. Huang H, Darbar D. Genotype influence in responses to therapy for atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016 Oct;14(10):1119-31.

47. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. 2016 Jan;18(1):37-50.

48. Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. Lancet. 2017 Oct 21;390(10105):1873-87.

49. Weng LC, Lunetta KL, Müller-Nurasyid M, Smith AV, Thériault S, Weeke PE, et al. Genetic Interactions with Age, Sex, Body Mass Index, and Hypertension in

Relation to Atrial Fibrillation: The AFGen Consortium. Sci Rep. 2017 Sep 12;7(1):11303.

50. Barichello S, Roberts JD, Backx P, Boyle PM, Laksman Z. Personalizing therapy for atrial fibrillation: the role of stem cell and in silico disease models. Cardiovasc Res. 2018 Jun 1;114(7):931-43.

51. Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ, Lip GYH, Schotten U, Ahlsson A, et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. Europace. 2018 Mar 1;20(3):395-407.

52. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. Int J Cardiol. 2015 Jul 15;191:172-7.

53. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. Int J Cardiol. 2013 Sep 10;167(6):2412-20.

54. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. Cardiovasc Pathol. 2014 Mar-Apr;23(2):71-84.

55. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.

56. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015 Jan 27;131(4):e29-322.

57. Oza NM, Baveja S, Tedrow U. Bridging the gender gap in atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015 Mar;13(3):317-23.

58. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. Int J Cardiol. 2015 Jul 15;191:172-7.

59. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603.

60. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.

61. Срібна ОВ. Епідеміологія фібриляції – тріпотіння передсердь серед населення України за даними популяційних досліджень [автореферат]. Київ: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України; 2009. 20 с.

62. Anselmino M, Battaglia A, Gallo C, Gili S, Matta M, Castagno D, et al. Atrial fibrillation and female sex. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015 Dec;16(12):795-801.

63. Chapa DW, Akintade B, Thomas SA, Friedmann E. Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: A systematic review. Heart Lung. 2015 May-Jun;44(3):189-98.

64. Rane S, Patton KK. Impact of sex and ethnicity on arrhythmic risk. Curr Cardiol Rep. 2015 Jul;17(7):604.

65. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров’я і тривалості життя в сучасних умовах: (посібник). Київ; 2017. 209 с.

66. Barrett TW, Self WH, Wasserman BS, McNaughton CD, Darbar D. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation. Am J Emerg Med. 2013 May;31(5):792-7.

67. Chen LY, Benditt DG, Alonso A. Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death. Circ J. 2014;78(11):2588-93.

68. Lip GY, Potpara T, Boriani G, Blomström-Lundqvist C. A tailored treatment strategy: a modern approach for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. J Intern Med. 2016 May;279(5):467-76.

69. Dillon P. Ghanbari H. Diagnostic evaluation and follow-up of patients with atrial fibrillation. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):179-91.

70. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without

concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. Int J Cardiol. 2014 Nov 15;177(1):91-9.

71. Kornej J, Bollmann A, Hindricks G, Lip GY. Female gender and atrial fibrillation: An association with worse prognosis and outcomes. Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:321-2.

72. Cha MJ, Park HE, Lee MH, Cho Y, Choi EK, Oh S. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2014 Feb 15;113(4):655-61.

73. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):650-8.

74. Shantsila E, Haeusler KG, Fiebach JB, Breithardt G, Kirchhof P. The heart and brain imaging in lone atrial fibrillation - are we surprised? Curr Pharm Des. 2015;21(5):613-21.

75. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. Vasc Health Risk Manag. 2016 Mar 7;12:65-74.

76. Затейщиков ДА, Зотова ИВ, Данковцева ЕН, Сидоренко БА. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. 2-е изд. М.: Практика; 2011. 294 с.

77. Lip GY. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis. Thromb Haemost. 2008 Jul;100(1):11-3.

78. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2010 Apr;31(8):967-75.

79. Baturova MA, Lindgren A, Shubik YV, Olsson SB, Platonov PG. Documentation of atrial fibrillation prior to first-ever ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2014 Jun;129(6):412-9.

80. Taillandier S, Brunet BA, Lallemand B, Simeon E, Pericart L, Clementy N, et al. Prognosis in patients hospitalized with permanent and nonpermanent atrial fibrillation in heart failure. Am J Cardiol. 2014 Apr 1;113(7):1189-95.

81. Arsava EM, Helenius J, Avery R, Sorgun MH, Kim GM, Pontes-Neto OM, et al. Assessment of the Predictive Validity of Etiologic Stroke Classification. JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):419-26.

82. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Cardiovasc Dis. 2012 Apr;105(4):226-38.

83. Khatib R, Joseph P, Briel M, Yusuf S, Healey J. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2013 Apr 30;165(1):17-24.

84. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). Am J Cardiol. 2003 Dec 15;92(12):1419-23.

85. Desai NR, Giugliano RP. Can we predict outcomes in atrial fibrillation? Clin Cardiol. 2012 Jan;35 Suppl 1:10-4.

86. Piccini JP, Daubert JP. Atrial fibrillation and sudden cardiac death: is heart failure the middleman? JACC Heart Fail. 2014 Jun;2(3):228-9.

87. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Soliman EZ, Limacher M, Rodriguez B, et al. Risk factors for atrial fibrillation and their population burden in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. Heart. 2013 Aug;99(16):1173-8.

88. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, Charbonnier B, Babuty D, Lip GYH. Prognosis and guideline-adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter: implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest. 2011 Oct;140(4):911-7.

89. Glotzer TV, Ziegler PD. Silent atrial fibrillation as a stroke risk factor and anticoagulation indication. Can J Cardiol. 2013 Jul;29(7 Suppl):S14-23.

90. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost. 2013 Aug;110(2):213-22.

91. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015 May;128(5):509-18. e2.

92. Kennedy HL. Silent Atrial Fibrillation: Definition, Clarification, and Unanswered Issues. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015 Nov;20(6):518-25.

93. Narui R, Yamane T, Tokuda M, Ikewaki H, Okajima E, Sato H, et al. Atrial fibrillation diagnosed by a medical checkup is associated with a poor outcome of catheter ablation. Heart Vessels. 2018 Jul;33(7):770-6.

94. Фонякин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. Кардиология. 2002;42(7):4-6.

95. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis. 2005 Sep-Oct;48(2):79-87.

96. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. Circulation. 2012 Nov 6;126(19):2353-62.

97. Asghar O, Alam U, Hayat SA, Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM, Malik RA. Diabetes, Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Mechanisms and Interventions. J Atr Fibrillation. 2013 Aug 31;6(2):869.

98. Barra S, Providência R, Faustino C, Paiva L, Fernandes A, Leitão Marques A. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI Formulae in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Which one Should be Used for Risk Stratification? J Atr Fibrillation. 2013 Oct 31;6(3):896.

99. LaMori JC, Mody SH, Gross HJ, daCosta DiBonaventura M, Patel AA, Schein JR, Nelson WW. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2013 Apr;7(2):53-62.

100. Lee SH, Park SJ, Byeon K, On YK, Kim JS, Shin DG, et al. Risk factors between patients with lone and non-lone atrial fibrillation. J Korean Med Sci. 2013 Aug;28(8):1174-80.

101. Phillips KP. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Published Data. J Atr Fibrillation. 2013 Oct 31;6(3):935.

102. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K, Garratt CJ. Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly: A Review. Cardiol Res Pract. 2013;2013:976976.

103. Xu GJ, Gan TY, Tang BP, Chen ZH, Jiang T, Song JG, et al. Age-related changes in cellular electrophysiology and calcium handling for atrial fibrillation. J Cell Mol Med. 2013 Sep;17(9):1109-18.

104. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation. J Hypertens. 2014 Mar;32(3):480-3.

105. Hakim FA, Shen WK. Atrial fibrillation in the elderly: a review. Future Cardiol. 2014 Nov;10(6):745-58.

106. Wasmer K, Breithardt G, Eckardt L. The young patient with asymptomatic atrial fibrillation: what is the evidence to leave the arrhythmia untreated? Eur Heart J. 2014 Jun 7;35(22):1439-47.

107. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:617-22.

108. Sciacqua A, Perticone M, Tripepi G, Miceli S, Tassone EJ, Grillo N, et al. Renal disease and left atrial remodeling predict atrial fibrillation in patients with cardiovascular risk factors. Int J Cardiol. 2014 Jul 15;175(1):90-5.

109. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2016 Jul 14;13(8):501.

110. Skielboe AK, Marott JL, Dixen U, Friberg JB, Jensen GB. Occupational physical activity, but not leisure-time physical activity increases the risk of atrial

fibrillation: The Copenhagen City Heart Study. Eur J Prev Cardiol. 2016 Nov;23(17):188393.

111. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):299-308.

112. Naderi S, Wang Y, Miller AL, Rodriguez F, Chung MK, Radford MJ, et al. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations. Am J Med. 2014 Feb;127(2):158.e1-7.

113. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med. 1995 May;98(5):476-84.

114. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. Int J Cardiol. 2014 Jan 1;170(3):303-8.

115. Shah N, Badheka AO, Grover PM, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, Hoosien M, et al. Influence of left ventricular remodeling on atrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patients undergoing rhythm-control therapy. Int J Cardiol. 2014 Jun 15;174(2):288-92.

116. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What do we actually know about the relationship between arterial hypertension and atrial fibrillation? Blood Press. 2014 Apr;23(2):81-8.

117. Verdecchia P, Reboldi G. Risk and decision making in patients with hypertension. Lancet. 2014 Aug 16;384(9943):562-4.

118. Wachtell K, Greve AM. Structural and functional cardiac changes are target organ damage that increases risk of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2014 May 20;63(19):2014-5.

119. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, Hanaoka T, Uchikawa S, Tsutsui H, Aruga M, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 Jun;14(6):559-64.

120. Fox CS, Parise H, Vasan RS, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. Atherosclerosis. 2004 Apr;173(2):291-4.

121. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. Circulation. 2009 Apr 28;119(16):2146-52.

122. Ergün G, Başaran Ö, Doğan V, Doğan MM, Biteker M. Obesity and atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2016 Nov 15;223:159-60.

123. Batal O, Chung MK. Commentary on: Pericardial Fat is Independently Associated with Human Atrial Fibrillation by Al Chekakie et al. J Atr Fibrillation. 2010 Oct 22;3(3):318.

124. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. Int J Cardiol. 2015 Sep 15;195:98-103.

125. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. Circ Heart Fail. 2012 Mar 1;5(2):144-51.

126. Lee JS, Shim CY, Wi J, Joung B, Ha JW, Lee MH, Pak HN. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Circ J. 2013;77(3):697-704.

127. Nucifora G, Schuijf JD, Tops LF, van Werkhoven JM, Kajander S, Jukema JW, Schreur JH, et al. Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Imaging. 2009 Mar;2(2):100-6.

128. Weijs B, de Vos CB, Tieleman RG, Peeters FE, Limantoro I, Kroon AA, et al. The occurrence of cardiovascular disease during 5-year follow-up in patients with idiopathic atrial fibrillation. Europace. 2013 Jan;15(1):18-23.

129. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 Dec;5(12):782-96.

130. Yu ZB, Sheng JJ. [Remodeling of cardiac gap junctions and arrhythmias]. Sheng Li Xue Bao. 2011 Dec 25;63(6):586-92.

131. Fuchs T, Baron EL, Leitman M, Burgsdorf O, Torjman A, Vered Z. Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? Echocardiography. 2013 Feb;30(2):140-6.

132. Fan J, Zou L, Cui K, Woo K, Du H, Chen S, Ling Z, et al. Atrial overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 improves the canine rapid atrial pacing-induced structural and electrical remodeling. Fan, ACE2 improves atrial substrate remodeling. Basic Res Cardiol. 2015;110(4):45.

133. Berenfeld O, Jalife J. Mechanisms of Atrial Fibrillation: Rotors, Ionic Determinants, and Excitation Frequency. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):167-78.

134. Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, Iles LM, Lee G, Hughes GL, Kalman JM, et al. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 11;60(23):2402-8.

135. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrosis: a risk stratifier for atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013 Feb;11(2):155-60.

136. Akkaya M, Marrouche N, Higuchi K, Koopmann M, Damal K, Kholmovski E, McGann C. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation. Turk Kardiyol Dern Ars. 2014 Jan;42(1):11-9.

137. Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep. 2014 Aug;16(8):518.

138. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. Circ Res. 2014 Apr 25;114(9):1483-99.

139. Fox CS, Hall JL, Arnett DK, Ashley EA, Delles C, Engler MB, et al. Future translational applications from the contemporary genomics era: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015 May 12;131(19):1715-36.

140. Gollob MH. Toward Translation of Genomic Discovery to Clinical Efficacy in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2016 Oct 25;68(17):1895-7.

141. Phillips E, Levine SA. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease; a cause of reversible heart failure. Am J Med. 1949 Oct;7(4):478-89.

142. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. Br Heart J. 1954 Apr;16(2):189-94.

143. Pison L, Hocini M, Potpara TS, Todd D, Chen J, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Work-up and management of lone atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Europace. 2014 Oct;16(10):1521-3.

144. Kumareswaran R, Dorian P. Utility of anti-arrhythmic medications in 'lone atrial fibrillation'. Curr Pharm Des. 2015;21(5):573-9.

145. Kanmanthareddy A, Emert MP, Pimentel RC, Reddy YM, Bommana S, Atkins D, et al. Lone atrial fibrillation: electrophysiology, risk factors, catheter ablation and other non-pharmacologic treatments. Curr Pharm Des. 2015;21(5):580-90.

146. Davidson E, Rotenberg Z, Weinberger I, Fuchs J, Agmon J. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation. Chest. 1989 May;95(5):1048-50.

147. Кушаковский МС. Об изолированной фибрилляции предсердий. Вестн. аритмологии. 2002;(28):9-11.

148. Mills LC, Gow RM, Myers K, Kantoch MJ, Gross GJ, Fournier A, et al. Lone atrial fibrillation in the pediatric population. Can J Cardiol. 2013 Oct;29(10):1227-33.

149. Boriani G, Valzania C, Biffi M, Diemberger I, Ziacchi M, Martignani C. Asymptomatic lone atrial fibrillation - how can we detect the arrhythmia? Curr Pharm Des. 2015;21(5):659-66.

150. Ko D, Magnani JW, Hylek EM. Biomarkers in lone atrial fibrillation – an additional 'fine tuning' of risk? Curr Pharm Des. 2015;21(5):646-58.

151. Polovina MM, Lip GY, Potpara TS. Endothelial (dys)function in lone atrial fibrillation. Curr Pharm Des. 2015;21(5):622-45.

152. Tello-Montoliu A, Hernández-Romero D, Sanchez-Martínez M, Valdes M, Marín F. Lone atrial fibrillation - a diagnosis of exclusion. Curr Pharm Des. 2015;21(5):544-50.

153. Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation − an overview. Int J Clin Pract. 2014 Apr;68(4):418-33.

154. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? J Am Coll Cardiol. 2014 May 6;63(17):1715-23.

155. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation. 2007 Jun 19;115(24):3050-6.

156. Katritsis DG, Toumpoulis IK, Giazitzoglou E, Korovesis S, Karabinos I, Paxinos G, et al. Latent arterial hypertension in apparently lone atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2005 Sep;13(3):203-7.

157. Shao XH, Yang YM, Zhu J, Zhang H, Liu Y, Gao X, et al. Comparison of the clinical features and outcomes in two age-groups of elderly patients with atrial fibrillation. Clin Interv Aging. 2014 Aug 12;9:1335-42.

158. Anselmino M, Gili S, Castagno D, Ferraris F, Matta M, Rovera C, et al. Do left atrial appendage morphology and function help predict thromboembolic risk in atrial fibrillation? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Mar;17(3):169-7632.

159. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G; Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2016 May;47(5):1364-7.

160. Vroomen M, Pison L. Lone atrial fibrillation: risk factors, triggers and ablation techniques. J Atr Fibrillation. 2015 Jun 30;8(1):1203.

161. Chao TF, Chen SA. What to do when patients having a high risk of new-onset atrial fibrillation are identified? Int J Cardiol. 2018 Jun 15;261:101-2.

162. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual

patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. Eur Heart J. 2017 Mar 21;38(12):852-9.

163. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J. 2017 Mar 21;38(12):860-8.

164. Potpara TS, Lip GY. A brief history of 'lone' atrial fibrillation: from 'a peculiar pulse irregularity' to a modern public health concern. Curr Pharm Des. 2015;21(5):679-96.

165. Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: no longer lone or even alone. Curr Pharm Des. 2015;21(5):531-2.

166. Wang Q, Wang M, Yang Y, Pan Y. SNPpath: characterizing cattle SNPs by enriched pathway terms. Anim Sci J. 2012 Apr;83(4):279-83.

167. Баранов ВС, редактор. Генетический паспорт-основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009. 528 с.

168. Бочков НП, Пузырев ВП, Смирнихина СА. Клиническая генетика: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования. 4-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 582 с.

169. Колчанов НА, Подколодная ОА, Игнатьева ЕВ, Суслов ВВ, Хлебодарова ТМ, Проскура АЛ, и др. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма. Вестн. ВОГиС. 2005; 9(2):179-99.

170. Колчанов НА, Игнатьева ЕВ, Подколодная ОА, Лихошвай ВА, Матушкин ЮГ. Генные сети. Вавиловский журн. генетики и селекции. 2013;17(4/2):833-50.

171. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. Cell. 2012 Mar 16;148(6):1242-57.

172. Tsai CT, Chang SN, Chang SH, Lee JK, Lin LY, Wu CK, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms predict the risk of stroke in patients with atrial fibrillation: a 10-year prospective follow-up study. Heart Rhythm. 2014 Aug;11(8):1384-90.

173. Musameh MD, Wang WY, Nelson CP, Lluís-Ganella C, Debiec R, Subirana I, et al. Analysis of gene-gene interactions among common variants in candidate cardiovascular genes in coronary artery disease. PLoS One. 2015 Feb 6;10(2):e0117684.

174. Kumar D, Elliott P, editors. Cardiovascular genetics and genomics: principles and clinical practice. 1st ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2018. XIX, 920 p.

175. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. New York: Elsevier; 2018. 2040 p.

176. Darbar D, Roden DM. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. Nat Rev Cardiol. 2013 Jun;10(6):317-29.

177. Anumonwo JM, Kalifa J. Risk Factors and Genetics of Atrial Fibrillation. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):157-66.

178. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA. 2004 Jun 16;291(23):2851-5.

179. Jagu B, Charpentier F, Toumaniantz G. Identifying potential functional impact of mutations and polymorphisms: linking heart failure, increased risk of arrhythmias and sudden cardiac death. Front Physiol. 2013 Sep 20;4:254.

180. Øyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 4;60(10):917-21.

181. Tao H, Shi KH, Yang JJ, Li J. Epigenetic mechanisms in atrial fibrillation: New insights and future directions. Trends Cardiovasc Med. 2016 May;26(4):306-18.

182. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Nature. 2007 Jul 19;448(7151):353-7.

183. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, Pfeufer A, van Noord C, Smith AV, et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. Nat Genet. 2009 Aug;41(8):879-81.

184. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat Genet. 2009 Aug;41(8):876-8.

185. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeufer A, Alonso A, Chung MK, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. Nat Genet. 2010 Mar;42(3):240-4.

186. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. Nat Genet. 2012 Apr 29;44(6):670-5.

187. Olesen MS, Holst AG, Jabbari J, Nielsen JB, Christophersen IE, Sajadieh A, et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. Can J Cardiol. 2012 Mar-Apr;28(2):191-5.

188. Van Wagoner DR, Chung MK. There is power in numbers--even/especially in genomic medicine. Can J Cardiol. 2012 Mar-Apr;28(2):158-9.

189. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. J Am Coll Cardiol. 2014 Apr 1;63(12):1200-10.

190. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. Circulation. 2014 Oct 7;130(15):1225-35.

191. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation. Circ Res. 2014 Apr 25;114(9):1469-82.

192. Judge DP. The complex genetics of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 25;60(13):1182-4.

193. Huang J, Ellinghaus D, Franke A, Howie B, Li Y. 1000 Genomes-based imputation identifies novel and refined associations for the Wellcome Trust Case Control Consortium phase 1 Data. Eur J Hum Genet. 2012 Jul;20(7):801-5.

194. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Melander O, Platonov PG. Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation in the general population: a prospective study. Arch Intern Med. 2012 May 14;172(9):742-4.

195. Dubé JB, Hegele RA. Genetics 100 for cardiologists: basics of genome-wide association studies. Can J Cardiol. 2013 Jan;29(1):10-7.

196. Rosenberg MA, Kaplan RC, Siscovick DS, Psaty BM, Heckbert SR, Newton-Cheh C, Mukamal KJ. Genetic variants related to height and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol. 2014 Jul 15;180(2):215-22.

197. Yu H, Xu JH, Song HM, Zhao L, Xu WJ, Wang J, Li RG, et al. Mutational spectrum of the NKX2-5 gene in patients with lone atrial fibrillation. Int J Med Sci. 2014 Apr 7;11(6):554-63.

198. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J, et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. Nat Genet. 2017 Jun;49(6):946-52.

199. Heijman J, Guichard JB, Dobrev D, Nattel S. Translational Challenges in Atrial Fibrillation. Circ Res. 2018 Mar 2;122(5):752-73.

200. Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. Nat Genet. 2018 Apr;50(4):524-37.

201. Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W, Teslovich TM, Holmen OL, Gustafsson S, et al. Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development. Am J Hum Genet. 2018 Jan 4;102(1):103-15.

202. Weng LC, Choi SH, Klarin D, Smith JG, Loh PR, Chaffin M, et al. Heritability of Atrial Fibrillation. Circ Cardiovasc Genet. 2017 Dec;10(6). pii: e001838.

203. Скуратова МА, Дупляков ДВ, Землянова МЕ. Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий. Вестн. аритмологии. 2011;(63):66-70.

204. Roberts JD, Gollob MH. A contemporary review on the genetic basis of atrial fibrillation. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2014 Jan-Mar;10(1):18-24.

205. Gemel J, Simon AR, Patel D, Xu Q, Matiukas A, Veenstra RD, et al. Degradation of a connexin40 mutant linked to atrial fibrillation is accelerated. J Mol Cell Cardiol. 2014 Sep;74:330-9.

206. Dupays L, Mazurais D, Rücker-Martin C, Calmels T, Bernot D, Cronier L, et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human Connexin40 gene. Gene. 2003 Feb 13;305(1):79-90.

207. Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2009 Oct 1;84(1):15-23.

208. Chaldoupi SM, Soedamah-Muthu SS, Regieli J, Werf Cv, Nelen M, van der Smagt JJ, et al. Absence of connexin 40 gene polymorphism, as a marker of undetected atrial fibrillation in patients with unexplained cerebral ischemic events. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Oct;16(5):616-20.

209. Проничева ИВ, Ревишвили АШ. Роль коннексинов и натриевого канала NAV1.5, кодируемого геном SCN5A, в нарушениях проведения электрического импульса в миокарде. Вестн. аритмологии. 2012;(67):59-62.

210. Chaldoupi SM, Hubens LE, Smit Duijzentkunst DA, van Stuijvenberg L, Bierhuizen MF, van Aarnhem EE, et al. Reduced connexin40 protein expression in the right atrial appendage of patients bearing the minor connexin40 allele (-44 G --> A). Europace. 2012 Aug;14(8):1199-205.

211. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, et al. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Feb;5(1):163-72.

212. Pfenniger A, van der Laan SW, Foglia B, Dunoyer-Geindre S, Haefliger JA, Winnik S, et al. Lack of association between connexin40 polymorphisms and coronary artery disease. Atherosclerosis. 2012 May;222(1):148-53.

213. Kameritsch P, Khandoga N, Pohl U, Pogoda K. Gap junctional communication promotes apoptosis in a connexin-type-dependent manner. Cell Death Dis. 2013 Apr 11;4:e584.

214. Mahida S. Genetic Discoveries in Atrial Fibrillation and Implications for Clinical Practice. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2014 Aug;3(2):69-75.

215. Molica F, Meens MJ, Morel S, Kwak BR. Mutations in cardiovascular connexin genes. Biol Cell. 2014 Sep;106(9):269-93.

216. Sáez JC, Leybaert L. Hunting for connexin hemichannels. FEBS Lett. 2014 Apr17;588(8):1205-11.

217. Noureldin M, Chen H, Bai D. Functional Characterization of Novel Atrial Fibrillation-Linked GJA5 (Cx40) Mutants. Int J Mol Sci. 2018 Mar 25;19(4). pii:E977.

218. Plum A, Hallas G, Magin T, Dombrowski F, Hagendorff A, Schumacher B, et al. Unique and shared functions of different connexins in mice. Curr Biol. 2000 Sep 21;10(18):1083-91.

219. Vozzi C, Dupont E, Coppen SR, Yeh HI, Severs NJ. Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. J Mol Cell Cardiol. 1999 May;31(5):991-1003.

220. Severs NJ, Bruce AF, Dupont E, Rothery S. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. Cardiovasc Res. 2008 Oct 1;80(1):9-19.

221. Lubkemeier I, Andrie R, Lickfett L, Bosen F, Stockigt F, Dobrowolski R, et al. The Connexin40A96S mutation from a patient with atrial fibrillation causes decreased atrial conduction velocities and sustained episodes of induced atrial fibrillation in mice. J Mol Cell Cardiol. 2013 Dec;65:19-32.

222. Morel S. Multiple roles of connexins in atherosclerosis- and restenosis-induced vascular remodelling. J Vasc Res. 2014;51(2):149-61.

223. Su V, Lau AF. Connexins: mechanisms regulating protein levels and intercellular communication. FEBS Lett. 2014 Apr 17;588(8):1212-20.

224. Olesen MS, Jensen NF, Holst AG, Nielsen JB, Tfelt-Hansen J, Jespersen T, et al. A novel nonsense variant in Nav1.5 cofactor MOG1 eliminates its sodium current increasing effect and may increase the risk of arrhythmias [Article in English, French]. Can J Cardiol. 2011 Jul-Aug;27(4):523.e17-23.

225. Sinner MF, Ellinor PT, Meitinger T, Benjamin EJ, Kääb S. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. Cardiovasc Res. 2011 Mar 1;89(4):701-9.

226. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2677-88.

227. Yang YQ, Liu X, Zhang XL, Wang XH, Tan HW, Shi HF, Jiang WF, Fang WY. Novel connexin40 missense mutations in patients with familial atrial fibrillation. Europace. 2010 Oct;12(10):1421-7.

228. Yang YQ, Zhang XL, Wang XH, Tan HW, Shi HF, Jiang WF, Fang WY, Liu X. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. Int J Mol Med. 2010 Oct;26(4):605-10.

229. Kirchhoff S, Nelles E, Hagendorff A, Krüger O, Traub O, Willecke K. Reduced cardiac conduction velocity and predisposition to arrhythmias in connexin40-deficient mice. Curr Biol. 1998 Feb 26;8(5):299-302.

230. Simon AM, Goodenough DA. Diverse functions of vertebrate gap junctions. Trends Cell Biol. 1998 Dec;8(12):477-83.

231. Hagendorff A, Schumacher B, Kirchhoff S, Lüderitz B, Willecke K. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. Circulation. 1999 Mar 23;99(11):1508-15.

232. Bagwe S, Berenfeld O, Vaidya D, Morley GE, Jalife J. Altered right atrial excitation and propagation in connexin40 knockout mice. Circulation. 2005 Oct 11;112(15):2245-53.

233. Beauchamp P, Yamada KA, Baertschi AJ, Green K, Kanter EM, Saffitz JE, et al. Relative contributions of connexins 40 and 43 to atrial impulse propagation in synthetic strands of neonatal and fetal murine cardiomyocytes. Circ Res. 2006 Nov 24;99(11):1216-24.

234. Leaf DE, Feig JE, Vasquez C, Riva PL, Yu C, Lader JM, et al. Connexin40 imparts conduction heterogeneity to atrial tissue. Circ Res. 2008 Oct 24;103(9):1001-8.

235. Shi HF, Yang JF, Wang Q, Li RG, Xu YJ, Qu XK, et al. Prevalence and spectrum of GJA5 mutations associated with lone atrial fibrillation. Mol Med Rep. 2013 Mar;7(3):767-74.

236. Sun Y, Yang YQ, Gong XQ, Wang XH, Li RG, Tan HW, Liu X, Fang WY, Bai D. Novel germline GJA5/connexin40 mutations associated with lone atrial fibrillation impair gap junctional intercellular communication. Hum Mutat. 2013 Apr;34(4):603-9.

237. Sun Y, Hills MD, Ye WG, Tong X, Bai D. Atrial fibrillation-linked germline GJA5/connexin40 mutants showed an increased hemichannel function. PLoS One. 2014 Apr 14;9(4):e95125.

238. Kanthan A, Fahmy P, Rao R, Pouliopoulos J, Alexander IE, Thomas SP, et al. Human Connexin40 Mutations Slow Conduction and Increase Propensity for Atrial Fibrillation. Heart Lung Circ. 2018 Jan;27(1):114-121.

239. Firouzi M, Ramanna H, Kok B, Jongsma HJ, Koeleman BP, Doevendans PA, et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. Circ Res. 2004 Aug 20;95(4):e29-33.

240. Hauer RN, Groenewegen WA, Firouzi M, Ramanna H, Jongsma HJ. Cx40 polymorphism in human atrial fibrillation. Adv Cardiol. 2006;42:284-91.

241. Juang JM, Chern YR, Tsai CT, Chiang FT, Lin JL, Hwang JJ, et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2007 Mar 2;116(1):107-12.

242. Tchou GD, Wirka RC, Van Wagoner DR, Barnard J, Chung MK, Smith JD. Low prevalence of connexin-40 gene variants in atrial tissues and blood from atrial fibrillation subjects. BMC Med Genet. 2012 Nov 7;13:102.

243. Lubitz SA, Ellinor PT. A common connexion between gap junctions, single nucleotide polymorphisms, and atrial fibrillation? Can J Cardiol. 2013 Jan;29(1):3-5.

244. Feng Y, Sun J, Wang L, Hou XL. A study of the association between the connexin 40 rs35594137 polymorphism and atrial fibrillation in Xinjiang Chinese Han and Uygur populations. Genet Mol Res. 2015 Dec 2;14(4):15705-12.

245. Dupays L, Mazurais D, Rücker-Martin C, Calmels T, Bernot D, Cronier L, et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human Connexin40 gene. Gene. 2003 Feb 13;305(1):79-90.

246. Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, Vliex S, van Langen IM, Sandkuijl L, et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. Circ Res. 2003 Jan 10;92(1):14-22.

247. Schmidt K, Kaiser FJ, Erdmann J, Wit Cd. Two polymorphisms in the Cx40 promoter are associated with hypertension and left ventricular hypertrophy preferentially in men. Clin Exp Hypertens. 2015;37(7):580-6.

248. Piatnitski Chekler EL, Butera JA, Di L, Swillo RE, Morgan GA, Rossman EI, et al. Discovery of a class of potent gap-junction modifiers as novel antiarrhythmic agents. Bioorg Med Chem Lett. 2009 Aug 15;19(16):4551-4.

249. Liu Y, Li H, Xia W, Yu S, Huang C, Huang H. Electrophysiological effect of rotigaptide in rabbits with heart failure. Arch Med Sci. 2014 May 12;10(2):374-80.

250. Su GY, Wang J, Xu ZX, Qiao XJ, Zhong JQ, Zhang Y. Effects of rotigaptide (ZP123) on connexin43 remodeling in canine ventricular fibrillation. Mol Med Rep. 2015 Oct;12(4):5746-52.

251. Hsieh YC, Lin JC, Hung CY, Li CH, Lin SF, et al. Gap junction modifier rotigaptide decreases the susceptibility to ventricular arrhythmia by enhancing conduction velocity and suppressing discordant alternans during therapeutic hypothermia in isolated rabbit hearts. Heart Rhythm. 2016 Jan;13(1):251-61.

252. Ng FS, Kalindjian JM, Cooper SA, Chowdhury RA, Patel PM, Dupont E, Lyon AR, Peters NS. Enhancement of Gap Junction Function During Acute Myocardial Infarction Modifies Healing and Reduces Late Ventricular Arrhythmia Susceptibility. JACC Clin Electrophysiol. 2016 Oct;2(5):574-82.

253. Vinken M. Regulation of connexin signaling by the epigenetic machinery. Biochim Biophys Acta. 2016 Feb;1859(2):262-8.

254. Boengler K, Bulic M, Schreckenberg R, Schlüter KD, Schulz R. The gap junction modifier ZP1609 decreases cardiomyocyte hypercontracture following ischaemia/reperfusion independent from mitochondrial connexin 43. Br J Pharmacol. 2017 Jul;174(13):2060-73.

255. Syeda F, Holmes AP, Yu TY, Tull S, Kuhlmann SM, Pavlovic D, et al. PITX2 Modulates Atrial Membrane Potential and the Antiarrhythmic Effects of Sodium-Channel Blockers. J Am Coll Cardiol. 2016 Oct 25;68(17):1881-94.

256. Nia AM, Caglayan E, Gassanov N, Zimmermann T, Aslan O, Hellmich M, Duru F, Erdmann E, Rosenkranz S, Er F. Beta1-adrenoceptor polymorphism predicts flecainide action in patients with atrial fibrillation. PLoS One. 2010 Jul 2;5(7):e11421.

257. Dhein S, Rothe S, Busch A, Rojas Gomez DM, Boldt A, Reutemann A, et al. Effects of metoprolol therapy on cardiac gap junction remodelling and conduction in human chronic atrial fibrillation. Br J Pharmacol. 2011 Sep;164(2b):607-16.

258. Dhein S. Role of connexins in atrial fibrillation. Adv Cardiol. 2006;42:161-74.

259. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 7;60(6):539-45.

260. Parvez B, Chopra N, Rowan S, Vaglio JC, Muhammad R, Roden DM, et al. A common β1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 3;59(1):49-56.

261. Darbar D. The Role of Pharmacogenetics in Atrial Fibrillation Therapeutics: Is Personalized Therapy in Sight? J Cardiovasc Pharmacol. 2016 Jan;67(1):9-18.

262. Lombardi F, Belletti S, Battezzati PM, Pacciolla R, Biondi ML. MMP-1 and MMP-3 polymorphism and arrhythmia recurrence after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2011 Jan;12(1):37-42.

263. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. Heart Rhythm. 2013 Jun;10(6):849-55.

264. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques,

patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace. 2012 Apr;14(4):528-606.

265. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Giannopoulos G, Kareliotis V, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. J Geriatr Cardiol. 2014 Dec;11(4):291-5.

266. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Di Biase L, Holcomb S, Trivedi C, et al. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014 Oct;25(10):1057-64.

267. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):2222-31.

268. Bax JJ, Marsan NA, Delgado V. Non-invasive imaging in atrial fibrillation: focus on prognosis and catheter ablation. Heart. 2015 Jan;101(2):94-100.

269. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2018 Jan 1;20(1):e1-e160.

270. Mujovic NM, Marinkovic MM, Potpara TS, Geller L. Catheter ablation of lone atrial fibrillation. Curr Pharm Des. 2015;21(5):591-612.

271. Latchamsetty R, Morady F. Catheter ablation of atrial fibrillation. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):223-33.

272. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. Circulation. 2003 Apr 8;107(13):1816-21.

273. Verheule S, Wilson EE, Arora R, Engle SK, Scott LR, Olgin JE. Tissue structureand connexin expression of canine pulmonary veins. Cardiovasc Res. 2002 Sep;55(4):727-38.

274. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, de Gier-de Vries C, Harvey RP, Moorman AF, et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. Circ Res. 2007 Oct 26;101(9):902-9.

275. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):747-53.

276. Shoemaker MB, Muhammad R, Parvez B, White BW, Streur M, Song Y, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm. 2013 Mar;10(3):394-400

277. Shoemaker MB, Bollmann A, Lubitz SA, Ueberham L, Saini H, Montgomery J, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Apr;8(2):296-302.

278. Zhang XL, Wu LQ, Liu X, Yang YQ, Tan HW, Wang XH, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. Exp Ther Med. 2012 Oct;4(4):741-747.

279. Hu YF, Lee KT, Wang HH, Ueng KC, Yeh HI, Chao TF, et al. The association between heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and the outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. PLoS One. 2013;8(2):e56440.

280. Wu G, Cheng M, Huang H, Yang B, Jiang H, Huang C. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. PLoS One. 2014 Jun 18;9(6):e99623.

281. Shim J, Park JH, Lee JY, Uhm JS, Joung B, Lee MH, et al. eNOS3 Genetic Polymorphism Is Related to Post-Ablation Early Recurrence of Atrial Fibrillation. Yonsei Med J. 2015 Sep;56(5):1244-50.

282. Cao H, Zhou Q, Lan R, Røe OD, Chen X, Chen Y, et al. A functional polymorphism C-509T in TGFβ-1 promoter contributes to susceptibility and prognosis of lone atrial fibrillation in Chinese population. PLoS One. 2014 Nov 17;9(11):e112912.

283. Mohanty S, Hall AW, Mohanty P, Prakash S, Trivedi C, Di Biase L, et al. Novel association of polymorphic genetic variants with predictors of outcome of catheter

ablation in atrial fibrillation: new directions from a prospective study (DECAF). J Interv Card Electrophysiol. 2016 Jan;45(1):7-17.

284. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018 May 1;20(5):731-2.

285. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. Ann Intern Med. 2006 Nov 21;145(10):749-57.

286. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, Benowitz NL, Dolan ME, Flockhart DA, et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. Clin Pharmacol Ther. 2007 Mar;81(3):328-45.

287. Relling MV, Krauss RM, Roden DM, Klein TE, Fowler DM, Terada N, et al. New pharmacogenomics research network: an open community catalyzing research and translation in precision medicine. Clin Pharmacol Ther. 2017 Dec;102(6):897-902.

288. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. Am Heart J. 2018 May;199:192-9.

289. Xiao J, Liang D, Chen YH. The genetics of atrial fibrillation: from the bench to the bedside. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2011;12:73-96.

290. Daubert JP, Pitt JS. Polymorphisms and Response to Antiarrhythmic Drugs in Atrial Fibrillation: Mechanism or Association? J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 7;60(6):546-7.

291. Woods CE, Olgin J. Atrial fibrillation therapy now and in the future: drugs, biologicals, and ablation. Circ Res. 2014 Apr 25;114(9):1532-46.

292. Farraha M, Chong JJ, Kizana E. Therapeutic Prospects of Gene Therapy for Atrial Fibrillation. Heart Lung Circ. 2016 Aug;25(8):808-13.

293. Gutierrez A, Chung MK. Genomics of Atrial Fibrillation. Curr Cardiol Rep. 2016 Jun;18(6):55.

294. Macle L, Nattel S. Arrhythmias in 2015: Advances in drug, ablation, and device therapy for cardiac arrhythmias. Nat Rev Cardiol. 2016 Mar;13(3):179.

295. Hall JL, Ryan JJ, Bray BE, Brown C, Lanfear D, Newby LK, et al. Merging electronic health record data and genomics for cardiovascular research: a science advisory from the American heart association. Circ Cardiovasc Genet. 2016 Apr;9(2):193-202.

296. Heijman J, Dobrev D. Challenges to the translation of basic science findings to atrial fibrillation therapies. Future Cardiol. 2016 May;12(3):251-4.

297. Hucker WJ, Saini H, Lubitz SA, Ellinor PT. Atrial Fibrillation Genetics: Is There a Practical Clinical Value Now or in the Future? Can J Cardiol. 2016 Nov;32(11):1300-5.

298. Kolek MJ, Graves AJ, Xu M, Bian A, Teixeira PL, Shoemaker MB, Parvez B, et al. Evaluation of a Prediction Model for the Development of Atrial Fibrillation in a Repository of Electronic Medical Records. JAMA Cardiol. 2016 Dec 1;1(9):1007-13.

299. Van Gelder IC, Hobbelt AH, Marcos EG, Schotten U, Cappato R, Lewalter T, et al. Tailored treatment strategies: a new approach for modern management of atrial fibrillation. J Intern Med. 2016 May;279(5):457-66.

300. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Europace. 2017 Feb 1;19(2):190-225.

301. Hsu J, Gore-Panter S, Tchou G, Castel L, Lovano B, Moravec CS, et al. Genetic Control of Left Atrial Gene Expression Yields Insights into the Genetic Susceptibility for Atrial Fibrillation. Circ Genom Precis Med. 2018 Mar;11(3):e002107.

302. Muse ED, Wineinger NE, Spencer EG, Peters M, Henderson R, Zhang Y, et al. Validation of a genetic risk score for atrial fibrillation: A prospective multicenter cohort study. PLoS Med. 2018 Mar 13;15(3):e1002525.

303. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, Larson MG, Choi SH, Wang B, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. Circulation. 2018 Mar 6;137(10):1027-38.

304. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012 Oct;33(19):2451-96.

305. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013 May;15(5):625-51.

306. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507.

307. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739-91.

308. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J. 2017 Jul 14;38(27):2137-49.

309. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1330-93.

310. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787-847.

311. KDIGO Board Members. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013 Jan;3(1):XIV, 1-150.

312. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, редактори. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування хворих. Київ; 2011. 96 с.

313. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al., Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

314. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? Semin Hematol. 2015 Oct;52(4):261-9.

315. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT Jr, Drozda JP Jr, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). Crit Pathw Cardiol. 2013 Jun;12(2):65-105.

316. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

317. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.

318. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension

(ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.

319. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.

320. Abe Y, Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Shimonagata T, Kumagai K, et al. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. Circulation. 1997 Oct 21;96(8):2612-6.

321. Sakamoto H, Kurabayashi M, Nagai R, Fujii J. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 1998 Sep 8;98(10):1045-647.

322. Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. Circulation. 2000 Nov 7;102(19):2385-90.

323. Hsieh MH, Tai CT, Chiang CE, Tsai CF, Yu WC, Chen YJ, et al. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a very long-term follow-up of 333 patients. J Interv Card Electrophysiol. 2002 Dec;7(3):225-31.

324. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. Circulation. 2003 Nov 18;108(20):2479-83.

325. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J. 2004 Aug;25(16):1385-94.

326. Ellis K, Wazni O, Marrouche N, Martin D, Gillinov M, McCarthy P, et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007 Aug;18(8):799-802.

327. Palinkas A, Antonielli E, Picano E, Pizzuti A, Varga A, Nyuzo B, et al. Clinical value of left atrial appendage flow velocity for predicting of cardioversion success in patients with non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J. 2001 Dec;22(23):2201-8.

328. Laurent V, Fauchier L, Pierre B, Grimard C, Babuty D. Incidence and predictive factors of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. J Interv Card Electrophysiol. 2009 Mar;24(2):119-25.

329. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Nov;21(11):1208-16.

330. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):725-31.

331. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2011 Feb;12(2):110-5.

332. Tomson TT, Kapa S, Bala R, Riley MP, Lin D, Epstein AE, et al. Risk of stroke and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. Heart Rhythm. 2012 Nov;9(11):1779-84.

333. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. Am J Cardiol. 2013 Jul 1;112(1):79-84.

334. Falsetti L, Viticchi G, Tarquinio N, Silvestrini M, Capeci W, Balloni A, et al. CHA2DS2-VASc in the prediction of early atrial fibrillation relapses after electrical or pharmacological cardioversion. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014 Aug;15(8):636-41.

335. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, Salghetti F, Rocco E, Lupi L, et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014 Mar;15(3):235-53.

336. Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score. Sci Rep. 2017 Jan 20;7:40828.

337. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63.

338. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

339. Redlarski G, Tojza PM. Computer supported analysis of the human body surface area. IJICIC. 2013;9(5):1801-18.

340. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. Stroke. 1999 Sep;30(9):1751-8.

341. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладних программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

342. Lang TA, Secic M, editors. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2006. 490 p.

343. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ, Хоменко ВН, Панченко ОА. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Изд. Папакица Е.К.; 2006. 211 с.

344. Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a Glance. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009. 180 p.

345. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 5th ed. Philadelphia: LWW; 2012. 272 p.

346. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013 Mar;48(3):452-8.

347. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2013.416 с.

348. Гур’янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-Statistics): Навч. посіб. К.: Вістка; 2018. 208 с.

349. D'Agostino RB Jr. Propensity scores in cardiovascular research. Circulation. 2007 May 1;115(17):2340-3.

350. Heinze G, Jüni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1704-8.

351. Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. Наука и здравоохранение. 2016;(6): 5-39.

352. Боровиков ВП, редактор. Нейронные сети. Statistica Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Горячая линия – Телеком; 2008. 392 с.

353. Haykin S. Neural networks and learning machines. 3rd ed. New York: Prentice Hall; 2009. XXX, 906 p.

354. Shaikhina T, Khovanova NA. Handling limited datasets with neural networks in medical applications: A small-data approach. Artif Intell Med. 2017 Jan;75:51-63.

355. Hosmer DW Jr, Lemeshow S, Cook ED. Applied Logistic Regression: Book and Solutions Manual Set. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Interscience; 2001. 672 p.

356. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology. 1982 Apr;143(1):29-36.

357. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. Circulation. 2007 Feb 6;115(5):654-7.

358. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. 2013 Nov;15(11):1540-56.

359. Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Dixit S, et al. Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Oct;3(5):452-7.

360. 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.

361. 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. Укр. кардіол. журн. 2014;(4):102-10.

362. 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):138-9.

363. 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.

364. Lewis CM, Knight J. Introduction to genetic association studies. Cold Spring Harb Protoc. 2012 Mar 1;2012(3):297-306.

365. Liew R. Almanac 2013: cardiac arrhythmias and pacing. Heart. 2013 Oct;99(19):1398-407.

366. Tao Y, Zhang M, Li L, Bai Y, Zhou Y, Moon AM, et al. Pitx2, an atrial fibrillation predisposition gene, directly regulates ion transport and intercalated disc genes. Circ Cardiovasc Genet. 2014 Feb;7(1):23-32.

367. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2016 Mar 31;2:16016.

368. Chen F, Yang Y, Zhang R, Zhang S, Dong Y, Yin X, et al. Polymorphism rs2200733 at chromosome 4q25 is associated with atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation in the Chinese Han population. Am J Transl Res. 2016 Feb 15;8(2):688-97.

369. Zhao LQ, Zhang GB, Wen ZJ, Huang CK, Wu HQ, Xu J, et al. Common variants predict recurrence after nonfamilial atrial fibrillation ablation in Chinese Han population. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:360-6.

370. Ryu K, Li L, Khrestian CM, Matsumoto N, Sahadevan J, Ruehr ML, et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Aug;293(2):H1231-41.

371. Johnstone SR. Going against the flow: the connexin connection in hypertension. Hypertension. 2015 Mar;65(3):502-4.

372. Сычев ОС, Михалева ТВ, Талаева ТВ, Горбась ИМ, Михалев КА, Жуковская АС. Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs 10465885) у

пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Укр. кардіол. журн. 2015;(1):27-39.

373. Sychov O, Mikhalieva T, Getman T, Talaieva T, Gorbas I, Mikhaliev K, et al. 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.

374. Sychov 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.

375. 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.

376. Tada H, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K. Atrial fibrillation: an inherited cardiovascular disease − a commentary on genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. J Hum Genet. 2016 Jan;61(1):3-4.

377. 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. Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. 2015;31(16):68-83.

378. 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.

379. Михалева ТВ, Гетьман ТВ, Сычев ОС. Полиморфизм rs10465885 гена коннексина-40 у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза: анализ ассоциированных фенотипических признаков. В: Матеріали V наук.-практ. конф. Асоц. аритмологів України; 2015 Трав 19-20; Київ. Аритмологія. 2015;(2):58-9.

380. 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.

381. 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):154-5.

382. 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.

383. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. Укр. кардіол. журн. 2017;(6):56-67.

384. Mikhalieva TV, Sychov 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.

385. Міхалєва 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.

386. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Горбась ІМ, Смірнова ІП, Талаєва ТВ, Гетьман ТВ, та ін. 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. 74-8.

387. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу: 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):48-9.

388. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):56-65.

389. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):56-65.

390. Pybus M, Dall'Olio GM, Luisi P, Uzkudun M, Carreño-Torres A, Pavlidis P, et al. 1000 Genomes Selection Browser 1.0: a genome browser dedicated to signatures of natural selection in modern humans. Nucleic Acids Res. 2014 Jan;42(Database issue):D903-9.

391. 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.

392. Mikhalieva TV, Sychov OS, Getman TV, Gurianov VG, Mikhaliev KO, Dorokhina AN, et al. 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.

393. Mikhalieva T, Sychov O, Gurianov V, Mikhaliev K, Chursina T. The early non-valvular atrial fibrillation reccurence 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.

394. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО. Фенотипові ознаки і поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 як предиктори виникнення рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму при однорічному спостереженні: результати нейромережевого аналізу. Вісн. наук. досліджень. 2018;2(91):34-45.

395. Mikhalieva TV, Sychov 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.

396. Сичов ОС, Міхалєва ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО, та ін. 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.

397. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Талаєва ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО, винахідники; Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, патентовласник. Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного

генезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму. Патент України № 124303. 2018 Бер 26.

398. Міхалєва 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.

399. Mikhalieva T, Sychov O, Getman T, Gurianov V, Dorokhina G, Solovyan G, et al. 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.

400. Alam M, Bandeali SJ, Shahzad SA, Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Mar;10(3):283-91.

401. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005 Nov;26(22):2422-34. Epub 2005 Oct 4.

402. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey PR, et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2010 Mar 1;105(5):687-93.

403. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace. 2009 Apr;11(4):423-34.

404. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. Europace. 2000 Jul;2(3):216-23.

405. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.

406. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. Vasc Health Risk Manag. 2016 Mar 7;12:65-74.

407. Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, Pedersen OD, Karlsen FM, Jacobsen MD, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. Eur J Neurol. 2014 Jun;21(6):884-9.

408. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2005 Sep 1;67(4):655-66.

409. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. Circulation. 2011 May 10;123(18):1996-2004; discussion 2005.

410. Segers VF, De Keulenaer GW. Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure. Future Cardiol. 2013 Sep;9(5):711-20.

411. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac Remodeling: Endothelial Cells Have More to Say Than Just NO. Front Physiol. 2018 Apr 11;9:382.

412. Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodehnia N, Karas MG, Kizer JR, Zimetbaum PJ, et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2709-17.

413. Pfannmüller B, Boldt A, Reutemann A, Duerrschmidt N, Krabbes-Graube S, Mohr FW, et al. Gender-specific remodeling in atrial fibrillation? Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Jan;61(1):66-73.

414. Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY, Rysz J, Mikhailidis DP, Raczak G, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? Heart. 2010 Apr;96(7):498-503.

415. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation. 1999 Jun 15;99(23):3028-35.

416. Otway R, Vandenberg JI, Guo G, Varghese A, Castro ML, Liu J, et al. Stretch-sensitive KCNQ1 mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 6;49(5):578-86.

417. Corradi D, Callegari S, Manotti L, Ferrara D, Goldoni M, Alinovi R, Pinelli S, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. Heart Rhythm. 2014 Jul;11(7):1250-8.

418. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, et al. The impact of risk score (CHADS2 versus CHA2DS2-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm. 2015 Apr;12(4):681-6.

419. Kao DP, Stevens LM, Hinterberg MA, Görg C. Phenotype-Specific Association of Single-Nucleotide Polymorphisms with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: a Genome-Wide Association Analysis of the Cardiovascular Health Study. J Cardiovasc Transl Res. 2017 Jun;10(3):285-294.

420. Kiliszek M, Kozluk E, Franaszczyk M, Lodzinski P, Piatkowska A, Ploski R, et al. The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. Arch Med Sci. 2016 Feb 1;12(1):38-44.

421. Roberts JD, Marcus GM. The burgeoning field of ablatogenomics. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Apr;8(2):258-60.

422. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. Circulation. 2005 Jun 7;111(22):2881-8.

423. Kurt M, Tanboga IH, Buyukkaya E, Karakas MF, Akçay AB, Sen N. Relation of red cell distribution width with CHA2DS2-VASc score in patients with nonvalvularatrial fibrillation. Clin Appl Thromb Hemost. 2014 Oct;20(7):687-92.

424. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2015 Apr;12(4):230-43.

425. Lee KH, Park HW, Cho JG, Yoon NS, Kim SS, Kim MR, et al. Red cell distribution width as a novel predictor for clinical outcomes in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17 Suppl 2:ii83-8.

426. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Evranos B, Ates AH, Yorgun H, et al. Red blood cell distribution width predicts outcome of cryoballoon-based atrial fibrillationablation. J Interv Card Electrophysiol. 2015 Jan;42(1):51-8.

427. Willebrords J, Crespo Yanguas S, Maes M, Decrock E, Wang N, Leybaert L, et al. Connexins and their channels in inflammation. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2016 Nov/Dec;51(6):413-39.

428. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):299-308.

429. Nam JH, Park KH, Lee JH, Lee CH, Son JW, Kim U, et al. Discordant Relationships between Systemic Inflammatory Markers and Burden of Oxidative Stress in Patients with Atrial Fibrillation. Korean Circ J. 2017 Sep; 47(5): 752-61.

430. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Sabashnikov A, Popov AF, Mirhosseini SJ, Liu T, et al. Prediction of New-Onset and Recurrent Atrial Fibrillation by Complete Blood Count Tests: A Comprehensive Systematic Review with Meta-Analysis. Med Sci Monit Basic Res. 2017 May 12;23:179-222.

431. Shao Q, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Hong J, Li G, et al. Red blood cell distribution width as a predictor of atrial fibrillation. J Clin Lab Anal. 2018 Jun;32(5):e22378.

432. Zohar P, Kovacic M, Brezocnik M, Podbregar M. Prediction of maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation by non-deterministic modeling. Europace. 2005 Jan 1;7(5):500-7.

433. Wise ES, Stonko DP, Glaser ZA, Garcia KL, Huang JJ, Kim JS, et al. Prediction of Prolonged Ventilation after Coronary Artery Bypass Grafting: Data from an Artificial Neural Network. Heart Surg Forum. 2017 Feb 24;20(1):E007-E014.

434. Hall JL, Barac A, Benjamin EJ. Genetic mutations as risk predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation? J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):754-7.

435. Vermond RA, Geelhoed B, Marcos EG, Hobbelt AH, Van Melle JP, Blaauw Y, et al. Clinical profiles in atrial fibrillation depend on age of onset. In: Vermond RA, editor. Risk factors for atrial fibrillation incidence and progression. Groningen: University of Groningen; [2018]. p. 61-9.

436. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. Pharmacol Rev. 2018 Jul;70(3):505-25.

437. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjögren M, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. Stroke. 2014 Oct;45(10):2856-62.

438. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 25;60(13):1173-81.

439. Husser D, Büttner P, Ueberham L, Dinov B, Sommer P, Arya A, et al. Genomic Contributors to Rhythm Outcome of Atrial Fibrillation Catheter Ablation – Pathway Enrichment Analysis of GWAS Data. PLoS One. 2016 Nov 21;11(11):e0167008.

440. Dos Santos DO, Blefari V, Prado FP, Silva CA, Fazan R Jr, Salgado HC, et al. Reduced expression of adherens and gap junction proteins can have a fundamental role in the development of heart failure following cardiac hypertrophy in rats. Exp Mol Pathol. 2016 Feb;100(1):167-76.

441. Ortega A, Tarazón E, Gil-Cayuela C, García-Manzanares M, Martínez-Dolz L, Lago F, et al. Intercalated disc in failing hearts from patients with dilated cardiomyopathy: Its role in the depressed left ventricular function. PLoS One. 2017 Sep 21;12(9):e0185062.

442. Hanif W, Alex L, Su Y, Shinde AV, Russo I, Li N, et al. Left atrial remodeling, hypertrophy, and fibrosis in mouse models of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2017 Sep - Oct;30:27-37.

443. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. J Interv Card Electrophysiol. 2000 Jun;4(2):369-82.

444. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. Int J Cardiol. 2012 Nov 1;161(1):39-44.

445. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. Int J Cardiol. 2013 Oct 12;168(5):4744-9.

446. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Lip GY. Predictors and prognostic implications of incident heart failure following the first diagnosis of atrial fibrillation in patients with structurally normal hearts: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. Eur J Heart Fail. 2013 Apr;15(4):415-24.

447. Barbarossa A, Guerra F, Capucci A. Silent Atrial Fibrillation: A Critical Review. J Atr Fibrillation. 2014 Oct 31;7(3):1138.

448. Kennedy HL. Silent Atrial Fibrillation: Definition, Clarification, and Unanswered Issues. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015 Nov;20(6):518-25.

449. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. Europace. 2016 May;18(5):648-57.

450. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. Clin Cardiol. 2017 Jun;40(6):413-18.

451. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1407-15.

452. Di Cori A, Lilli A, Zucchelli G, Zaca V. Role of cardiac electronic implantable device in the stratification and management of embolic risk of silent atrial fibrillation: are all atrial fibrillations created equal? Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018 Mar;16(3):175-81.

453. Healey JS, Wong JA. Subclinical atrial fibrillation: The significance of progression to longer episodes. Heart Rhythm. 2018 Mar;15(3):384-385.

454. Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. JAMA Cardiol. 2018 Jun 27. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1717.

455. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2018 Jun;7(2):118-27.

456. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2015 Oct-Dec;11(4):228-34.

457. Bakris GL, Sorrentino M. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 3rd ed. New York: Elsevier; 2017. 520 p.

458. Erküner Ö, Dudink EAMP, Nieuwlaat R, Rienstra M, Van Gelder IC, Camm AJ, et al. Effect of Systemic Hypertension With Versus Without Left Ventricular Hypertrophy on the Progression of Atrial Fibrillation (from the Euro Heart Survey). Am J Cardiol. 2018 May 11. pii: S0002-9149(18)31054-3.

459. Dan GA, Badila E, Weiss E, Laroche C, Boriani G, Dan A, et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2018 Mar 1;254:136-41.

460. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. Pharmacol Res. 2018 Feb;128:322-6.

461. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. Circ Res. 2018 Jan 19;122(2):352-68.

462. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. Heart Rhythm. 2016 Nov;13(11):2119-25.

463. Taillandier S, Olesen JB, Clémenty N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GY, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 Jul;23(7):708-13.

464. Wasmer K, Breithardt G, Eckardt L. The young patient with asymptomatic atrial fibrillation: what is the evidence to leave the arrhythmia untreated? Eur Heart J. 2014 Jun 7;35(22):1439-47.

465. Gourraud JB, Khairy P, Abadir S, Tadros R, Cadrin-Tourigny J, Macle L, et al. Atrial fibrillation in young patients. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018 Jul 2:1-12.

466. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1778-85.

467. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014 Feb;7(1):31-8.

468. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. Circulation. 2016 Apr 26;133(17):1637-44.

469. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):1949-61.

470. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):417-27.

471. Di Biase L, Habibi M. Arrhythmias: Atrial fibrillation in heart failure - time to revise the guidelines? Nat Rev Cardiol. 2018 Apr;15(4):199-200.

472. Mikhalieva T, Sychov O, Getman T, Gurianov V, Dorokhina G, Solovyan G, Borodai A, Romaniuk P. Non-valvular atrial fibrillation: does the rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene have any impact on the very late arrythmia reccurence after sinus rhythm restoring? Укр. кардіол. журн. 2017;(Дод 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20-22; Київ):116-7.

473. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. Europace. 2017 Feb 1;19(2):226-32.

474. Zou R, Yang M, Shi W, Zheng C, Zeng H, Lin X, et al. Analysis of Genes Involved in Persistent Atrial Fibrillation: Comparisons of 'Trigger' and 'Substrate' Differences. Cell Physiol Biochem. 2018 Jun 15;47(3):1299-1309.

475. Bikou O, Thomas D, Trappe K, Lugenbiel P, Kelemen K, Koch M, et al. Connexin 43 gene therapy prevents persistent atrial fibrillation in a porcine model. Cardiovasc Res. 2011 Nov 1;92(2):218-25.

476. Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, Fujino Y, Strom M, Greener ID, et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. Circulation. 2012 Jan 17;125(2):216-25.

477. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. Nat Genet. 2018 Jun 11. doi: 10.1038/s41588-018-0133-9.

Додаток А

**Допоміжні таблиці до розділу 3**

*Таблиця А.1*

**Лабораторні показники у порівнюваних групах пацієнтів з різними клінічними формами ФП**

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,1 (4,7-5,6) n=83 | 5,4 (5,0-5,9) n=71 | 5,5 (5,2-6,1) n=28 | $p_{1-3}$=0,015 |
| Креатинін, мкмоль/л | 90 (80-100) n=83 | 97 (87-106) n=70 | 94 (83-102) n=28 | $p_{1-2}$=0,006 |
| рШКФ, мл/хв./1,73 $м^2$ | 74,0 (63,1-85,6) n=83 | 74,6 (67,0-87,0) n=70 | 73,2 (62,6-86,9) n=28 | 0,797 |
| Еритроцити, Т/л | 4,7 (4,4-4,9) n=83 | 4,9 (4,6-5,3) n=71 | 4,9 (4,6-5,2) n=27 | $p_{1-2}$ < 0,008 $p_{1-3}$ = 0,012 |
| Hb, г/л | 136 (125-144) n=83 | 144 (137-156) n=71 | 140 (131-157) n=27 | $p_{1-2}$<0,001 |
| Гематокрит, л/л | 0,40 (0,38-0,44) n=83 | 0,43 (0,40-0,46) n=70 | 0,44 (0,40-0,46) n=27 | $p_{1-2}$=0,002 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,6 (4,8-6,1) n=83 | 5,7 (4,6-6,2) n=72 | 5,3 (5,1-6,1) n=28 | 0,760 |

*Продовження табл. А.1*

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| ТГ, ммоль/л | 1,3 (1,1-1,7) n=69 | 1,3 (1,0-1,7) n=56 | 1,5 (0,8-2,1) n=26 | 0,588 |
| ЛПНГ, ммоль/л | 3,5 (3,0-4,1) n=56 | 3,4 (2,6-3,9) n=49 | 3,3 (2,7-3,7) n=18 | 0,271 |
| ЛПВГ, ммоль/л | 1,4 (1,3-1,6) n=56 | 1,4 (1,3-1,6) n=49 | 1,4 (1,3-1,4) n=18 | 0,574 |
| ЛПДНГ, ммоль/л | 0,6 (0,5-0,8) n=56 | 0,7 (0,5-0,8) n=49 | 0,8 (0,4-1,1) n=18 | 0,757 |
| ІА, у.о. | 3,1 (2,4-3,8) n=56 | 2,9 (2,3-3,5) n=49 | 2,8 (2,5-3,3) n=18 | 0,527 |

Примітки:

1. $p_{1-2}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і персистентною формами ФП;
2. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і постійною формами ФП.

*Таблиця А.2*

**Фонова фармакотерапія обстежених пацієнтів з різними клінічними формами ФП**

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| ІАПФ, n (%) | 13 (5) | 8 (11) | 6 (21) | 0,412 |
| БРА, n (%) | 8 (9) | 3 (4) | 1 (4) | 0,943 |
| ААП I/III класів в анамнезі, n (%) | 61 (71) | 50 (69) | 14 (50) | 0,107 |
| ААП IA класу, n (%) | 13 (15) | 4 (6) | 1 (4) | 0,064 |
| ААП IC класу, n (%)[z] | 43 (50) | 14 (19) | 3 (11) | <0,001* |
| Пропафенон, n (%) | 32 (37) | 11 (15) | 3 (11) | 0,001** |
| Етацизин, n (%) | 15 (17) | 5 (7) | 2 (7) | 0,089 |
| ББ, n (%) | 38 (44) | 23 (32) | 14 (50) | 0,155 |
| ААП III класу, n (%)[z] | 36 (42) | 48 (67) | 13 (46) | 0,006*** |
| Аміодарон, n (%) | 35 (41) | 46 (64) | 11 (39) | 0,007[†] |
| Соталол, n (%) | 3 (3) | 4 (6) | 1 (4) | 0,799 |
| Дронедарон, n (%) | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0,828 |
| ААП IV класу (недигідропіридинові БКК), n (%) | 3 (3) | 2 (3) | 0 | 0,611 |
| БКК (дигідропіридинові), n (%) | 0 | 1 (1) | 1 (4) | 0,267 |

*Продовження табл. А.2*

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=72 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| БКК (разом), n (%) | 3 (3) | 3 (4) | 1 (4) | 0,974 |
| Дігоксин, n (%)$^{z}$ | 3 (3) | 4 (6) | 6 (21) | 0,004$^{††}$ |
| Діуретики, n (%) | 7 (8) | 5 (7) | 4 (14) | 0,490 |
| АА (спіронолактон), n (%) | 1 (1) | 0 | 1 (4) | 0,297 |
| Статини, n (%) | 5 (6) | 3 (4) | 1 (4) | 0,841 |
| ААгр, n (%) | 15 (17) | 8 (11) | 4 (14) | 0,531 |
| АК, n (%)$^{z}$ | 7 (8) | 28 (39) | 9 (32) | <0,001$^{†††}$ |
| L-тироксин, n (%) | 10 (12) | 3 (4) | 0 | 0,054 |

Примітки:

1. $p_{1-2}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і персистентною формами ФП;
2. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і постійною формами ФП;
3. * $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$ (тест МЛГ);
4. ** - $p_{1-2} = 0,011$; $p_{1-3} = 0,030$ (тест МЛГ);
5. *** $p_{1-2} = 0,012$ (тест МЛГ);
6. † - $p_{1-2} = 0,022$ (тест МЛГ);
7. †† - $p_{1-3} = 0,063$ (тест МЛГ);
8. ††† - $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,033$ (тест МЛГ).

*Таблиця А.3*

**Показники ремоделювання міокарда за різних клінічних форм ФП (n=184)**

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=70 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ППТ, $м^2$ | | 1,98 (1,86-2,16) | 2,08 (1,95-2,17) | 2,12 (2,00-2,19) | $p_{1-3}$ = 0,013 |
| КДР ЛШ, см | | 5,1 (4,7-5,1) | 5,1 (4,7-5,4) | 5,4 (4,7-5,7) | 0,424 |
| Ступінь збільшення КДР ЛШ, n/N (%) | Норма$^z$ | 142/156 (91) | | 21/28 (75) | 0,020* |
| | I$^z$ | 9/156 (6) | | 6/28 (21) | |
| | II | 5/156 (3) | | 1/28 (4) | |
| ТМШПд, см | | 1,19 (1,04-1,26) | 1,24 (1,05-1,33) | 1,23 (1,13-1,35) | 0,091 |
| ТЗСЛШд, см | | 1,15 (1,01-1,24) | 1,15 (1,00-1,22) | 1,20 (1,00-1,25) | 0,818 |
| ВТСЛШ, см | | 0,45 (0,41-0,49) | 0,45 (0,41-0,49) | 0,45 (0,41-0,48) | 0,863 |
| ММ ЛШ, г | | 221,7 (184,4-268,3) | 228,3 (186,3-270,0) | 253,0 (198,4-315,4) | 0,295 |
| ММ ЛШ/ППТ, $г/м^2$ | | 112,9 (92,8-132,4) | 111,0 (90,3-130,6) | 124,0 (94,9-139,3) | 0,579 |

*Продовження табл. А.3*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=70 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ММ ЛШ/зріст, г/м | | 129,8 (107,6-155,8) | 129,9 (106,9-154,1) | 145,2 (106,7-179,7) | 0,399 |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$ | | 50,6 (41,3-60,4) | 50,5 (42,5-58,7) | 54,6 (40,3-69,1) | 0,627 |
| ГЛШ, n (%) | | 60 (70) | 41 (59) | 18 (64) | 0,347 |
| Ступінь ГЛШ, n (%) | Немає ГЛШ | 26 (30) | 29 (41) | 10 (36) | 0,097 |
| | I | 25 (29) | 13 (19) | 4 (14) | |
| | II | 12 (14) | 17 (24) | 4 (14) | |
| | III | 23 (27) | 11 (16) | 10 (36) | |
| Ступінь ГЛШ, n/N (%) | Немає ГЛШ | 55/156 (35) | | 10/28 (36) | 0,358 |
| | I | 38/156 (24) | | 4/28 (14) | |
| | II | 29/156 (19) | | 4/28 (14) | |
| | III | 24/156 (22) | | 10/28 (36) | |

*Продовження табл. А.3*

| Показники | | Пароксизмальна форма ФП n=86 | Персистентна форма ФП n=70 | Постійна форма ФП n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Тип ремоделювання ЛШ, n (%) | НГ | 19 (22) | 13 (19) | 3 (11) | 0,097 |
| | КР | 7 (8) | 16 (23) | 7 (25) | |
| | КГ | 54 (63) | 35 (50) | 14 (50) | |
| | ЕГ | 6 (7) | 6 (8) | 4 (14) | |
| Тип ремоделювання ЛШ, n/N (%) | НГ | 32/156 (20) | | 3/28 (11) | 0,248 |
| | КР | 23/156 (15) | | 7/28 (25) | |
| | КГ | 89/156 (57) | | 14/28 (50) | |
| | ЕГ | 12/156 (8) | | 4/28 (14) | |

Примітки:

1. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між пароксизмальною і постійною формами ФП;
2. $^{z}$ – статистична значущість різниці у z-тесті;
3. * – результат нестійкий.

*Таблиця А.4*

**Клінічні та ехокардіографічні показники за різних типів ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ФП**

| Показники | | Ремоделювання ЛШ | | | | | | | НГ проти інших типів | КГ проти інших типів |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | НГ n=35 | КР n=30 | КГ n=103 | ЕГ n=16 | $\chi^2$ | $V_C$ | p | | |
| Стать, n (%) | Чоловіки | 27 (77) | 23 (77) | 61 (59) | 10 (63) | 5,629 | 0,175 | 0,131 | $\chi^2$=2,487 $V_C$=0,116 p=0,115 | $\chi^2$=4,441 $V_C$=0,155 p=0,035 |
| | Жінки | 8 (23) | 7 (23) | 42 (41) | 6 (37) | | | | | |
| АГ (ГХ), n (%) | | 15 (43) | 17 (57) | 94 (91) | 12 (75) | 39,191 | 0,462 | $p_{1-3}$< <0,001 $p_{2-3}$ = = 0,001 | $\chi^2$=23,816 $V_C$=0,360 p<0,001 | $\chi^2$=33,001 $V_C$=0,423 p<0,001 |
| Стадія ГХ, n (%) | Немає ГХ$^z$ | 20 (57) | 13 (43) | 9 (9) | 4 (25) | 58,224 | 0,325 | <0,001* | $\chi^2$=37,109 $V_C$=0,449 p<0,001* | $\chi^2$=45,795 $V_C$=0,499 p<0,001* |
| | I$^z$ | 4 (11) | 2 (7) | 0 | 0 | | | | | |
| | II$^z$ | 9 (26) | 10 (33) | 60 (58) | 9 (56) | | | | | |
| | III$^z$ | 2 (6) | 5 (17) | 34 (33) | 3 (19) | | | | | |
| Ступінь АГ (анамне-стично), n (%) | Немає АГ$^z$ | 20 (57,14) | 13 (43) | 9 (9) | 4 (25) | 51,705 | 0,306 | <0,001* | $\chi^2$=27,145 $V_C$=0,384 p<0,001* | $\chi^2$=44,928 $V_C$=0,494 p<0,001 |
| | 1 | 4 (11,43) | 5 (17) | 7 (7) | 3 (19) | | | | | |
| | 2$^z$ | 11 (31,43) | 10 (33) | 64 (62) | 8 (50) | | | | | |
| | 3$^z$ | 0 | 2 (7) | 23 (22) | 1 (6) | | | | | |

*Продовження табл. А.4*

| Показники | | Ремоделювання ЛШ | | | | | | | НГ проти інших типів | КГ проти інших типів |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | НГ n=35 | КР n=30 | КГ n=103 | ЕГ n=16 | $\chi^2$ | $V_C$ | p | | |
| Глобаль-ний ССР, n (%) | Низький$^z$ | 10 (29) | 3 (10) | 3 (2,9) | 1 (6) | 64,837 | 0,343 | <0,001* | $\chi^2$=35,005 $V_C$=0,436 p<0,001 | $\chi^2$=46,441 $V_C$=0,502 p<0,001 |
| | Помірний$^z$ | 15 (43) | 15 (50) | 9 (8,7) | 3 (19) | | | | | |
| | Високий$^z$ | 4 (11) | 2 (7) | 45 (43,7) | 6 (37,5) | | | | | |
| | Дуже високий$^z$ | 6 (17) | 10 (33) | 46 (44,7) | 6 (37,5) | | | | | |
| ІХС (усі форми), n (%) | | 13 (37) | 19 (63) | 79 (77) | 10 (63) | 18,358 | 0,316 | $p_{1-3}$ = = 0,001 | $\chi^2$=15,721 $V_C$=0,292 p<0,001 | $\chi^2$=12,433 $V_C$=0,260 p<0,001 |
| ІХС (усі форми) без АГ (ГХ), n (%) | | 3 (9) | 5 (17) | 3 (3) | 1 (6) | 7,508 | 0,202 | 0,057 | $\chi^2$=0,298 $V_C$=0,040 p=0,585 | $\chi^2$=4,999 $V_C$=0,165 p=0,034** |
| Констеляція АГ (ГХ) + ІХС (усі форми), n (%) | | 10 (29) | 14 (47) | 76 (74) | 9 (56) | 24,683 | 0,366 | $p_{1-3}$< <0,001 | $\chi^2$=16,835 $V_C$=0,302 p<0,001 | $\chi^2$=20,506 $V_C$=0,334 p<0,001 |
| МФ (у цілому), n (%) | | 19 (54) | 10 (33) | 19 (18) | 4 (25) | 17,050 | 0,304 | $p_{1-3}$= =0,003 | $\chi^2$=14,439 $V_C$=0,280 p<0,001 | $\chi^2$=11,116 $V_C$=0,246 p=0,001 |

*Продовження табл. А.4*

| Показники | | Ремоделювання ЛШ | | | | | | | НГ проти інших типів | КГ проти інших типів |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | НГ n=35 | КР n=30 | КГ n=103 | ЕГ n=16 | $\chi^2$ | $V_C$ | p | | |
| МФ без АГ (ГХ), n (%) | | 16 (46) | 7 (23) | 6 (6) | 2 (12) | 30,867 | 0,410 | $p_{1-3}$= =0,015 | $\chi^2$=14,439 $V_C$=0,280 p<0,001 | $\chi^2$=11,116 $V_C$=0,246 p=0,001 |
| Констеляція АГ (ГХ) + МФ, n (%) | | 3 (9) | 3 (10) | 13 (13) | 2 (12) | 0,508 | 0,052 | 0,918 | $\chi^2$=0,345 $V_C$=0,043 p=0,557 | $\chi^2$=0,338 $V_C$=0,043 p=0,561 |
| Субклінічна ФП, n (%) | | 13 (37) | 4 (13) | 11 (11) | 2 (12) | 13,889 | 0,275 | $p_{1-3}$= =0,024 | $\chi^2$=13,754 $V_C$=0,273 p<0,001 | $\chi^2$=5,425 $V_C$=0,172 p=0,020 |
| Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, n (%) | $0^z$ | 16 (45,7) | 6 (20) | 5 (5) | 4 (25) | 39,059 | 0,326 | <0,001 | $\chi^2$=26,443 $V_C$=0,379 p<0,001 | $\chi^2$=27,939 $V_C$=0,390 p<0,001 |
| | $1^z$ | 10 (28,6) | 15 (50) | 35 (34) | 4 (25) | | | | | |
| | $\geq 2^z$ | 9 (25,7) | 9 (30) | 63 (61) | 8 (50) | | | | | |
| Ступінь збільшення ЛП (ПЗР), n (%) | Норма$^z$ | 24 (68,6) | 7 (23) | 27 (26) | 5 (31) | 31,734 | 0,240 | <0,001* | $\chi^2$=24,064 $V_C$=0,362 p<0,001 | $\chi^2$=12,375 $V_C$=0,259 p=0,006 |
| | $I^z$ | 8 (22,9) | 17 (57) | 35 (34) | 5 (31) | | | | | |
| | II | 3 (8,5) | 5 (17) | 26 (25) | 4 (25) | | | | | |
| | III | 0 | 1 (3) | 15 (15) | 2 (13) | | | | | |

*Продовження табл. А.4*

| Показники | | Ремоделювання ЛШ | | | | | | | НГ проти інших типів | КГ проти інших типів |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | НГ n=35 | КР n=30 | КГ n=103 | ЕГ n=16 | $\chi^2$ | $V_C$ | p | | |
| Ступінь збільшення ПЗР ЛП/ППТ, n (%) | Норма[z] | 34 (97) | 29 (97) | 76 (74) | 12 (75) | 18,727 | 0,226 | 0,005 | $\chi^2$=6,689 $V_C$=0,191 p=0,035 | $\chi^2$=11,770 $V_C$=0,253 p=0,003 |
| | I[z] | 1 (3) | 0 | 26 (25) | 4 (25) | | | | | |
| | II | 0 | 1 (3) | 1 (1) | 0 | | | | | |

Примітки:

1. * – результат нестійкий;
2. ** – статистична значущість ТКФ;
3. [z] – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики);
4. $p_{1-3}$ – статистична значущість відмінності між групами з НГ та КГ ЛШ;
5. $p_{2-3}$ – статистична значущість відмінності між групами з КР та КГ ЛШ.

*Таблиця А.5*

**Демографічні та клінічні показники у пацієнтів з ФП та контрольних осіб**

| Показники | | Пацієнти з ФП (n=112) | Група контролю (n=78) | p |
|---|---|---|---|---|
| Вік, роки | | 52 (43-58) | 53 (45-58) | 0,764 |
| Чоловіки, n (%) | | 86 (76,8) | 60 (77) | 1,000 |
| Жінки, n (%) | | 26 (23,2) | 18 (23) | |
| ІМТ, кг/м$^2$ | | 28,0 (25,4-31,1) | 26,3 (23,3-28,7) | <0,001 |
| Ступінь збільшення ІМТ, n (%) | Норма$^z$ | 33 (42) | 25 (22) | 0,022* |
| | НМТ | 32 (41) | 51 (46) | |
| | ОІ | 10 (13) | 25 (22) | |
| | ОІІ | 3 (4) | 8 (7) | |
| | ОІІІ | 0 | 3 (3) | |
| Паління на момент дослідження, n (%) | | 13 (11,6) | 24 (30,8) | 0,001 |
| АГ, n (%) | | 77 (68,8) | 24 (30,8) | <0,001 |
| Тривалість анамнезу АГ, років | | 5 (3-10) n=77 | 7 (4-14) n=24 | 0,478 |
| САТ, мм рт. ст. | | 130 (120-140) | 126 (113-137) | 0,384 |
| ДАТ, мм рт. ст. | | 80 (70-90) | 80 (70-86) | 0,396 |

*Продовж. табл. А.5*

| Показники | Пацієнти з ФП (n=112) | Група контролю (n=78) | p |
|---|---|---|---|
| ЗХС, ммоль/л | 5,6 (4,6-6,1) | 5,9 (5,0-6,9) | 0,016 |
| ТГ, ммоль/л, Me ($Q_{25}$-$Q_{75}$) | 1,4 (1,0-1,84) n=91 | 1,2 (0,9-1,5) | 0,002 |
| ЛПВГ, моль/л, | 1,4 (1,3-1,5) n=75 | 1,1 (1,0-1,2) n=77 | <0,001 |
| Дисліпідемія, n (%) | 86 (76,8) | 58 (74,4) | 0,701 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,3 (4,9-5,7) n=111 | 4,8 (3,9-5,6) n=77 | <0,001 |
| Глюкоза натще ≥6,1 ммоль/л, n (%) | 15**/111 (13) | 4/77 (5) | 0,063 |
| Глюкоза натще ≥6,1 ммоль/л***, n (%) | 11/106 (10) | 4/77 (5) | 0,207 |

Примітки:

1. $^{z}$ – статистична значущість відмінності у z-тесті;
2. * – результат нестійкий;
3. ** – у т.ч. 5 пацієнтів з ЦД;
4. *** – без урахування пацієнтів з ЦД.

*Таблиця А.6*

**Частота виявлення варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) за різних клінічних форм ФП**

| Показники | Пароксизмальна форма ФП n=43 | Персистентна форма ФП n=49 | Постійна форма ФП n=20 | p |
|---|---|---|---|---|
| Гомозиготи за референтним алелем (TT), n (%) | 14 (33) | 8 (16) | 7 (35) | 0,161 |
| Гетерозиготи (CT), n (%) | 22 (51) | 24 (49) | 9 (45) | |
| Гомозиготи за мінорним алелем (CC), n (%) | 7 (16) | 17 (35) | 4 (20) | |
| Референтний алель (T), n/N (%) | 50/86 (58) | 40/98 (41) | 23/40 (57,5) | 0,039 |
| Мінорний алель (C), n/N (%) | 36/86 (42) | 58/98 (59) | 17/40 (42,5) | |

Примітка. N – загальна кількість алелей.

*Таблиця А.7*

**Частота виявлення варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) серед чоловіків та жінок (пацієнти з ФП та особи групи контролю)**

| Показники | Пацієнти з ФП n=112 | | Група контролю n=78 | |
|---|---|---|---|---|
| | Чоловіки n=86 | Жінки n=26 | Чоловіки n=60 | Жінки n=18 |
| Гомозиготи за референтним алелем (ТТ), n (%), [95% ДІ] | 24 (28) [19-38] | 5 (19) [6-37] | 15 (25) [15-37] | 7 (39) [17-64] |
| Гетерозиготи (СТ), n (%), [95% ДІ] | 37 (43) [33-54] | 18 (69) [50-88] | 27 (45) [33-58] | 5 (28)* [9-52] |
| Гомозиготи за мінорним алелем (СС), n (%), [95% ДІ] | 25 (29) [20-39] | 3 (12) [2-27] | 18 (30) [19-42] | 6 (33) [13-58] |
| p | 0,054** | | 0,368 | |
| Референтний алель (Т), n/N (%),[95% ДІ] | 85/172 (49,4) [42,0-56,9] | 28/52 (54) [40-67] | 57/120 (47,5) [38,6-56,5] | 19/36 (53) [36-69] |
| Мінорний алель (С), n/N (%),[95% ДІ] | 87/172 (50,6) [43,1-58,0] | 24/52 (46) [33-60] | 63/120 (52,5) [43,5-61,4] | 17/36 (47) [31-64] |
| p | 0,688 | | 0,704 | |

Примітки:

1. * – статистично значуща різниця частоти виявлення гетерозигот у порівнянні з групою жінок з ФП (z-тест) ; $\chi^2$=7,474, p=0,024 (результат нестійкий); найменше значення AIC для наддомінантної моделі успадкування (частота виявлення (ТТ +СС) серед жінок групи контролю і ФП: 72% проти 31%; частота виявлення СТ серед жінок групи контролю та ФП: 28% проти 69%; ВШ 5,85 (95% ДІ 1,64-23,90), p=0,02);
2. ** – найменше значення AIC для наддомінантної моделі успадкування (частота виявлення (ТТ +СС) серед чоловіків і жінок групи ФП: 57% проти 31%; частота виявлення СТ серед чоловіків і жінок групи ФП: 43% проти 69%; ВШ 2,98 (95% ДІ 1,20-7,96), p=0,02).

*Таблиця А.8*

**Поліморфізм rs10465885, окремі демографічні, клінічні та ехокардіографічні показники у зіставних групах (контроль проти ФП)**

| Показники | | PSM-група контролю n=60 | PSM-група ФП n=60 | p |
|---|---|---|---|---|
| Вік, років | | 55 (42-60) | 51 (40-59) | 0,326 |
| Чоловіки, n (%) | | 49 (82) | 50 (83) | 0,810 |
| ІМТ, кг/м$^2$ | | 26,3 (23,4-28,8) | 27,3 (24,5-29,9) | 0,162 |
| АГ, n (%) | | 24 (40) | 26 (43) | 0,711 |
| Тривалість анамнезу АГ, років | | 7 (4-14) n=24 | 5 (3-10) n=26 | 0,623 |
| Глюкоза натще ≥6,1 ммоль/л, n (%) | | 4 (7) | 7 (12) | 0,343 |
| Генотип rs10465885, n (%), [95% ДІ] | TT | 18 (30) [19-42] | 13 (22) [12-33] | 0,477 |
| | CT | 25 (42) [29-55] | 31 (52) [39-64] | |
| | CC | 17 (28) [18-41] | 16 (27) [16-39] | |
| Зріст, м | | 1,78 (1,70-1,83) n=30 | 1,76 (1,70-1,83) n=30 | 0,763 |
| Зріст$^{2,7}$, м$^{2,7}$ | | 4,74 (4,19-5,11) n=30 | 4,60 (4,19-5,11) n=30 | 0,764 |
| ППТ, м$^2$ | | 1,98 (1,91-2,12) n=30 | 2,05 (1,87-2,18) n=30 | 0,623 |
| Висхідна аорта (діаметр), см | | 3,4 (3,2-3,8) n=28 | 3,3 (3,1-3,7) n=19 | 0,306 |
| ЛП (ПЗР), см | | 3,7 (3,4-3,9) n=30 | 4,0 (3,7-4,5) n=30 | 0,004 |
| ПШ, см | | 2,5 (2,3-2,9) n=26 | 2,7 (2,5-3,0) n=19 | 0,278 |
| КДР ЛШ, см | | 5,0 (4,7-5,3) n=30 | 5,0 (4,6-5,4) n=30 | 0,971 |

*Продовження табл. А.8*

| Показники | PSM-група контролю n=60 | PSM-група ФП n=60 | p |
|---|---|---|---|
| КСР ЛШ, см | 3,3 (3,1-3,6) n=30 | 3,4 (3,2-3,6) n=30 | 0,398 |
| КДО ЛШ, $см^3$ | 116,3 (103,4-129,4) n=30 | 120,5 (101,0-143,0) n=30 | 0,504 |
| $КДО_i$ ЛШ, $см^3/м^2$ | 56,8 (52,5-64,6) n=30 | 62,1 (51,9-67,6) n=30 | 0,335 |
| КСО ЛШ, $см^3/м^2$ | 43,7 (36,4-51,9) n=30 | 48,3 (39,4-55,6) n=30 | 0,242 |
| $КСО_i$ ЛШ, $см^3/м^2$ | 21,9 (18,7-25,6) n=30 | 23,4 (20,5-28,1) n=30 | 0,208 |
| ФВ ЛШ, % | 61,4 (58,4-64,6) n=30 | 60,1 (57,9-62,8) n=30 | 0,279 |
| ТМШПд, см | 1,07 (0,96-1,27) n=30 | 1,11 (0,99-1,32) n=30 | 0,390 |
| ТЗСЛШд, см | 1,02 (0,90-1,14) n=30 | 1,11 (0,94-1,21) n=30 | 0,273 |
| ССФУ ЛШ, % | 15,8 (13,8-17,5) n=30 | 14,1 (13,2-15,4) n=30 | 0,027 |
| ВТСЛШ, у.о. | 0,40 (0,35-0,46) n=30 | 0,45 (0,38-0,47) n=30 | 0,203 |
| ММ ЛШ, г | 206,6 (153,0-245,6) n=30 | 204,0 (170,0-270,5) n=30 | 0,513 |
| ММ ЛШ/ППТ, $г/м^2$ | 98,2 (80,3-123,6) n=30 | 108,6 (86,9-132,0) n=30 | 0,382 |
| ММ ЛШ/зріст, г/м | 111,3 (91,5-144,5) n=30 | 121,4 (94,3-150,3) n=30 | 0,458 |
| ММ ЛШ/$зріст^{2,7}$, $г/м^{2,7}$ | 41,1 (34,0-55,5) n=30 | 45,7 (35,5-57,4) n=30 | 0,406 |

*Таблиця А.9*

**Демографічні й клінічні показники та ОНП rs10465885 у групах ФП та контролю в оригінальному дослідженні та дослідженні S. Carballo et al. [43]**

| Показники | | ФП (оригінальне дослідження) n=112 | ФП* (дослідження S. Carballo et al. [43]) n=92 | $p_1$ | Група контролю (оригінальне дослідження) n=112 | Група контролю** (дослідження S. Carballo et al. [43]) n=89 | $p_2$ | $p_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Вік, років | M±СВ | 50,2±10,43 | 64,1±8,87 | <0,001 | 51±11,1 | 61,8±7,81 | <0,001 | НЗ*** |
| | [95% ДІ]# | [48,3-52,1] | [62,3-65,9] | | [48,5-53,5] | [60,2-63,4] | | |
| Чоловіки | n (%) | 86 (76,8) | 78 (84,8) | 0,210 | 60 (77,9) | 66 (74,2) | 0,816 | НЗ*** |
| | [95% ДІ]## | [69,0-84,6] | [76,8-92,8] | | [67,7-86,3] | [65,1-83,3] | | |
| Паління | n (%) | 13 (11,6) | 52 (56,5) | <0,001 | 24 (30,8) | 59 (66,3) | <0,001 | 0,232 |
| | [95% ДІ]## | [5,7-17,5] | [46,3-67,0] | | [20,6-41,1] | [54,5-76,1] | | |
| ЦД | n (%) | 5 (4,5) | 3 (3,3) | 0,939 | 0 | 9 (10,1) | 0,011 | 0,120 |
| | [95% ДІ]## | [0,7-8,3] | [0,6-7,9] | | [0-2,5] | [4,7-17,3] | | |
| Дисліпід-емія | n (%) | 86 (76,8) | 24 (26,1) | <0,001 | 58 (77,4) | 15 (17,0) | <0,001 | 0,184 |
| | [95% ДІ]## | [69,0-84,9] | [17,1-35,1] | | [64,7-84,1] | [9,2-24,8] | | |
| АГ | n (%) | 77 (68,8) | 28 (30,4) | <0,001 | 24 (30,8) | 38 (42,7) | 0,153 | НЗ*** |
| | [95% ДІ]## | [60,2-77,4] | [21,0-39,8] | | [20,6-41,1] | [32,4-53,0] | | |
| ІМТ, кг/м$^2$ | M±СВ | 28,7±5,04 | 27,2±5,70 | 0,043 | 26,5±4,30 | 27,5±4,48 | 0,128 | НЗ*** |
| | [95% ДІ]## | [27,8-29,6] | [26,0-28,3] | | [25,6-27,5] | [26,6-28,5] | | |

*Продовження табл. А.9*

| Показники | | ФП (оригінальне дослідження) n=112 | ФП* (дослідження S. Carballo et al. [43]) n=92 | $p_1$ | Група контролю (оригінальне дослідження) n=112 | Група контролю** (дослідження S. Carballo et al. [43]) n=89 | $p_2$ | $p_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Генотип TT (AA) | n (%) | 29 (25,9) | 18 (19,6) | 0,556 | 22 (28,2) | 24 (27,0) | 0,691 | 0,511 |
| | [95% ДІ] ## | [14,7-30,9] | [11,5-27,7] | | [18,2-38,2] | [17,8-36,2] | | |
| Генотип TC (AG) | n (%) | 55 (49,1) | 48 (52,2) | | 32 (41,0) | 42 (47,2) | | |
| | [95% ДІ] ## | [40,0-58,4] | [42,0-62,4] | | [31,1-51,9] | [36,8-57,6] | | |
| Генотип CC (GG) | n (%) | 28 (25,0) | 26 (28,3) | | 24 (30,8) | 23 (25,8) | | |
| | [95% ДІ] ## | [17,0-33,0] | [19,1-37,5] | | [20,6-41,1] | [16,7-34,9] | | |
| Алель T (A) | n/N (%) | 113/22 (50,5) | 84/184 (45,7) | 0,388 | 76/156 (48,7) | 90/178 (50,6) | 0,822 | 0,407 |
| | [95% ДІ] ## | [43,9-57,0] | [38,5-52,9] | | [40,9-56,5] | [40,2-61,0] | | |
| Алель C (G) | n (%) | 111/22 (49,5) | 100/184 (54,3) | | 80/156 (51,3) | 88/178 (49,4) | | |
| | [95% ДІ] ## | [43,0-56,1] | [47,1-61,5] | | [43,5-59,1] | [39,0-59,8] | | |

Примітки:

1. * – ФП, не асоційована зі структурними змінами міокарда («неструктурна» ФП), у пацієнтів, відібраних для виконання РЧА (ІЛВ). Критерії включення: вік >18 років; документована пароксизмальна чи персистентна ФП (упродовж <2 років) з/без типового ТП (за даними ЕКГ або ХМ ЕКГ); неефективність, принаймні, одного ААП класу I чи III; запланована РЧА з обґрунтованою клінічною доцільністю. Критерії

виключення: зворотна ФП; клінічно виражена СН; збільшення ЛП (>20 см$^2$ у 4-камерній позиції); зниження ФВ ЛШ; будь-яке ураження клапанів серця; дані про абляцію з приводу ФП чи ТП в анамнезі;

2. ** – Контрольні особи відібрані з тієї самої популяції, що і пацієнти з ФП, спостерігались в межах тієї самої клініки (Geneva University Hospital), із запланованою КАГ з приводу симптоматики, підозрілої щодо ІХС, або інших станів, що вимагали проведення цього обстеження. Критерій включення: вік >18 років. Критерії виключення: дані про ФП в анамнезі; документована ФП; будь-яке ССЗ, у т.ч. ІХС або значуще ураження вінцевого русла за даними КАГ; будь-яке ураження клапанів серця;

3. *** – процедура підбору зіставних груп;

4. # – межі 95% ДІ для М;

5. ## – межі 95% ДІ для відносної частоти виявлення (%);

6. $p_1$ – статистична значущість відмінності між групами ФП в оригінальному дослідженні і дослідженні S. Carballo et al. [43];

7. $p_2$ – статистична значущість відмінності між групами контролю в оригінальному дослідженні і дослідженні S. Carballo et al. [43];

8. $p_3$ – статистична значущість відмінності між групами ФП і контролю у дослідженні S. Carballo et al. [43];

9. НЗ – різниця статистично незначуща.

*Таблиця А.10*

**Частота виявлення варіантів rs10465885 (генотипи й алелі) в популяціях оригінального дослідження, дослідження I. Christophersenet al. [38], а також у контрольних групах європеоїдів**

| Показники | | Пацієнти з ФП (оригінальне дослідження) n=112 | Група контролю (оригінальне дослідження) n=78 | Популяція європеоїдів (1000 Genome Project) n=503* | Субпопуляція CEU (1000 Genome Project) n=99* | Субпопуляція TSI (1000 Genome Project) n=107* | Субпопуляція FIN (1000 Genome Project) n=99* | Субпопуляція GBR (1000 Genome Project) n=91* | Субпопуляція IBS (1000 Genome Project) n=107* | I. Christophersen et al.** [38] Пацієнти з ФП n=332 | I. Christophersen et al.** [38] Група контролю n=502 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гомозиготи за референтним алелем (ТТ) | n (%) | 29 (25,9) | 22 (28,2) | 125 (24,85) | 25 (25,3) | 19 (17,7) | 35 (35,4) | 20 (22,0) | 26 (24,3) | 104 (31,3) | 126 (25,1) |
| | % (95% ДІ) | 25,9 [17,8-34,0] | 28,2 [18,2-38,2] | 24,85 [21,07-28,63] | 25,3 [16,7-33,9] | 17,7 [10,5-24,9] | 35,4 [26,0-44,8] | 22,0 [13,5-30,5] | 24,3 [16,2-32,4] | 31,3 [26,3-36,3] | 25,1 [21,3-28,9] |
| Гетерозиготи (СТ), n (%) | n (%) | 55 (49,1) | 32 (41,0) | 251 (49,9) | 42 (42,4) | 57 (53,3) | 44 (44,4) | 48 (52,7) | 60 (56,1) | 165 (49,7) | 247 (49,2) |
| | % (95% ДІ) | 49,1 [40,0-58,4] | 41,0 [30,1-51,9] | 49,9 [45,5-54,3] | 42,4 [32,7-52,1] | 53,1 [43,9-62,8] | 44,4 [34,6-54,2] | 52,7 [42,4-63,0] | 56,1 [46,7-65,5] | 49,7 [44,3-55,1] | 49,2 [44,8-53,6] |

*Продовження табл. А.10*

| Показники | | Паці-єнти з ФП (оригі-нальне дослід-ження) n=112 | Група контролю (оригі-нальне дослід-ження) n=78 | Попу-ляція євро-пеоїдів (1000 Genome Project) n=503* | Суб-попу-ляція CEU (1000 Genome Project) n=99* | Суб-популя-ція TSI (1000 Genome Project) n=107* | Суб-популя-ція FIN (1000 Genome Project) n=99* | Суб-популя-ція GBR (1000 Genome Project) n=91* | Суб-популяція IBS (1000 Genome Project) n=107* | I. Christo-phersen et al.** [38] Пацієнти з ФП n=332 | I. Christo-phersen et al.** [38] Група контролю n=502 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гомози-готи за мінорним алелем (CC), n (%) | n (%) | 28 (25,0) | 24 (30,8) | 127 (25,25) | 32 (32,3) | 31 (29,0) | 20 (20,2) | 23 (25,3) | 21 (19,6) | 63 (19,0) | 129 (25,7) |
| | % (95% ДІ) | 25,0 [17,0-33,0] | 30,8 [20,6-41,1] | 25,25 [21,45-29,05] | 32,3 [23,1-41,5] | 29,0 [20,4-37,6] | 20,2 [12,3-28,1] | 25,3 [16,4-34,2] | 19,6 [12,1-27,1] | 19,0 [14,8-23,2] | 25,7 [21,9-29,5] |
| Рефе-рентний алель (T), n (%) | n/N (%) | 113/224 (50,5) | 76/156 (48,7) | 501/ 1006 (49,8) | 92/198 (46,5) | 95/214 (44,4) | 114/198 (57,6) | 88/182 (48,4) | 112/214 (52,3) | 373/664 (56,2) | 499/1004 (49,7) |
| | % (95% ДІ) | 50,5 [43,9-57,0] | 48,7 [40,9-56,5] | 49,8 [46,7-52,9] | 46,5 [39,6-53,5] | 44,4 [37,7-51,1] | 57,6 [50,7-64,5] | 48,4 [41,1-55,7] | 52,3 [45,6-59,0] | 56,2 [52,4-60,0] | 49,7 [46,6-52,8] |

*Продовження табл. А.10*

| Показники | | Пацієнти з ФП (оригінальне дослідження) n=112 | Група контролю (оригінальне дослідження) n=78 | Популяція європеоїдів (1000 Genome Project) n=503* | Суб-популяція CEU (1000 Genome Project) n=99* | Суб-популяція TSI (1000 Genome Project) n=107* | Суб-популяція FIN (1000 Genome Project) n=99* | Суб-популяція GBR (1000 Genome Project) n=91* | Суб-популяція IBS (1000 Genome Project) n=107* | I. Christophersen et al.** [38] Пацієнти з ФП n=332 | I. Christophersen et al.** [38] Група контролю n=502 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| «Мінорний» алель (C), n (%) | n/N (%) | 111/224 (49,5) | 80/156 (51,3) | 505/ 1006 (50,2) | 106/198 (53,5) | 119/214 (55,6) | 84/198 (42,4) | 94/182 (51,6) | 102/214 (47,7) | 291/664 (43,8) | 505/1004 (50,3) |
| | % (95% ДІ) | 49,5 [43,0-56,1] | 51,3 [43,5-59,1] | 50,2 [47,1-53,3] | 53,5 [46,5-60,4] | 55,6 [48,9-62,3] | 42,4 [35,5-49,3] | 51,6 [44,3-58,9] | 47,7 [41,0-54,4] | 43,8 [40,0-47,6] | 50,3 [47,2-53,4] |

Примітки:

1. * – доступно за посиланням: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=5960621;
2. ** – «референтний» алель – A, «мінорний» – G;
3. N – загальна кількість алелей; CEU – резиденти штата Юта (США), що мають північно- чи східноєвропейське походження; TSI – тосканці (Італія); FIN – фіни (Фінляндія); GBR – британці (Англія і Шотландія); IBS – іберійці (Іспанія).

*Таблиця А.11*

**Демографічні, клінічні характеристики і частота виявлення алелів rs10465885 у пацієнтів з ФП в оригінальному дослідженні, а також дослідженнях R. Wirka et al. [36] і I. Christophersen et al. [38]**

| Показники | | Оригінальне дослідження* | | CCAF** [36, 189] | | ARIC*** [36, 185] | | MGH# [36] | | I. Christophersen et al.##[38] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Усі пацієнти з ФП n=112 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=106 (94,6%)### | Усі пацієнти з ФП n=596 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=384 (64,4%)### | Усі пацієнти з ФП n=119 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=45 (37,8%)### | Усі пацієнти з ФП n=375 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=335 (89,3%)### | Усі пацієнти з ФП (дебют у віці до 50 років) n=342 |
| Чоловіки, n (%) | n (%) | 86 (76,8) | 80 (75,5) | 450 (75,5) | 306 (79,7) | 64 (53,8) | 26 (57,8) | 304 (81,1) | 276 (82,3) | 280 (81,9) |
| | % [95% ДІ] | 76,8 [69,0-84,6] | 75,5 [73,7-88,6] | 75,5 [72,1-79,0] | 79,7 [75,7-83,7] | 53,8 [44,8-62,7] | 57,8 [43,4-72,2] | 81,1 [77,1-85,0] | 82,3 [74,2-90,6] | 81,9 [69,5-94,3] |
| Жінки, n (%) | n (%) | 26 (23,2) | 26 (24,5) | 146 (24,5) | 78 (20,3) | 55 (46,2) | 19 (42,2) | 71 (18,9) | 59 (17,7) | 62 (18,1) |
| | % [95% ДІ] | 23,2 [23,5-40,8] | 24,5 [16,3-32,7] | 24,5 [21,0-28,0] | 20,3 [16,3-24,3] | 46,2 [37,3-55,2] | 42,2 [21,6-49,5] | 18,9 [13,0-24,9] | 17,7 [7,3-27,9] | 18,1 [3,6-32,6] |
| Вік, роки | M±СВ | 50,2±10,43 | 49,5±10,24 | 59,1±10,7 | НД | 52,9±5,4 | НД | 53,4±10,6 | НД | НД |
| | M [95% ДІ] | 50,2 [48,3-52,1] | 49,5 [47,8-51,5] | 59,1 [58,2-60,0] | НД | 52,9 [51,9-53,9] | НД | 53,4 [52,3-54,5] | НД | НД |
| Вік, роки (діапазон) | | 25-65 | 25-65 | 20-84† | НД | 45-64 n=146†† | НД | 21-77 | НД | НД |

*Продовження табл. А.11*

| Показники | | Оригінальне дослідження* | | CCAF** [36, 189] | | ARIC*** [36, 185] | | MGH# [36] | | I. Christopher-sen et al.##[38] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Усі пацієнти з ФП n=112 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=106 (94,6%)### | Усі пацієнти з ФП n=596 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=384 (64,4%)### | Усі пацієнти з ФП n=119 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=45 (37,8%)### | Усі пацієнти з ФП n=375 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=335 (89,3%)### | Усі пацієнти з ФП (дебют у віці до 50 років) n=342 |
| Вік маніфестації ФП, роки | M±CB | 46,5±10,22 | 46,0±9,70 | НД | 47,3±9,9 | 60,5±3,5 n=146†† | 56,7±2,7 | 46,1±11,7 | 44,3±10,1 | 34±9 |
| | M [95% ДІ] | 46,5 [44,6-48,4] | 46,0 [44,2-47,9] | НД | 47,3 [46,3-48,3] | 60,5 [59,9-61,1] | 56,7 [55,9-57,5] | 46,1 [44,9-47,2] | 44,3 [43,2-45,4] | 34 [33-35] |
| Вік маніфестації ФП, роки (діапазон) | | 23-65 | 23-59 | НД | НД | 48-65† | НД | 13-65 | НД | НД |
| ІМТ, кг/м$^2$ | M±CB | 28,7±5,04 | 28,6±5,11 | НД | НД | 28,2±5,7 n=146†† | НД | 27,8±5,0 | НД | 26,5±4,4 |
| | M [95% ДІ] | 28,7 [27,8-29,6] | 28,6 [27,6-29,6] | НД | НД | 28,2 [27,3-29,1] | НД | 27,8 [27,3-28,3] | НД | 26,5 [26,0-27,0] |

*Продовження табл. А.11*

| Показники | | Оригінальне дослідження* | | CCAF** [36, 189] | | ARIC*** [36, 185] | | MGH# [36] | | I. Christopher-sen et al.##[38] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Усі пацієнти з ФП n=112 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=106 (94,6%)### | Усі пацієнти з ФП n=596 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=384 (64,4%)### | Усі пацієнти з ФП n=119 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=45 (37,8%)### | Усі пацієнти з ФП n=375 | Пацієнти з дебютом ФП у віці ≤60 років n=335 (89,3%)### | Усі пацієнти з ФП (дебют у віці до 50 років) n=342 |
| АГ, n (%) | n (%) | 77 (68,8) | 71 (67,0) | 269 (54,2)† | НД | 67 (45,9)†† | НД | 85 (22,6) | НД | - |
| | % [95% ДІ] | 68,8 [60,2-77,4] | 67,0 [58,1-76,0] | 54,2 [49,8-58,6] | НД | 45,9 [37,8-54,0] | НД | 22,6 [18,4-26,9] | НД | - |
| ЦД, n (%) | n (%) | 5 (4,5) | 5 (4,7) | НД | НД | 12 (8,2)†† | НД | 12 (3,2) | НД | - |
| | % [95% ДІ] | 4,5 [0,7-8,3] | 4,7 [0,7-8,7] | НД | НД | 8,2 [6,7-17,3] | НД | 3,2 [1,4-5,0] | НД | - |
| Рефе-рент-ний алель‡ | % [95% ДІ] | 50,5 [44,0-57,1] | 50,9 [44,2-57,6] | 49,6 [46,8-52,4] | 48,2 [44,7-51,7] | 53,5 [47,2-59,8] | 47,7 [37,4-58,0] | 52,2 [44,2-51,4] | 51,8 [48,0-55,6] | 56,2 [52,4-60,0] |
| Мі-норний алель‡ | % [95% ДІ] | 49,5 [43,0-56,1] | 49,1 [42,4-55,8] | 50,4 [47,6-53,2] | 51,8 [48,3-55,3] | 46,5 [40,2-52,8] | 52,3 [42,0-62,6] | 47,8 [42,7-52,9] | 48,2 [44,4-52,0] | 43,8 [40,1-47,6] |

Примітки:

1. * − Критерії включення та виключення– див. розділ «Матеріал і методи»;
2. ** − Cleveland Clinic Lone Atrial Fibrillation GeneBank. Критерії включення в когорту «ізольованої» ФП: вік >18 років; дані щодо ФП в анамнезі; відсутність значущої ІХС (стеноз коронарних артерій ≤50% на КАГ, нормальні результати стрес-тесту чи відсутність ймовірної ІХС за клінічними критеріями; проведення стрес-тесту чи КАГ було необхідним для включення чоловіків віком>50 років чи жінок >55 років); збережена ФВ ЛШ (≥50%). Критерії невключення: значуще ураження клапанів (мітральна регургітація >2+, трикуспідальна регургітація >2+, аортальна недостатність >2+, недостатність клапана легеневої артерії >2+; чи трикуспідальний, аортальний чи стеноз вустя легеневого стовбура будь-якого ступеня); ІХС (стеноз коронарних артерій >50%; перенесений ІМ; транскутанне коронарне втручання чи КШ в анамнезі); вказівки в анамнезі чи наявність в даний момент природженої вади серця (за виключенням ізольованого відкритого овального отвору); вказівка в анамнезі чи наявність в даний момент структурної патології серця;
3. *** − Atherosclerosis Risk in Communities study. Випадки раннього дебюту ФП відбирались проспективно з когорти ARIC. Критерії включення: вік до 66 років; наявність ФП, документовану за допомогою ЕКГ чи за даними витягу зі стаціонарної медичної карти, чи на основі свідоцтва про смерть; відсутність клінічних даних щодо структурної хвороби серця;
4. # − The Massachusetts General Hospital Atrial Fibrillation Study. Проспективний набір пацієнтів з раннім дебютом ФП. Критерії включення: дебют ФП у віці до 66 років; ФП документована за ЕКГ. Критерії невключення: структурна хвороба серця; гіпертиреоз; ІМ; СН;

5. ## – Критерії включення: дебют «ізольованої» ФП у віці до 50 років. «Ізольовану» ФП визначали як ФП за відсутності клінічних чи ехокардіографічних ознак ССЗ, АГ, метаболічних чи легеневих захворювань. Структурна патологія серця виключалась за допомогою ехокардіографії;

6. ### – Частота виявлення пацієнтів з дебютом ФП у віці ≤60 років по відношенню до загальної кількості пацієнтів;

7. † – когорта CCAF з 496 пацієнтів з ФП [189];

8. †† – когорта ARIC з 146 пацієнтів з ФП [185];

9. ‡ – референтний алель: T в оригінальному дослідженні; A – в [36, 38]; «мінорний алель»: C в оригінальному дослідженні; G – в [36, 38];

10. НД – немає даних.

Додаток Б

**Допоміжні таблиці до розділу 4**

*Таблиця Б.1*

**Клінічні характеристики обстежених пацієнтів за різних генотипів rs10465885**

| Показники | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Вік, роки | | 56 (46-60) | 54 (46-58) | 49 (40-56) | 0,121 |
| Вік (діапазони), n (%) | ≤30 років | 3 (10,3) | 3 (5) | 1 (3,5) | 0,091 |
| | 31-40 років | 4 (14,0) | 6 (11) | 8 (28,6) | |
| | 41-50 років | 3 (10,3) | 12 (22) | 7 (25,0) | |
| | 51-60 років | 12 (41,4) | 30 (55) | 8 (28,6) | |
| | ≥61 років | 7 (24,0) | 4 (7) | 4 (14,3) | |
| Стать, n (%) | Чоловіки | 24 (83) | 37 (67) | 25 (89) | 0,054* |
| | Жінки | 5 (17) | 18 (33) | 3 (11) | |
| Зріст, м | | 1,78 (1,73-1,82) | 1,75 (1,68-1,80) | 1,79 (1,75-1,84) | 0,042 |
| Маса тіла, кг | | 90 (82-96) | 85 (78-95) | 92 (81-96) | 0,319 |
| ІМТ, кг/м$^2$ | | 28,7 (25,2-32,5) | 28,0 (25,7-30,9) | 27,3 (25,5-29,9) | 0,766 |
| АГ (ГХ), n (%) | | 19 (66) | 38 (69) | 20 (71) | 0,888 |
| ІХС, n (%) | | 17 (59) | 36 (66) | 14 (50) | 0,393 |
| МФ, n (%) | | 11 (38) | 16 (29) | 13 (46) | 0,285 |

*Продовження табл. Б.1*

| Показники | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| МКМП, n (%) | | 1 (3) | 3 (5) | 1 (4) | 0,883 |
| Глобальний ССР, n (%) | Низький | 5 (17) | 5 (9) | 4 (14) | 0,067 |
| | Помірний | 4 (14) | 14 (26) | 11 (39) | |
| | Високий | 5 (17) | 19 (34) | 8 (29) | |
| | Дуже високий | 15 (52) | 17 (31) | 5 (18) | |
| СН, n (%) | | 22 (76) | 51 (93) | 15 (54) | <0,001** |
| Стадія СН, n (%) | I | 17 (77) | 41 (80) | 10 (67) | 0,537 |
| | IIA | 5 (13) | 10 (20) | 5 (23) | |
| ФК СН, n (%) | I | 8 (44) | 22 (49) | 5 (36) | 0,286 |
| | II | 10 (56) | 23 (51) | 8 (57) | |
| | III | 0 | 0 | 1 (7) | |
| Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%) | | 4 (14) | 3 (5) | 0 | 0,093 |
| ЦД, n (%) | | 3 (10) | 1 (2) | 1 (4) | 0,191 |
| ХОЗЛ, n (%) | | 4 (14) | 1 (2) | 2 (7) | 0,095 |
| ХХН, n (%) | | 2 (7) | 6 (11) | 1 (7) | 0,492 |
| Анемія, n (%) | | 5/29 (17) | 9/55 (16) | 1/27 (4) | 0,229 |
| Дисліпідемія, n (%) | | 23 (79) | 44 (80) | 19 (68) | 0,433 |

Примітки:

1. * − кодомінантна модель: AIC = 16,51; домінантна модель: p=0,121 (AIC = 16,92); наддомінантна модель: p=0,034 (AIC = 15,02);
2. ** − $p_{2-3}$ <0,001 (процедура МЛГ); частота виявлення СН у групах (ТТ+СТ) проти СС: 87% (73/84) проти 54% (15/28), відповідно (p <0,001).

*Таблиця Б.2*

**Показники структурно-функціонального стану міокарда за різних генотипів rs10465885**

| Показники | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|
| ППТ, $м^2$ | 2,05 (1,99-2,18) | 2,01 (1,87-2,18) | 2,10 (2,00-2,18) | 0,228 |
| Висхідна аорта, см | 3,43 (3,25-3,66) n=18 | 3,31 (3,12-3,50) n=35 | 3,38 (3,12-3,61) n=19 | 0,303 |
| ЛП (ПЗР), мм | 4,3 (3,9-4,8) | 4,2 (3,8-4,5) | 4,2 (3,9-4,5) | 0,664 |
| ПЗР ЛП/ППТ, $см/м^2$ | 2,05 (1,91-2,17) | 2,06 (1,87-2,23) | 2,03 (1,86-2,16) | 0,748 |
| ОЛПі, $м^3/м^2$ | 35,0 (27,0-43,4) n=11 | 33,4 (28,3-39,5) n=23 | 27,4 (25,0-39,1) n=11 | 0,319 |
| $ОПП_і$, $м^3/м^2$ | 33,3 (25,0-40,6) n=10 | 27,7 (23,2-31,0) n=22 | 22,0 (18,9-26,5) n=9 | $p_{1-3}$=0,013 |
| Легенева гіпертензія, n/N (%) | 4/29 (14) | 13/54 (24) | 7/28 (25) | 0,489 |
| КДР ЛШ, см | 5,2 (4,7-5,6) | 5,1 (4,7-5,4) | 5,2 (4,9-5,4) | 0,785 |
| КСР ЛШ, см | 3,4 (3,2-3,8) | 3,4 (3,2-3,8) | 3,5 (3,1-3,6) | 0,977 |
| ТМШПд, см | 1,20 (1,12-1,33) | 1,21 (1,05-1,33) | 1,10 (0,94-1,27) | 0,114 |
| ТЗСЛШд, см | 1,17 (1,03-1,24) | 1,14 (1,03-1,21) | 1,10 (0,96-1,22) | 0,490 |

*Продовження табл. Б.2*

| Показники | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| КДО ЛШ, мл | | 127,2 (101,0-154,3) | 122,7 (103,0-141,9) | 129,7 (113,1-142,2) | 0,869 |
| $КДО_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 63,1 (49,2-71,6) | 61,1 (52,3-71,7) | 64,0 (55,5-67,8) | 0,977 |
| КСО ЛШ, мл | | 46,0 (40,3-62,0) | 47,5 (40,0-59,4) | 49,2 (38,7-54,7) | 0,986 |
| $КСО_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 24,0 (19,1-29,1) | 23,8 (20,5-30,1) | 23,8 (18,3-27,5) | 0,891 |
| ФВ ЛШ, % | | 61,0 (55,7-64,8) | 60,3 (56,0-63,5) | 61,8 (58,9-67,6) | 0,303 |
| ССФУ ЛШ, % | | 14,0 (13,0-15,5) | 13,8 (12,8-15,4) | 15,5 (14,0-16,4) | 0,042 |
| ССФУ ЛШ, % | | 14,0 (13,0-15,5) n = 84 | | 15,5 (14,0-16,4) n = 28 | 0,012 |
| Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n (%) | Норма | 18 (62) | 30 (55) | 24 (85,7) | 0,151 |
| | I | 10 (35) | 19 (34) | 3 (10,7) | |
| | II | 1 (3) | 5 (9) | 1 (3,6) | |
| | III | 0 | 1 (2) | 0 | |
| ВТСЛШ, см | | 0,45 (0,41-0,48) | 0,45 (0,41-0,49) | 0,44 (0,38-0,47) | 0,366 |

*Продовження табл. Б.2*

| Показники | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ММ ЛШ, г | | 237,0 (188,4-297,8) | 227,7 (199,7-270,0) | 203,0 (177,4-278,5) | 0,409 |
| ММ ЛШ/ППТ, г/м$^2$ | | 115,2 (92,8-136,0) | 114,8 (99,8-131,5) | 98,2 (85,4-132,3) | 0,258 |
| ММ ЛШ/зріст, г/м | | 131,6 (110,8-165,3) | 133,4 (112,9-153,7) | 111,4 (99,4-155,2) | 0,285 |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$ | | 50,9 (41,3-57,2) | 51,9 (43,8-58,7) | 42,0 (35,6-57,1) | 0,137 |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$ | | 50,9 (41,3-57,2) | 51,9 (43,8-58,7) | 42,0 (35,6-57,1) | 0,137 |
| ГЛШ*, n (%) | | 18 (62) | 36 (65) | 11 (39) | 0,065 |
| ГЛШ*, n/N (%) | | 54/84 (64) | | 11/28 (39) | 0,027 |
| Ступінь збільшення ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, n (%) | Норма | 11 (38) | 19 (35) | 17 (60,7) | 0,216 |
| | I | 8 (28) | 14 (25) | 3 (10,7) | |
| | II | 3 (10) | 12 (22) | 5 (17,9) | |
| | III | 7 (24) | 10 (18) | 3 (10,7) | |
| ГЛШ**, n (%) | | 19 (66) | 37 (67) | 12 (43) | 0,081 |
| ГЛШ**, n/N (%) | | 56/84 (67) | | 12/28 (43) | 0,043 |

*Продовження табл. Б.2*

| Показники | | Генотип ТТ n=29 | Генотип СТ n=55 | Генотип СС n=28 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь ГЛШ**, n (%) | Норма | 10 (34) | 18 (33) | 16 (57) | 0,313 |
| | I | 8 (28) | 13 (24) | 4 (14) | |
| | II | 4 (14) | 14 (25) | 5 (18) | |
| | III | 7 (24) | 10 (18) | 3 (11) | |
| Тип ремоделювання ЛШ, n (%) | НГ | 5 (17) | 7 (13) | 9 (32) | 0,367 |
| | КР | 5 (17) | 11 (20) | 7 (25) | |
| | КГ | 16 (55) | 29 (53) | 10 (36) | |
| | ЕГ | 3 (10) | 8 (14) | 2 (7) | |
| e´ (МК), см/с | | 12,8 (12,0-19,1) n=9 | 14,4 (10,1-18,4) n=21 | 15,4 (12,9-18,0) n=8 | 0,791 |
| E/e´ (МК), у.е. | | 5,8 (4,5-8,3) n=13 | 6,0 (5,0-7,4) n=21 | 6,8 (5,4-8,3) n=11 | 0,693 |
| Діаметр ПШ (М-режим), см | | 2,74 (2,49-2,95) n=22 | 2,63 (2,54-2,82) n=37 | 2,73 (2,46-3,03) n=20 | 0,788 |
| Стінка ПШ, см | | 0,47 (0,40-0,57) | 0,54 (0,45-0,63) | 0,54 (0,43-0,56) | 0,545 |

Примітки:

1. $p_{1-3}$ – статистична значущість різниці між групами ТТ і СС;
2. * − наявність ГЛШ визначена за ММ ЛШ/зріст[2,7;]
3. ** – комплексне урахування усіх індексів ММ ЛШ.

Додаток В

## Допоміжні таблиці і рисунок до розділу 5

*Таблиця В.1*

**Поліморфізм rs10465885 (генотипи) за різних фенотипових кластерів пацієнтів з ФП (n=112)**

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Генотип rs10465885, n (%) | TT | 9 (27) | 6 (21) | 5 (31) | 9 (26) | 0,041 |
| | CT | 9 (27) | 18 (62) | 9 (56) | 19 (56) | |
| | CC | 15 (46) | 5 (17) | 2 (13) | 6 (18) | |
| Генотип rs10465885, n/N (%) | TT | 9/33 (27) | 20/79 (25) | | | 0,002 |
| | CT $^z$ | 9/33 (27) | 46/79 (58) | | | |
| | CC $^z$ | 15/33 (46) | 13/79 (17) | | | |
| Генотип rs10465885, n/N (%) | TT+CC | 24/33 (73) | 33/79 (42) | | | 0,003 |
| | CT | 9/33 (27) | 46/79 (58) | | | |
| Генотип rs10465885, n/N (%) | TT+CT | 18/33 (54) | 66/79 (83) | | | 0,001 |
| | CC | 15/33 (46) | 13/79 (17) | | | |

Примітка. $^z$ – статистична значущість відмінностей у z-тесті.

*Таблиця В.2*

**Клінічні характеристики обстежених пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=112)**

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Вік, роки | | 39 (33-51) | 52 (48-56) | 56 (52-58) | 58 (52-60) | $p_{1-3}$ = 0,003<br>$p_{1-4}$ < 0,001 |
| Вік (діапазони), n (%) | ≤30 років$^z$ | 7 (21) | 0 (0) | 0 | 0 | <0,001* |
| | 31-40 років$^z$ | 12 (36) | 4 (14) | 1 (6) | 1 (3) | |
| | 41-50 років | 5 (15) | 9 (31) | 3 (19) | 5 (15) | |
| | 51-60 років$^z$ | 7 (21) | 12 (41) | 11 (69) | 20 (59) | |
| | 61-65 років | 2 (6) | 4 (14) | 1 (6) | 8 (23) | |
| Стать, n (%) | Чоловіки $^z$ | 31 (94) | 21 (72) | 11 (69) | 23 (68) | 0,047 |
| | Жінки $^z$ | 2 (6) | 8 (28) | 5 (31) | 11 (32) | |
| Стать, n/N (%) | Чоловіки | 31/33 (94) | 55/79 (70) | | | 0,005 |
| | Жінки | 2/33 (6) | 24/79 (30) | | | |
| Зріст, м | | 1,80 (1,76-1,85) | 1,76 (1,70-1,80) | 1,77 (1,69-1,84) | 1,75 (1,68-1,80) | $p_{1-4}$ = 0,002 |
| Маса тіла, кг | | 85 (77-92) | 85 (74-95) | 89 (85-97) | 92 (82-105) | 0,066 |
| ІМТ, кг/м$^2$ | | 25,4 (24,2-27,5) | 27,4 (25,3-31,1) | 28,7 (27,0-30,7) | 30,4 (28,0-34,0) | $p_{1-4}$ < 0,001 |

*Продовження табл. В.2*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь збільшення ІМТ, n (%) | Норма $^z$ | 15 (45,5) | 7 (24) | 1 (6) | 2 (6) | <0,001 |
| | НМТ | 16 (48,5) | 13 (45) | 9 (56) | 13 (38) | |
| | Ожиріння $^z$ | 2 (6) | 9 (31) | 6 (38) | 19 (56) | |
| АГ (ГХ), n (%) $^z$ | | 9 (27) | 20 (69) | 14 (88) | 34 (100) | <0,001** |
| ІХС, n (%)$^z$ | | 8 (24) | 20 (69) | 11 (69) | 28 (82) | $p_{1-2}$ = 0,010<br>$p_{1-4}$ < 0,001 |
| ІХС, стабільна стенокардія, n (%)$^z$ | | 0 | 3 (10) | 1 (6) | 7 (21) | 0,041* |
| ІХС, стабільна стенокардія, n/N (%) | | 4/78 (5) | | | 7/34 (21) | 0,029 |
| Тривалість анамнезу АГ, років*** | | 3 (2-4)<br>n=9 | 5 (3-9)<br>n=20 | 6 (3-12)<br>n=14 | 5 (3-10)<br>n=34 | 0,198 |
| Тривалість анамнезу АГ (діапазони, роки), n (%) | Немає АГ$^z$ | 24 (73) | 9 (31) | 2 (12) | 0 | <0,001 |
| | <10$^z$ | 8 (24) | 15 (52) | 8 (50) | 21 (62) | |
| | ≥10$^z$ | 1 (3) | 5 (17) | 6 (38) | 13 (38) | |
| Стадія ГХ, n (%) | I $^z$ | 3 (33) | 1 (5) | 0 | 0 | <0,001 |
| | II $^z$ | 6 (67) | 14 (70) | 13 (93) | 17 (50) | |
| | III $^z$ | 0 | 5 (25) | 1 (7) | 17 (50) | |
| МФ, n (%)$^z$ | | 24 (73) | 9 (31) | 3 (19) | 4 (12) | <0,001$^{\#}$ |
| МКМП, n (%) | | 1 (3) | 0 | 2 (12) | 2 (6) | 0,251 |

*Продовження табл. В.2*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| СН, n (%)[z] | | 9 (27) | 29 (100) | 16 (100) | 34 (100) | <0,001[##] |
| Стадія СН, n/N (%) | I[z] | 9/9 (100) | 26/29 (90) | 15/16 (94) | 18/34 (53) | $p_{2-4}$ = 0,025 |
| | IIA[z] | 0 | 3/29 (10) | 1/16 (6) | 16/34 (47) | $p_{3-4}$ = 0,045 |
| Глобальний ССР, n (%) | Низький [z] | 13 (39,4) | 1 (3) | 0 | 0 | <0,001 |
| | Помірний [z] | 14 (42,4) | 11 (38) | 2 (12,5) | 2 (6) | |
| | Високий [z] | 3 (9,1) | 8 (28) | 8 (50) | 13 (38) | |
| | Дуже високий [z] | 4 (9,1) | 9 (31) | 6 (37,5) | 19 (56) | |
| ЦД, n (%) | | 1 (3) | 0 | 1 (6) | 3 (9) | 0,369 |
| ПГН, n (%) | | 1 (3) | 1 (3) | 1 (6) | 3 (9) | 0,707 |
| ПТГ, n (%) | | 0 | 1 (3) | 2 (12) | 5 (15) | 0,080 |
| Порушення вуглеводного обміну в цілому, n (%)[z] | | 2 (6) | 2 (7) | 4 (25) | 11 (32) | $p_{1-4}$ < 0,001<br>$p_{2-4}$ < 0,001 |
| ХОЗЛ, n (%) | | 1 (3) | 1 (3) | 1 (6) | 4 (12) | 0,434 |
| ХХН, n (%) | | 1 (3) | 2 (7) | 1 (6) | 5 (15) | 0,350 |
| Дисліпідемія, n (%) | | 23 (70) | 23 (79) | 15 (94) | 25 (74) | 0,282 |
| Анемія, n (%) | | 5/33 (15) | 3/28 (11) | 2/16 (12) | 5/34 (15) | 0,956 |
| Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%) | | 1 (3) | 3 (10) | 0 | 3 (9) | 0,413 |
| ГУ, n (%) | | 2 (6) | 1 (3) | 0 | 3 (9) | 0,582 |
| Подагра, n (%) | | 0 | 1 (3) | 0 | 1 (3) | 0,658 |

*Продовження табл. В.2*

| Показники | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Порушення пуринового обміну (ГУ та подагра), n (%) | 2 (6) | 2 (7) | 0 | 4 (12) | 0,496 |
| Метаболічні порушення у цілому (вуглеводний та пуриновий обміни), n (%)$^z$ | 4 (12) | 4 (14) | 4 (25) | 14 (41) | 0,019 |

Примітки:

1. $p_{1-2}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_2$; $p_{1-3}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_3$; $p_{1-4}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_4$; $p_{2-3}$ – статистична значущість відмінностей між $К_2$ і $К_3$; $p_{2-4}$ – статистична значущість відмінностей між $К_2$ і $К_4$;
2. $^z$ – статистична значущість відмінностей у z-тесті;
3. * – результат нестійкий;
4. ** − процедура МЛГ: $p_{1-3} = 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,017$; $p_{2-4} < 0,001$; частота виявлення ГХ у $К_1$ порівняно з $К_{2-4}$: 27% (9/33 пацієнтів) проти 57% (68/119) (p=0,004);
5. *** − тривалість анамнезу ГХ у $К_1$ порівняно з $К_{2-4}$: 3 (2-4) роки проти 5 (3-10) років, відповідно (p=0,040)
6. $^{\#}$ – процедура МЛГ: $p_{1-2} = 0,022$; $p_{1-3} = 0,009$; $p_{1-4} < 0,001$;
7. $^{\#\#}$ – процедура МЛГ: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$.

*Таблиця В.3*

**Лабораторні показники в обстежених пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=112)**

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Глюкоза натще, ммоль/л | | 5,2 (4,9-5,5) | 5,1 (4,8-5,4) | 5,5 (4,9-6,1) | 5,5 (5,0-6,0) | 0,030 |
| Креатинін, мкмоль/л | | 91 (82-98) n=33 | 98 (86-106) n=28 | 94 (80-102) n=15 | 94 (86-103) n=34 | 0,496 |
| рШКФ, мл/хв./1,73 $м^2$ | | 88,6 (74,5-100,4) n=33 | 73,8 (65,6-81,4) n=28 | 75,4 (70,2-83,1) n=15 | 70,1 (61,6-83,6) n=34 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ |
| рШКФ (діапазони), мл/хв./1,73 $м^2$, n/N (%) | ≥90 $^z$ | 15/33 (45) | 4/28 (14,3) | 1/15 (7) | 5/34 (15) | 0,001* |
| | 89-60 $^z$ | 17/33 (52) | 20/28 (71,4) | 14/15 (93) | 21/34 (62) | |
| | <60 | 1/33 (3) | 4/28 (14,3) | 0 | 8/34 (23) | |

Примітки:

1. $p_{1-2}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_2$;
2. $p_{1-4}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_4$;
3. $^z$ – статистична значущість відмінностей у z-тесті;
4. * – результат нестійкий.

*Таблиця В.4*

**Показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=112)**

| Показники | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ППТ, $м^2$ | 2,02 (1,94-2,16) | 2,02 (1,85-2,18) | 2,06 (1,94-2,19) | 2,10 (1,95-2,19) | 0,680 |
| Висхідна аорта, см | 3,27 (2,98-3,39) n=16 | 3,46 (3,28-3,61) n=18 | 3,29 (3,14-3,53) n=11 | 3,34 (3,55-3,66) n=27 | 0,196 |
| ЛП (ПЗР), см | 4,0 (3,6-4,2) | 4,2 (3,9-4,5) | 4,3 (3,9-4,6) | 4,3 (4,1-4,9) | $p_{1-4} < 0,001$ |
| ЛП (ПЗР)/ППТ, $см/м^2$ | 1,94 (1,80-2,08) | 2,06 (1,94-2,20) | 2,05 (1,85-2,27) | 2,10 (1,99-2,30) | $p_{1-4} = 0,004$ |
| $ОЛП_i$, $см^3/м^2$ | 27,7 (25,5-36,6) n=16 | 28,9 (24,0-33,0) n=12 | 39,0 (36,8-40,0) n=5 | 39,1 (35,4-44,2) n=12 | $p_{1-4} = 0,003$ |
| $ОПП_i$, $см^3/м^2$ | 24,9 (20,0-28,0) n=14 | 23,5 (20,6-28,8) n=12 | 26,0 (25,8-36,6) n=5 | 31,5 (29,0-39,0) n=10 | 0,023 |
| Легенева гіпертензія, n/N (%) | 8/33 (24) | 6/28 (21) | 4/16 (25) | 6/34 (18) | 0,906 |
| КДР ЛШ, см | 5,0 (4,6-5,2) | 5,1 (4,5-5,4) | 5,0 (4,72-5,3) | 5,4 (5,2-5,7) | $p_{1-4} = 0,002$ |
| КСР ЛШ, см | 3,2 (3,1-3,5) | 3,3 (3,1-3,6) | 3,4 (3,2-3,6) | 3,7 (3,5-4,0) | $p_{1-4} < 0,001$ |
| ТМШПд, см | 1,03 (0,90-1,10) | 1,12 (1,00-1,20) | 1,27 (1,21-1,36) | 1,33 (1,23-1,41) | $p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$ |

*Продовження табл. В.4*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ТЗСЛШд, см | | 1,00 (0,91-1,10) | 1,10 (0,99-1,16) | 1,18 (1,14-1,21) | 1,26 (1,20-1,31) | $p_{1-3} = 0,004$<br>$p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$ |
| Ступінь збільшення ТЗСЛШд, n (%) | Норма $^z$ | 22 (67) | 8 (28) | 1 (6) | 1 (3) | <0,001* |
| | I $^z$ | 11 (33) | 21 (72) | 15 (94) | 26 (76) | |
| | II $^z$ | 0 | 0 | 0 | 7 (21) | |
| КДО ЛШ, мл | | 116,0 (97,7-131,0) | 122,0 (96,1-141,9) | 120,0 (99,3-137,5) | 139,9 (126,6-157,0) | $p_{1-4} = 0,001$ |
| $КДО_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 56,8 (50,4-64,9) | 61,9 (49,4-71,7) | 57,2 (48,9-65,3) | 69,1 (62,6-74,8) | $p_{1-4} = 0,002$ |
| КСО ЛШ, мл | | 40,3 (36,7-50,0) | 45,4 (38,3-54,0) | 45,8 (40,0-55,4) | 55,0 (50,9-70,0) | $p_{1-4} < 0,001$ |
| $КСО_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 20,9 (18,0-24,8) | 23,4 (18,2-27,9) | 22,9 (19,9-25,5) | 28,6 (23,9-33,2) | $p_{1-4} < 0,001$ |
| ФВ ЛШ, % | | 61,2 (58,9-67,5) | 61,4 (56,6-65,2) | 61,2 (57,3-63,6) | 58,8 (55,7-62,3) | 0,166 |
| Ступінь зниження ФВ ЛШ, n (%) | Норма | 28 (85) | 25 (86) | 14 (88) | 31 (91) | 0,879 |
| | Незначне зниження | 5 (15) | 4 (14) | 2 (12) | 3 (9) | |
| ССФУ ЛШ, % | | 15,5 (14,2-17,0) | 14,3 (12,6-15,9) | 14,4 (13,0-15,2) | 13,5 (12,8-14,5) | $p_{1-4} = 0,001$ |

*Продовження табл. В.4*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n (%) | Норма | 27 (82) | 19 (65) | 9 (56) | 17 (50) | 0,074 |
| | I | 5 (15) | 8 (28) | 6 (38) | 13 (38) | |
| | II | 1 (3) | 2 (7) | 0 | 4 (12) | |
| | III | 0 | 0 | 1 (6) | 0 | |
| ММ ЛШ, г | | 181,4 (164,6-200,2) | 214,5 (174,7-237,9) | 238,7 (213,8-263,3) | 286,2 (262,8-321,9) | $p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ |
| ММ ЛШ/ППТ, г/м$^2$ | | 88,8 (82,9-99,4) | 105,0 (87,7-115,7) | 115,1 (111,0-124,7) | 136,6 (130,0-150,8) | $p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ |
| ММ ЛШ/зріст, г/м | | 101,2 (91,9-111,2) | 119,2 (103,0-133,6) | 134,2 (128,3-143,5) | 163,6 (153,7-188,9) | $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$ | | 36,4 (34,5-41,1) | 45,6 (41,9-50,3) | 52,0 (49,5-55,2) | 64,4 (57,8-70,0) | $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ |
| ВТСЛШ, см | | 0,41 (0,37-0,47) | 0,44 (0,38-0,48) | 0,47 (0,44-0,50) | 0,46 (0,43-0,48) | $p_{1-3} = 0,005$ $p_{1-4} < 0,001$ |

*Продовження табл. В.4*

| Показники | | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь збільшення ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, n (%) | Норма $^z$ | 31 (94) | 15 (52) | 1 (6) | 0 | <0,001 |
| | I $^z$ | 1 (3) | 13 (45) | 11 (69) | 0 | |
| | II $^z$ | 1 (3) | 1 (3) | 4 (25) | 14 (41) | |
| | III $^z$ | 0 | 0 | 0 | 20 (59) | |
| ГЛШ**, n (%) | | 4 (12) | 15 (52) | 15 (94) | 34 (100) | < 0,001*** |
| Ступінь ГЛШ**, n (%) | Немає ГЛШ $^z$ | 29 (88) | 14 (48) | 1 (6,2) | 0 | <0,001 |
| | I $^z$ | 2 (6) | 13 (45) | 9 (56,3) | 1 (3) | |
| | II $^z$ | 2 (6) | 2 (7) | 5 (31,3) | 14 (41) | |
| | III $^z$ | 0 | 0 | 1 (6,2) | 19 (56) | |
| Тип ремоделювання ЛШ, n (%) | НГ $^z$ | 18 (55) | 3 (10) | 0 | 0 | <0,001* |
| | КР $^z$ | 11 (33) | 11 (38) | 1 (6) | 0 | |
| | КГ $^z$ | 3 (9) | 7 (24) | 13 (81) | 32 (94) | |
| | ЕГ $^z$ | 1 (3) | 8 (28) | 2 (13) | 2 (6) | |
| е´ (МК), см/с | | 18,1 (16,1-19,3) n=12 | 14,4 (12,0-19,7) n=11 | 11,7 (11,6-12,5) n=5 | 12,4 (10,0-15,7) n=10 | $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,006$ |
| Е/е´ (МК), у.о. | | 5,4 (4,7-6,8) n=19 | 5,6 (3,7-7,6) n=11 | 7,3 (6,9-8,1) n=5 | 8,7 (6,0-9,8) n=10 | 0,047 |

*Продовження табл. В.4*

| Показники | $К_1$ n=33 | $К_2$ n=29 | $К_3$ n=16 | $К_4$ n=34 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| E/e´ (МК), у.о. | 5,8 (4,7-7,3) n=35 | | | 8,7 (6,0-9,8) n=10 | 0,038 |
| Діаметр ПШ (М-режим), см | 2,74 (2,56-2,93) n=24 | 2,56 (2,36-2,73) n=17 | 2,63 (2,49-2,90) n=11 | 2,89 (2,56-3,09) n=27 | $p_{2-4} = 0,006$ |
| Діаметр ПШ (М-режим), см | 2,66 (2,47-2,84) n=52 | | | 2,89 (2,56-3,09) n=27 | 0,039 |
| Стінка ПШ, см | 0,45 (0,40-0,54) n=21 | 0,48 (0,45-0,57) n=15 | 0,62 (0,54-0,65) n=6 | 0,61 (0,55-0,63) n=12 | $p_{1-4} = 0,003$ |

Примітки:

1. $p_{1-3}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_3$;
2. $p_{1-4}$ – статистична значущість відмінностей між $К_1$ і $К_4$;
3. $p_{2-4}$ – статистична значущість відмінностей між $К_2$ і $К_4$;
4. $^z$ – статистично значуща відмінність у стовпчиках у z-тесті;
5. * − результат нестійкий;
6. ** − комплексне урахування усіх індексів ММ ЛШ;
7. *** − процедура МЛГ: $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,047$; $p_{2-4} < 0,001$.

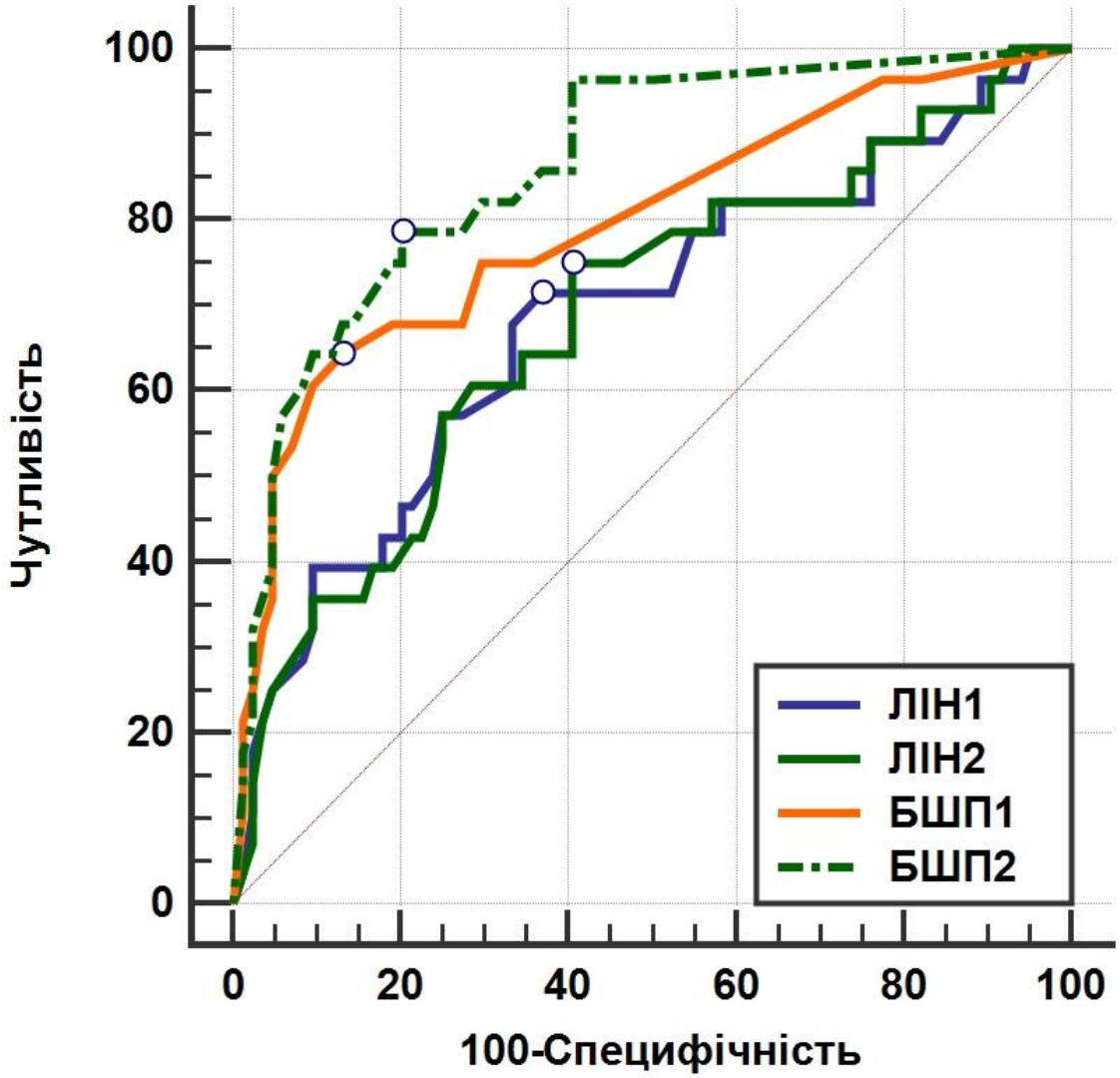



Рис. В.1. Порівняння ROC-кривих чотирьох НММ (ТВ асоційовані з J-індексом Youden)

*Таблиця В.5*

**Операційні характеристики НММ для визначення ймовірності носійства генотипу rs10465885 «CC» (або «не-CC»)**

| Показники | ЛІН1 | ЛІН2 | БШП1* | БШП1** | БШП2 |
|---|---|---|---|---|---|
| ППК, 95% ДІ | 0,686 (0,591-0,770) | 0,686 (0,591-0,770) | 0,795 (0,708-0,866) | 0,795 (0,708-0,866)*** | 0,862 (0,784-0,920)*** |
| ТВ (Y), 95% ДІ | >0,2364 | >0,2225 | >0,1665 | >0,0832 | >0,2097 |
| ЧТ, 95% ДІ | 71,4 (51,3-86,8) | 75,0 (55,1-89,3) | 64,3 (44,1-81,4) | 67,9 (47,6-84,1) | 78,6 (59,0-91,7) |
| СП, 95% ДІ | 63,1 (51,9-73,4) | 59,5 (48,3-70,1) | 86,9 (77,8-93,3) | 72,6 (61,8-81,8) | 79,8 (69,6-87,7) |
| ВП(+), 95% ДІ | 1,94 (1,3-2,8) | 1,85 (1,3-2,6) | 4,91 (2,7-9,1) | 2,48 (1,6-3,8) | 3,88 (2,4-6,2) |
| ВП(−), 95% ДІ | 0,45 (0,2-0,8) | 0,42 (0,2-0,8) | 0,41 (0,2-0,7) | 0,44 (0,3-0,8) | 0,27 (0,1-0,6) |
| ПЦ(+), 95% ДІ | 39,2 (25,8-53,9) | 38,2 (25,4-52,3) | 62,1 (42,3-79,3) | 45,2 (29,8-61,3) | 56,4 (39,6-72,2) |
| ПЦ(−), 95% ДІ | 86,9 (75,8-94,2) | 87,7 (76,3-94,9) | 88,0 (79,0-94,1) | 87,1 (77,0-93,9) | 91,8 (83,0-96,9) |
| ДТ, 95% ДІ | 65,2 (56,4-74,0) | 63,4 (54,5-72,3) | 81,3 (74,0-88,5) | 71,4 (63,1-70,8) | 79,5 (72,0-87,0) |

Примітки:

1. ЛІН1 і ЛІН2– лінійні НММ з включенням, відповідно, віку включення в дослідження чи віку дебюту ФП (декади) як «предикторів»; БШП1 і БШП2 – нелінійні НММ з включенням, відповідно, календарного віку чи віку дебюту ФП (декади) як «предикторів»
2. * − значення ТВ, асоційоване з J-індексом Youden
3. ** − значення ТВ, обране з метою досягнення «компромісу» між ЧТ і СП
4. *** − p=0,002 (ППК ЛІН1 проти БШП2; ППК ЛІН2 проти БШП2)

*Таблиця В.6*

**Поліморфізм rs10465885 (генотипи) та ймовірність носійства генотипу «СС» у пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=186)**

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=38 | ФКл$_3$ n=35 | ФКл$_4$ n=46 | p$_1$ | p$_2$ | p$_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Генотип rs10465885, n/N (%) | ТТ | 11/45 (24) | 8/28 (29) | 3/17 (18) | 7/22 (32) | 0,221 | 0,031*/** | 0,377 |
| | СТ | 17/45 (38) | 16/28 (57) | 10/17 (59) | 12/22 (54) | | | |
| | СС | 17/45 (38) | 4/28 (14) | 4/17 (23) | 3/22 (14) | | | |
| Генотип rs10465885, n/N (%) | ТТ | 11/45 (24) | 8/28 (29) | 3/17 (18) | 7/22 (32) | 0,763 | 0,774 | 0,479 |
| | СТ+СС | 34/45 (76) | 20/28 (71) | 14/17 (82) | 15/22 (68) | | | |
| Генотип rs10465885, n/N (%) | СТ | 17/45 (38) | 16/28 (57) | 10/17 (59) | 12/22 (54) | 0,268 | 0,049*** | 0,569 |
| | ТТ+СС | 28/45 (62) | 12/28 (43) | 7/17 (41) | 10/22 (46) | | | |
| Генотип rs10465885, n/N (%) | СС | 17/45 (38) | 4/28 (14) | 4/17 (23) | 3/22 (14) | 0,067 | 0,010† | 0,170 |
| | ТТ+СТ | 28/45 (62) | 24/28 (86) | 13/17 (77) | 19/22 (86) | | | |
| Імовірність носійства «СС», n/N (%) | Висока (>Y [0,2097])$^z$ | 13/22 (59)$^a$ | 1/10 (10)$^{a, b}$ | 3/18 (17)$^b$ | 3/24 (12)$^b$ | 0,001†† | <0,001††† | 0,051 |
| | Невисока (≤Y [0,2097])$^z$ | 9/22 (41)$^a$ | 9/10 (90)$^{a, b}$ | 15/18 (83)$^b$ | 21/24 (88)$^b$ | | | |
| Генотип rs10465885 та ймовірність носійства «СС» (сумарно), n/N (%) | СС+ВЙ «СС»$^z$ | 30 (45)$^a$ | 5 (13)$^b$ | 7 (20)$^{a, b}$ | 6 (13)$^b$ | <0,001‡ | <0,001‡‡ | 0,023‡‡‡ |
| | ТТ/СТ+НЙ «СС»$^z$ | 37 (55)$^a$ | 33 (87)$^b$ | 28 (80)$^{a, b}$ | 40 (87)$^b$ | | | |

Примітки:

1. ВЙ – умовно «висока» ймовірність; НЙ – умовно «невисока» ймовірність; Y – показник функції активації БШП2;
2. $p_1$ – статистична значущість відмінностей між чотирьом кластерами; $p_2$ – статистична значущість відмінностей між $ФКл_1$ та об'єднаним кластером ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$); $p_3$ – статистична значущість відмінностей між $ФКл_4$ та об'єднаним кластером ($ФКл_1$+ $ФКл_2$+ $ФКл_3$); z – статистична значущість відмінностей у z-тесті; [a, b] – кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при $p<0,05$;
3. * – статистично значуща різниця у z-тесті за частотою виявлення СТ у $ФКл_1$ порівняно з ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$): 38% (17/45) проти 57% (38/67);
4. ** – статистично значуща різниця у z-тесті за частотою виявлення СС у $ФКл_1$ порівняно з ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$): 38% (17/45) проти 16% (11/67);
5. *** – $p=0,076$ (критерій $\chi^2$ з поправкою Yates); $p=0,056$ (ТКФ);
6. [†] – частота виявлення СС: 38% (17/45) у $ФКл_1$ проти 16% (11/67) у ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$); частота виявлення ТТ+СТ: 62% (28/45) у $ФКл_1$ проти 84% (56/67) у ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$);
7. [††] – результат нестійкий; статистична значущість відмінностей частоти виявлення пацієнтів з ВЙ та НЙ «СС» у $ФКл_1$ проти $ФКл_3$, і $ФКл_1$ проти $ФКл_4$ (z-тест); відсутність статистичної значущості відмінностей частоти виявлення пацієнтів з ВЙ та НЙ «СС» між кластерами $ФКл_2$, $ФКл_3$ і $ФКл_4$; $p=0,020$ у тесті МЛГ ($ФКл_1$ проти $ФКл_4$);

8. ††† – частота виявлення пацієнтів з високою ймовірністю «СС»: 59% (13/22) у $ФКл_1$ проти 13% (7/52) у ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$); частота виявлення пацієнтів з НЙ «СС»: 41% (9/22) у $ФКл_1$ проти 87% (45/52) у ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$);

9. ‡ – статистична значущість відмінностей частоти виявлення пацієнтів з (СС+ ВЙ «СС») та (ТТ/СТ + НЙ «СС») у $ФКл_1$ проти $ФКл_2$, і $ФКл_1$ проти $ФКл_4$ (z-тест); відсутність статистичної значущості відмінностей частоти виявлення пацієнтів з (СС + ВЙ «СС») та (ТТ/СТ + НЙ «СС») між кластерами $ФКл_2$, $ФКл_3$ і $ФКл_4$; p=0,012 у тесті МЛГ ($ФКл_1$ проти $ФКл_2$); p=0,006 у тесті МЛГ ($ФКл_1$ проти $ФКл_4$);

10. ‡‡ – частота виявлення пацієнтів з (СС + ВЙ «СС»): 45% (30/67) у $ФКл_1$ проти 15% (18/119) у ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$); частота виявлення пацієнтів з (ТТ/СТ + НЙ «СС»): 55% (37/67) у $ФКл_1$ проти 85% (101/119) у ($ФКл_2$+ $ФКл_3$+ $ФКл_4$);

11. ‡‡‡ – частота виявлення пацієнтів з (СС + ВЙ «СС»): 13% (6/46) у $ФКл_4$ проти 15% (42/140) у ($ФКл_1$+ $ФКл_2$+ $ФКл_3$); частота виявлення пацієнтів з (ТТ/СТ + НЙ «СС»): 87% (40/46) у $ФКл_4$ проти 70% (98/140) у ($ФКл_1$+ $ФКл_2$+ $ФКл_3$).

*Таблиця В.7*

**Клінічні показники в обстежених пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=186)**

| Показники | | $ФКл_1$ n=67 | $ФКл_2$ n=38 | $ФКл_3$ n=35 | $ФКл_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Вік, роки | | 48 (37-54) | 56 (51-58) | 59 (56-62) | 59 (53-62) | $p_{1-2}$=0,001 $p_{1-3}$<0,001 $p_{1-4}$<0,001 |
| Вік, роки, (діапазони), n (%) | ≤30 років | 7 (10) | 0 | 0 | 0 | <0,001* |
| | 31-40 років$^z$ | 18 (27)$^a$ | 2 (5)$^b$ | 1 (3)$^b$ | 1 (2)$^b$ | |
| | 41-50 років | 17 (25) | 7 (18) | 4 (11) | 5 (11) | |
| | 51-60 років$^z$ | 20 (30)$^a$ | 23 (61)$^b$ | 15 (43)$^{a, b}$ | 24 (52)$^{a, b}$ | |
| | 61-65 років$^z$ | 5 (7)$^a$ | 6 (16)$^{a, b}$ | 15 (43)$^b$ | 16 (35)$^b$ | |
| Стать, n (%) | Чоловіки$^z$ | 52 (78)$^a$ | 28 (74)$^{a, b}$ | 22 (63)$^{a, b}$ | 21 (46)$^b$ | $p_{1-4}$ = 0,012 |
| | Жінки$^z$ | 15 (22)$^a$ | 10 (26)$^{a, b}$ | 13 (17)$^{a, b}$ | 25 (54)$^b$ | |
| Зріст, м | | 1,76 (1,70-1,82) | 1,77 (1,70-1,82) | 1,71 (1,65-1,78) | 1,71 (1,64-1,77) | $p_{1-4}$=0,005 |
| Маса тіла, кг | | 84 (75-93) | 90 (83-95) | 85 (79-96) | 97 (85-110) | $p_{1-4}$<0,001 |
| ІМТ, кг/м$^2$ | | 26,6 (24,9-29,1) | 28,1 (25,4-31,1) | 29,4 (28,0-32,1) | 33,5 (29,9-37,9) | $p_{1-4}$<0,001 $p_{2-4}$<0,001 |

*Продовження табл. В.7*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=38 | ФКл$_3$ n=35 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь збільшення ІМТ, n (%) | Норма $^{z}$ | 19 (28)$^{a}$ | 8 (21) $^{a, b}$ | 3 (8) $^{a, b}$ | 2 (4)$^{b}$ | <0,001* |
| | НМТ $^{z}$ | 35 (52)$^{a}$ | 18 (47) $^{a, b}$ | 17 (49) $^{a, b}$ | 10 (22)$^{b}$ | |
| | Ожиріння I ступеня $^{z}$ | 8 (12)$^{a}$ | 11 (29) $^{a, b}$ | 10 (29) $^{a, b}$ | 17 (37)$^{b}$ | |
| | Ожиріння II ступеня $^{z}$ | 4 (6)$^{a}$ | 1 (3) $^{a}$ | 4 (11) $^{a, b}$ | 12 (26)$^{b}$ | |
| | Ожиріння III ступеня | 1 (2) | 0 | 1 (3) | 5 (11) | |
| АГ (ГХ), n (%)$^{z}$ | | 33 (49)$^{a}$ | 29 (76)$^{b}$ | 32 (91)$^{b, c}$ | 46 (100)$^{c}$ | $p_{1-3}$ < 0,001<br>$p_{1-4}$ < 0,001 |
| Стадія ГХ, n (%) | Немає ГХ$^{z}$ | 34 (51)$^{a}$ | 9 (24)$^{b}$ | 3 (9)$^{b, c}$ | 0$^{c}$ | <0,001* |
| | I | 5 (7) | 1 (3) | 0 | 0 | |
| | II | 26 (39) | 21 (55) | 21 (60) | 22 (48) | |
| | III$^{z}$ | 2 (3)$^{a}$ | 7 (18)$^{b}$ | 11 (31)$^{b, c}$ | 24 (52)$^{c}$ | |
| Тривалість анамнезу АГ, років | | 4 (2-8)<br>n=33 | 5 (3-10)<br>n=29 | 8 (3-10)<br>n=32 | 10 (4-17)<br>n=46 | $p_{1-4}$ = 0,006 |
| Тривалість анамнезу АГ (діапазони, роки), n (%) | Немає АГ$^{z}$ | 34 (51)$^{a}$ | 9 (24)$^{b}$ | 3 (9)$^{b, c}$ | 0$^{c}$ | <0,001 |
| | <10 | 26 (39) | 19 (50) | 19 (54) | 21 (46) | |
| | ≥10 | 7 (10) $^{a}$ | 10 (26) $^{a, b}$ | 13 (37) $^{b}$ | 25 (54) $^{b}$ | |
| ІХС, n (%)$^{z}$ | | 25 (37)$^{a}$ | 28 (74)$^{b}$ | 30 (86)$^{b}$ | 39 (85)$^{b}$ | $p_{1-2}$ = 0,007<br>$p_{1-3}$ < 0,001 |

*Продовження табл. В.7*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=38 | ФКл$_3$ n=35 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ІХС, n/N (%) | | 25/67 (37) | 97/119 (82) | | | <0,001 |
| ІХС: стабільна стенокардія, n (%) | | 3 (4) | 5 (13) | 6 (17) | 7 (15) | 0,162 |
| МФ, n (%)$^{z}$ | | 35 (52)$^{a}$ | 9 (24)$^{b}$ | 5 (24)$^{b}$ | 4 (9)$^{b}$ | $p_{1-3}$ = 0,003<br>$p_{1-4}$ < 0,001 |
| МКМП, n (%) | | 7 (10) | 1 (3) | 0 | 3 (6) | 0,142 |
| Глобальний ССР, n (%) | Низький$^{z}$ | 17 (25)$^{a}$ | 0$^{b}$ | 0$^{b}$ | 0$^{b}$ | <0,001 |
| | Помірний$^{z}$ | 27 (40)$^{a}$ | 11 (29)$^{a, b}$ | 4 (11)$^{b, c}$ | 1 (2)$^{c}$ | |
| | Високий | 13 (20) | 11 (29) | 15 (43) | 19 (41) | |
| | Дуже високий$^{z}$ | 10 (15)$^{a}$ | 16 (42)$^{b}$ | 16 (46)$^{b}$ | 26 (57)$^{b}$ | |
| СН та її стадія, n (%) | Немає СН$^{z}$ | 35 (52)$^{a}$ | 2 (5,3)$^{b}$ | 0$^{b}$ | 0$^{b}$ | <0,001 |
| | I$^{z}$ | 32 (48)$^{a}$ | 29 (76,3)$^{b}$ | 24 (69)$^{a, b}$ | 25 (54)$^{a, b}$ | |
| | IIA$^{z}$ | 0$^{a}$ | 7 (18,4)$^{b}$ | 11 (31)$^{b}$ | 21 (46)$^{b}$ | |
| ФК СН, n/N (%) | I$^{z}$ | 19/29 (66) | 17/31 (55) | 11/29 (38) | 11/39 (28) | 0,017* |
| | II$^{z}$ | 9/29 (31) | 14/31 (45) | 18/29 (62) | 28/39 (72) | |
| | III | 1/29 (3) | 0 | 0 | 0 | |
| ЦД, n (%) | | 4 (6) | 2 (5) | 2 (6) | 6 (13) | 0,442 |
| Порушення глікемії натще, n (%) | | 4 (6) | 1 (3) | 2 (6) | 3 (6) | 0,865 |
| ПТГ, n (%)$^{z}$ | | 0$^{a}$ | 3 (8)$^{a, b}$ | 4 (11)$^{b}$ | 7 (15)$^{b}$ | $p_{1-4}$ = 0,021 |

*Продовження табл. В.7*

| Показники | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=38 | ФКл$_3$ n=35 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Порушення вуглеводного обміну в цілому, n (%)$^z$ | 8 (12)$^a$ | 6 (16)$^{a, b}$ | 8 (23)$^{a, b}$ | 16 (35)$^b$ | 0,024** |
| ХОЗЛ, n (%) | 1 (1) | 2 (5) | 2 (6) | 3 (6) | 0,554 |
| ГУ, n (%) | 3 (4) | 2 (5) | 1 (3) | 7 (15) | 0,088 |
| Подагра, n (%) | 1 (1) | 0 | 1 (3) | 0 | 0,559 |
| Порушення пуринового обміну (ГУ та подагра), n (%) | 4 (6) | 2 (5) | 2 (6) | 7 (15) | 0,237 |
| Метаболічні порушення (вуглеводний та пуриновий обміни), n (%)$^z$ | 11 (16)$^a$ | 8 (21)$^{a, b}$ | 10 (29)$^{a, b}$ | 20 (43)$^b$ | $p_{1-4}$ = 0,034 |
| ХХН, n (%)$^z$ | 5 (7)$^{a, b}$ | 1 (3)$^b$ | 2 (6)$^{a, b}$ | 11 (24)$^a$ | 0,004* |
| ХХН, n/N (%) | 8/140 (6) | | | 11/46 (24) | <0,001 |
| Дисліпідемія, n (%) | 52 (80) | 29 (76) | 25 (71) | 41 (89) | 0,230 |
| Анемія, n/N (%) | 5/64 (8) | 6/37 (16) | 2/35 (6) | 7/45 (16) | 0,304 |
| Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%) | 2 (3) | 2 (5) | 3 (9) | 5 (11) | 0,366 |

Примітки:

1. $^z$ – статистична значущість відмінностей у z-тесті;
2. $p_{1-2}$ – статистична значущість відмінностей між ФКл$_1$ і ФКл$_2$;
3. $p_{1-3}$ – статистична значущість відмінностей між ФКл$_1$ і ФКл$_3$;

4. $p_{1-4}$ – статистична значущість відмінностей між $ФКл_1$ і $ФКл_4$;
5. $p_{2-4}$ – статистична значущість відмінностей між $ФКл_2$ і $ФКл_4$;
6. * – результат нестійкий;
7. ** – $p_{1-4}$=0,069 у тесті МЛГ;
8. $^{a, b, c}$ – кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при $p<0,05$.

*Таблиця В.8*

**Клінічні характеристики ФП за різних фенотипових кластерів (n=186)**

| Показники | | $ФКл_1$ n=67 | $ФКл_2$ n=38 | $ФКл_3$ n=35 | $ФКл_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Обтяжений сімейний анамнез, n/N (%) | | 18/60 (30) | 11/35 (31) | 8/32 (25) | 11/42 (26) | 0,915 |
| Вік дебюту ФП, роки | | 43 (33-51) | 49 (43-56) | 53 (47-57) | 51 (47-57) | $p_{1-3}$ <0,001<br>$p_{1-4}$ <0,001 |
| Вік дебюту ФП, роки (діапазони), n (%) | ≤30 років$^z$ | 13 (19,4)$^a$ | 1 (3)$^{a, b}$ | 0$^b$ | 0$^b$ | <0,001* |
| | 31-40 років | 17 (25,4) | 6 (16) | 2 (6) | 4 (9) | |
| | 41-50 років | 19 (28,3) | 15 (39) | 10 (29) | 16 (35) | |
| | 51-60 років | 18 (26,9) | 12 (32) | 18 (51) | 20 (43) | |
| | 61-65 років$^z$ | 0$^a$ | 4 (10)$^b$ | 5 (14)$^b$ | 6 (13)$^b$ | |
| Вік дебюту ФП, n (%) | ≤40 років$^z$ | 30 (45)$^a$ | 7 (19)$^b$ | 2 (6)$^b$ | 4 (9)$^b$ | $p_{1-3}$ <0,001<br>$p_{1-4}$ <0,001 |
| | >40 років$^z$ | 37 (55)$^a$ | 31 (81)$^b$ | 33 (94)$^b$ | 42 (91)$^b$ | |
| Δ (вік календарний − вік дебюту ФП), роки | | 2 (0-5) | 2 (0-6) | 4 (0-8) | 3 (1-9) | 0,135 |
| Анамнез ФП, тривалість, n (%) | <1 місяця | 2 (3) | 2 (5) | 2 (6) | 2 (4,3) | 0,461 |
| | 1 місяць – до 1 року | 24 (36) | 9 (24) | 8 (23) | 8 (17,4) | |
| | ≥1 року | 41 (61) | 27 (71) | 25 (71) | 36 (78,3) | |
| Анамнез ФП**, місяців | | 24 (6-60) n=65 | 25 (11-72) n=36 | 48 (12-96) n=33 | 42 (12-114) n=44 | 0,093 |
| Анамнез ФП***, місяців | | 36 (8-72) n=53 | 54 (24-142) n=27 | 48 (24-120) n=30 | 48 (19-120) n=41 | 0,169 |

*Продовження табл. В.8*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=38 | ФКл$_3$ n=35 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Варіант ФП за ЧШС при поступленні, n (%) | Тахісистолічний | 54 (81) | 30 (79) | 27 (77) | 41 (89) | 0,487 |
| | Нормосистолічний | 13 (19) | 8 (21) | 8 (23) | 5 (11) | |
| ФП-ТП, n (%) | | 10 (15) | 6 (16) | 4 (11) | 7 (15) | 0,951 |
| ФП-УД, n (%) | | 21 (31) | 12 (32) | 6 (17) | 9 (20) | 0,257 |
| Тип ФП на момент включення в дослідження, n (%) | Рецидивна ФП | 46 (69) | 26 (68) | 29 (83) | 37 (80) | 0,263 |
| | ФП-УД (ВД) | 9 (13) | 3 (8) | 3 (8,5) | 6 (13) | |
| | ФП-УД (ДТН) | 12 (18) | 9 (24) | 3 (8,5) | 3 (7) | |
| Форма ФП, n (%) | Пароксизмальна | 34 (51) | 13 (34) | 17 (49) | 22 (48) | 0,155 |
| | Персистентна | 27$^{\#}$ (40) | 17$^{\#\#}$ (45) | 15 (43) | 13 (28) | |
| | Постійна | 6 (9) | 8 (21) | 3 (8) | 11 (24) | |
| Безсимптомна ФП, n (%)$^{z}$ | | 19 (28)$^{a}$ | 7 (18)$^{a, b}$ | 3 (9)$^{a, b}$ | 1 (2)$^{b}$ | $p_{1-4}$ = 0,002 |
| Клас по шкалі EHRA, n (%) | I$^{z}$ | 19 (28)$^{a}$ | 7 (18,4)$^{a, b}$ | 3 (8,5)$^{b}$ | 1 (2,2)$^{b}$ | 0,003* |
| | II | 41 (61) | 24 (63,2) | 29 (83) | 31 (67,4) | |
| | III | 7 (11) | 7 (18,4) | 3 (8,5) | 13 (28,2) | |
| | IV | 0 | 0 | 0 | 1 (2,2) | |
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, бали | | 1 (0-2) | 1 (1-2) | 2 (1-3) | 2 (2-3) | $p_{1-3}$ <0,001<br>$p_{1-4}$ <0,001 |
| Шкала HAS-BLED, бали | | 1 (0-2) | 1 (1-2) | 2 (1-2) | 1 (1-2) | $p_{1-3}$ < 0,001<br>$p_{1-4}$ = 0,001 |

*Продовження табл. В.8*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=38 | ФКл$_3$ n=35 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Шкала $CHA_2DS_2$-VASc, бали, n (%) | 0 балів$^z$ | 27 (40) | 3 (8) | 1 (3) | 0 | <0,001 |
| | 1 бал$^z$ | 22 (33) | 21 (55) | 15 (45) | 8 (17) | |
| | ≥2 бали$^z$ | 18 (27) | 14 (37) | 19 (54) | 38 (83) | |

Примітки:

1. $^z$ – статистична значущість різниці у z-тесті (стовпчики);
2. * − результат нестійкий;
3. ** − без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця;
4. *** – без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця та ФП (УД-ДТН);
5. $^{\#}$ − у т.ч. 3 пацієнтів з тривало персистентною ФП;
6. $^{\#\#}$ − у т.ч. 3 пацієнтів з тривало персистентною ФП;
7. $^{a, b}$– кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при p<0,05.

*Таблиця В.9*

**Лабораторні показники в обстежених пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=186)**

| Показники | | $ФКл_1$ n=67 | $ФКл_2$ n=38 | $ФКл_3$ n=35 | $ФКл_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Глюкоза натще, ммоль/л | | 5,2 (4,8-5,6) n=64 | 5,3 (4,8-5,7) n=38 | 5,3 (5,0-5,9) n=35 | 5,6 (5,1-6,1) n=45 | $p_{1-4}$ = 0,003 |
| Креатинін, мкмоль/л | | 93 (84-101) n=63 | 92 (84-105) n=38 | 92 (78-102) n=35 | 94 (82-103) n=45 | 0,827 |
| рШКФ, мл/хв./1,73 $м^2$ | | 78,6 (67,0-95,0) n=63 | 74,0 (69,1-84,8) n=38 | 74,0 (63,9-83,6) n=35 | 68,7 (55,6-78,6) n=45 | $p_{1-4}$ = 0,002 |
| рШКФ (діапазони), мл/хв./1,73 $м^2$, n/N (%) | ≥90 | 18/63 (29) | 5/38 (13) | 6/35 (17,14) | 6/45 (13) | 0,012 |
| | 89-60 | 38/63 (60) | 30/38 (79) | 25/35 (71,43) | 25/45 (56) | |
| | <60 | 7/63 (11) | 3/38 (8) | 4/35 (11,43) | 14/45 (31) | |
| рШКФ (діапазони), мл/хв./1,73 $м^2$, n/N (%) | ≥90 | 29/136 (21,3) | | | 6/45 (13) | 0,003 |
| | 89-60 | 93/136 (68,4) | | | 25/45 (56) | |
| | <60 $^z$ | 14/136 (10,3) | | | 14/45 (31) | |

Примітки:

1. $p_{1-4}$ – статистична значущість відмінностей між $ФКл_1$ і $ФКл_4$;
2. $^z$ – статистична значущість відмінностей у z-тесті.

*Таблиця В.10*

**Показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з ФП за різних фенотипових кластерів (n=184)**

| Показники | $ФКл_1$ n=67 | $ФКл_2$ n=37 | $ФКл_3$ n=34 | $ФКл_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ППТ, $м^2$ | 2,02 (1,87-2,16) n=67 | 2,06 (1,98-2,17) n=38 | 1,96 (1,87-2,18) n=35 | 2,11 (1,95-2,25) n=46 | 0,267 |
| Висхідна аорта, см | 3,28 (3,03-3,48) n=35 | 3,38 (3,20-3,53) n=23 | 3,35 (3,26-3,66) n=24 | 3,31 (3,19-3,68) n=40 | 0,143 |
| ЛП (ПЗР), см | 4,0 (3,7-4,4) | 4,2 (3,9-4,4) | 4,2 (3,9-4,8) | 4,5 (4,3-5,2) | $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,008$ |
| $ОЛП_i$, $см^3/м^2$ | 30,9 (27,0-38,6) n=27 | 30,1 (26,6-36,8) n=18 | 39,5 (32,3-44,3) n=11 | 35,7 (26,9-39,1) n=11 | 0,101 |
| $ОПП_i$, $м^3/м^2$ | 26,0 (22,0-31,7) n=23 | 26,3 (20,2-30,9) n=18 | 31,3 (25,8-38,6) n=11 | 30,0 (26,9-40,5) n=8 | 0,163 |
| Легенева гіпертензія, n/N (%) | 13/66 (20) | 7/37 (19) | 6/34 (18) | 12/46 (26) | 0,733 |
| КДР ЛШ, см | 5,0 (4,7-5,3) | 4,8 (4,5-5,3) | 5,0 (4,8-5,4) | 5,6 (5,2-5,8) | $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ |
| КСР ЛШ, см | 3,3 (3,1-3,5) | 3,3 (3,2-3,6) | 3,4 (3,2-3,6) | 3,8 (3,5-4,0) | $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$ |

*Продовження табл. В.10*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=37 | ФКл$_3$ n=34 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| КДО ЛШ, см$^3$ | | 118,0 (102,0-135,0) | 107,0 (91,6-131,8) | 120,0 (103,5-140,0) | 151,8 (127,2-167,9) | $p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$<br>$p_{3-4} = 0,002$ |
| КДО$_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 59,9 (50,3-67,0) | 55,7 (46,1-61,9) | 59,2 (52,2-68,7) | 72,9 (62,7-81,5) | $p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$<br>$p_{3-4} = 0,004$ |
| КСО ЛШ, см$^3$ | | 43,1 (37,3-51,9) | 44,7 (39,4-54,0) | 46,7 (40,0-54,4) | 57,9 (49,5-70,0) | $p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$<br>$p_{3-4} = 0,005$ |
| КСО$_i$ ЛШ, мл/м$^2$ | | 21,7 (18,2-26,1) | 23,4 (18,7-26,1) | 23,8 (20,9-26,1) | 29,1 (24,0-33,5) | $p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$ |
| ФВ ЛШ, % | | 62,2 (58,9-67,2) | 59,3 (53,9-62,9) | 61,7 (58,7-64,1) | 58,7 (56,1-63,5) | $p_{1-2} = 0,006$<br>$p_{1-4} = 0,008$ |
| Ступінь зниження ФВ ЛШ, n (%) | Норма | 61 (91) | 28 (76) | 30 (88) | 43 (94) | 0,065 |
| | Незначне зниження | 6 (9) | 9 (24) | 4 (12) | 3 (6) | |
| ССФУ ЛШ, % | | 15,5 (14,5-17,3) | 13,2 (12,0-14,7) | 13,9 (12,7-14,9) | 13,5 (13,0-14,9) | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{1-4} < 0,001$ |

*Продовження табл. В.10*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=37 | ФКл$_3$ n=34 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь пригнічення ССФУ ЛШ, n (%) | Норма$^z$ | 59 (88)$^a$ | 16 (43)$^b$ | 16 (47)$^b$ | 20 (44)$^b$ | <0,001* |
| | I$^z$ | 8 (12)$^a$ | 16 (43)$^b$ | 13 (38)$^b$ | 22 (48)$^b$ | |
| | II$^z$ | 0$^a$ | 5 (14)$^b$ | 4 (12)$^b$ | 3 (6)$^{a, b}$ | |
| | III | 0 | 0 | 1 (3) | 1 (2) | |
| ТМШПд, см | | 1,03 (0,95-1,15) | 1,21 (1,10-1,27) | 1,24 (1,20-1,33) | 1,35 (1,26-1,43) | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} = 0,001$ |
| ТЗСЛШд, см | | 1,00 (0,91-1,10) | 1,13 (1,08-1,20) | 1,20 (1,14-1,27) | 1,28 (1,21-1,37) | $p_{1-2} = 0,002$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,001$ |
| Ступінь збільшення ТЗСЛШд, n (%) | Норма$^z$ | 43 (64)$^a$ | 3 (8)$^b$ | 1 (3)$^b$ | 0$^b$ | < 0,001* |
| | I$^z$ | 24 (36)$^a$ | 34 (92)$^b$ | 32 (94)$^b$ | 29 (63)$^c$ | |
| | II$^z$ | 0$^a$ | 0$^a$ | 1 (1)$^a$ | 17 (37)$^b$ | |
| ВТСЛШ, см | | 0,41 (0,36-0,45) | 0,47 (0,43-0,50) | 0,48 (0,44-0,51) | 0,46 (0,43-0,49) | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{1-4} < 0,001$ |

*Продовження табл. В.10*

| Показники | $ФКл_1$ n=67 | $ФКл_2$ n=37 | $ФКл_3$ n=34 | $ФКл_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|
| e´ (МК), см/с | 18,1 (15,1-20,5) n=20 | 13,3 (11,7-15,6) n=18 | 11,6 (9,5-15,7) n=11 | 11,0 (9,9-12,4) n=8 | $p_{1-3}$ = 0,005 $p_{1-4}$ = 0,002 |
| E/e´ (МК), у.о. | 5,5 (4,7-7,0) n=30 | 5,9 (5,2-7,4) n=18 | 7,9 (6,0-8,3) n=9 | 9,1 (6,9-10,0) n=10 | 0,069 |
| ММ ЛШ, г | 181,4 (162,9-207,1) | 217,3 (195,6-241,5) | 238,9 (215,4-282,8) | 310,0 (268,1-250,2) | $p_{1-3}$ < 0,001 $p_{1-4}$ < 0,001 $p_{2-4}$ < 0,001 $p_{3-4}$ = 0,002 |
| ММ ЛШ/ППТ, г/м$^2$ | 91,4 (81,7-104,4) | 107,4 (93,8-116,3) | 120,8 (111,0-134,4) | 146,2 (131,5-165,6) | $p_{1-3}$ < 0,001 $p_{1-4}$ < 0,001 $p_{2-4}$ < 0,001 $p_{3-4}$ = 0,006 |
| ММ ЛШ/зріст, г/м | 104,0 (91,9-118,9) | 124,0 (114,6-133,7) | 141,0 (129,7-158,5) | 183,9 (156,1-197,3) | $p_{1-3}$ < 0,001 $p_{1-4}$ < 0,001 $p_{2-4}$ < 0,001 $p_{3-4}$ = 0,002 |

*Продовження табл. В.10*

| Показники | | ФКл$_1$ n=67 | ФКл$_2$ n=37 | ФКл$_3$ n=34 | ФКл$_4$ n=46 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ступінь збільшення ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$, n (%) | Норма$^z$ | 53 (79)$^a$ | 18 (49)$^b$ | 0$^c$ | 0$^c$ | < 0,001 |
| | I$^z$ | 12 (18)$^a$ | 19 (51)$^b$ | 6 (18)$^a$ | 0$^c$ | |
| | II$^z$ | 2 (3)$^a$ | 0$^a$ | 28 (82)$^b$ | 3 (6)$^a$ | |
| | III$^z$ | 0$^a$ | 0$^a$ | 0$^a$ | 43 (94)$^b$ | |
| ГЛШ**, n (%)$^z$ | | 17 (25)$^a$ | 22 (60)$^b$ | 34 (100)$^c$ | 46 (100)$^c$ | $p_{1-2}$ < 0,001<br>$p_{1-3}$ < 0,001<br>$p_{1-4}$ < 0,001<br>$p_{2-3}$ < 0,001<br>$p_{2-4}$ < 0,001 |
| Ступінь ГЛШ**, n (%) | Немає ГЛШ$^z$ | 50 (75)$^a$ | 15 (40)$^b$ | 0$^c$ | 0$^c$ | < 0,001 |
| | I$^z$ | 14 (21)$^a$ | 18 (49)$^b$ | 10 (29)$^{a, b}$ | 0$^c$ | |
| | II$^z$ | 3 (4)$^a$ | 4 (11)$^a$ | 22 (65)$^b$ | 4 (9)$^a$ | |
| | III$^z$ | 0$^a$ | 0$^a$ | 2 (6)$^a$ | 42 (91)$^b$ | |
| Тип ремоделювання ЛШ, n (%) | НГ$^z$ | 33 (49)$^a$ | 2 (5)$^b$ | 0$^b$ | 0$^b$ | < 0,001 |
| | КР$^z$ | 17 (25)$^a$ | 13 (35)$^a$ | 0$^b$ | 0$^b$ | |
| | КГ$^z$ | 9 (14)$^a$ | 17 (46)$^b$ | 33 (97)$^c$ | 44 (96)$^c$ | |
| | ЕГ | 8 (12) | 5 (14) | 1 (3) | 2 (4) | |

Примітки:

1. * − результат нестійкий;
2. ** − комплексне урахування усіх індексів ММ ЛШ;
3. $^{z}$ – статистично значуща відмінність у стовпчиках у z-тесті (стовпчики);
4. $^{a, b, c}$ – кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при $p<0,05$;
5. $p_{1-2}$ – статистична значущість відмінностей між $ФКл_1$ і $ФКл_2$;
6. $p_{1-3}$ - статистична значущість відмінностей між $ФКл_1$ і $ФКл_3$;
7. $p_{1-4}$ - статистична значущість відмінностей між $ФКл_1$ і $ФКл_4$;
8. $p_{2-3}$ - статистична значущість відмінностей між $ФКл_2$ і $ФКл_3$;
9. $p_{2-4}$ - статистична значущість відмінностей між $ФКл_2$ і $ФКл_4$;
10. $p_{3-4}$ - статистична значущість відмінностей між $ФКл_3$ і $ФКл_4$.

*Таблиця В.11*

**Поліморфізм rs10465885, окремі демографічні, клінічні та ехокардіографічні показники у зіставних групах контролю і ФП**

| Показники | | PSM-група контролю n=45 | PSM-група ФКл$_1$ ФП n=45 | $p_1$ | PSM-група контролю n=36 | PSM-група ФКл$_{234}$ ФП n=36 | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Вік, років | | 50 (39-54) | 50 (44-55) | 0,797 | 54 (46-61) | 59 (50-63) | 0,430 |
| Чоловіки, n (%) | | 35 (78) | 33 (73) | 0,624 | 21 (58) | 21 (58) | 1,000 |
| АГ, n (%) | | 16 (36) | 18 (40) | 0,664 | 24 (67) | 24 (67) | 1,000 |
| Тривалість анамнезу АГ, років | | 7 (4-16) n=16 | 5 (3-11) n=18 | 0,551 | 7 (4-14) n=24 | 5 (4-13) n=24 | 0,878 |
| Генотип rs10465885, n/N (%), [95% ДІ] | ТТ | 13/45 (28,9) [16,4-43,2] | 6/28 (21) [8-39] | 0,731 | 12/45 (33) [19-50] | 7/24 (29) [12-50] | 0,362 |
| | СТ | 19/45 (42,2) [28,0-57,2] | 12/28 (43) [25-62] | | 15/45 (42) [26-59] | 14/24 (58) [37-78] | |
| | СС | 13/45 (28,9) [16,4-43,2] | 10/28 (36) [19-55] | | 9/45 (25) [12-41] | 3/24 (13) [2-29] | |
| Варіант rs10465885, n (%), [95% ДІ] | СС + висока ймовірність «СС» | 13 (29) [16-43] | 19 (42) [28-57] | 0,186 | 9 (25) [12-41] | 6 (17) [6-31] | 0,384 |
| | ТТ/СТ + невисока ймовірність «СС» | 32 (71) [57-84] | 26 (58) [43-72] | | 27 (75) [59-88] | 30 (83) [69-94] | |

*Продовження табл. В.11*

| Показники | PSM-група контролю n=45 | PSM-група ФКл$_1$ ФП n=45 | $p_1$ | PSM-група контролю n=36 | PSM-група ФКл$_{234}$ ФП n=36 | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Зріст, м | 1,78 (1,70-1,83) n=30 | 1,78 (1,75-1,83) n=30 | 0,719 | 1,78 (1,70-1,83) n=22 | 1,79 (1,68-1,81) n=22 | 0,807 |
| Зріст$^{2,7}$, м$^{2,7}$ | 4,74 (4,19-5,11) n=30 | 4,74 (4,53-5,11) n=30 | 0,708 | 4,74 (4,19-5,11) n=22 | 4,82 (4,06-4,96) n=22 | 0,807 |
| ППТ, м$^2$ | 1,98 (1,91-2,12) n=30 | 2,02 (1,91-2,16) n=30 | 0,665 | 2,01 (1,95-2,12) n=22 | 2,11 (2,01-2,15) n=22 | 0,258 |
| Висхідна аорта (діаметр), см | 3,4 (3,2-3,8) n=28 | 3,3 (3,1-3,5) n=15 | 0,132 | 3,7 (3,4-3,8) n=20 | 3,5 (3,3-3,6) n=15 | 0,214 |
| ЛП (ПЗР), см | 3,7 (3,4-3,9) n=30 | 4,1 (3,9-4,4) n=29 | 0,001 | 3,7 (3,6-4,0) n=22 | 4,3 (3,9-4,5) n=22 | 0,004 |
| ПШ, см | 2,5 (2,3-2,9) n=26 | 2,7 (2,5-2,8) n=17 | 0,239 | 2,4 (2,2-2,9) n=19 | 2,6 (2,4-2,9) n=14 | 0,529 |
| КДР ЛШ, см | 5,0 (4,7-5,3) n=30 | 5,1 (4,7-5,4) n=30 | 0,786 | 5,0 (4,7-5,5) n=22 | 5,0 (4,7-5,5) n=22 | 0,898 |
| КСР ЛШ, см | 3,3 (3,1-3,6) n=30 | 3,3 (3,1-3,6) n=30 | 0,665 | 3,3 (3,1-3,6) n=22 | 3,3 (3,2-3,7) n=22 | 0,617 |

*Продовження табл. В.11*

| Показники | PSM-група контролю n=45 | PSM-група ФКл$_1$ ФП n=45 | $p_1$ | PSM-група контролю n=36 | PSM-група ФКл$_{234}$ ФП n=36 | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| КДО ЛШ, см$^3$ | 116,3 (103,4-129,4) n=30 | 122,3 (103,4-140,7) n=30 | 0,415 | 116,3 (103,4-133,6) n=22 | 119,5 (99,2-149,3) n=22 | 0,898 |
| КДО$_i$ ЛШ, см$^3$/м$^2$ | 56,8 (52,5-64,6) n=30 | 60,9 (52,3-68,1) n=30 | 0,374 | 56,2 (52,5-65,2) n=22 | 56,9 (48,1-68,7) n=22 | 0,935 |
| КСО ЛШ, см$^3$/м$^2$ | 43,7 (36,4-51,9) n=30 | 43,5 (38,0-54,0) n=30 | 0,797 | 45,1 (38,0-53,4) n=22 | 46,1 (40,0-54,4) n=22 | 0,585 |
| КСО$_i$ ЛШ, см$^3$/м$^2$ | 21,9 (18,7-25,6) n=30 | 21,5 (18,6-27,9) n=30 | 0,843 | 22,3 (19,8-25,9) n=22 | 23,6 (20,7-26,1) n=22 | 0,617 |
| ФВ ЛШ, % | 61,4 (58,4-64,6) n=30 | 62,7 (57,8-67,5) n=30 | 0,374 | 61,4 (58,1-63,9) n=22 | 61,3 (53,9-65,2) n=22 | 0,736 |
| ТМШПд, см | 1,07 (0,96-1,27) n=30 | 1,03 (0,95-1,10) n=30 | 0,260 | 1,11 (1,00-1,28) n=22 | 1,25 (1,15-1,33) n=22 | 0,039 |

*Продовження табл. В.11*

| Показники | PSM-група контролю n=45 | PSM-група ФКл$_1$ ФП n=45 | $p_1$ | PSM-група контролю n=36 | PSM-група ФКл$_{234}$ ФП n=36 | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ТЗСЛШд, см | 1,02 (0,90-1,14) n=30 | 1,00 (0,91-1,04) n=30 | 0,613 | 1,08 (0,94-1,17) n=22 | 1,19 (1,10-1,27) n=22 | 0,024 |
| ССФУ ЛШ, % | 15,8 (13,8-17,5) n=30 | 15,8 (14,0-17,6) n=30 | 0,654 | 14,8 (13,7-16,7) n=22 | 13,6 (12,2-15,0) n=22 | 0,047 |
| ВТСЛШ, у.о. | 0,40 (0,35-0,46) n=30 | 0,40 (0,36-0,43) n=30 | 0,485 | 0,43 (0,36-0,46) n=22 | 0,47 (0,43-0,50) n=22 | 0,035 |
| ММ ЛШ, г | 206,6 (153,0-245,6) n=30 | 184,7 (170,0-200,2) n=30 | 0,321 | 209,9 (185,2-257,0) n=22 | 241,1 (217,3-284,5) n=22 | 0,089 |
| ММ ЛШ/ППТ, г/м$^2$ | 98,2 (80,3-123,6) n=30 | 93,1 (85,2-100,7) n=30 | 0,321 | 105,4 (88,5-124,8) n=22 | 116,4 (99,9-133,4) n=22 | 0,144 |
| ММ ЛШ/зріст, г/м | 111,3 (91,5-144,5) n=30 | 103,9 (96,4-112,3) n=30 | 0,390 | 119,0 (98,5-146,8) n=22 | 136,1 (119,4-156,3) n=22 | 0,085 |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$, г/м$^{2,7}$ | 41,1 (34,0-55,5) n=30 | 39,7 (35,8-44,2) n=30 | 0,321 | 45,3 (37,0-56,7) n=22 | 53,4 (47,0-57,4) n=22 | 0,080 |

Примітки:

1. $p_1$ – статистична значущість різниці між відповідними PSM-групами (контроль проти ФКл$_1$);
2. $p_2$ – статистична значущість різниці між відповідними PSM-групами (контроль проти ФКл$_{234}$).

Додаток Г

**Допоміжні таблиці і рисунки до розділу 6**

*Таблиця Г.1*

**Клінічний перебіг ФП у динаміці спостереження**

| Варіант клінічного перебігу | n/N (%) |
|---|---|
| Клінічно значущі повторні епізоди ФП на момент повторного візиту не реєструвались | 29/161 (18,0) |
| Одиничний епізод ТП (тривалістю до 7 діб) | 1/161 (0,6) |
| Одиничний епізод ФП (тривалістю до 7 діб) | 6/161 (3,7) |
| Одиничний епізод ФП (тривалістю ≥7 діб) | 2/161 (1,2) |
| Нечасті епізоди ФП (тривалістю до 7 діб), у т.ч.: | 9/161 (5,6) |
| без суттєвих змін частоти/тривалості | 4/161 (2,5) |
| зі зниженням частоти | 1/161 (0,6) |
| недостатньо даних для оцінювання динаміки змін частоти/тривалості епізодів | 4/161 (2,5) |
| Часті епізоди ФП (тривалістю до 7 діб), у т.ч.: | 62/161 (38,5) |
| без суттєвих змін частоти/тривалості | 24/161 (14,9) |
| збільшення частоти епізодів без суттєвих змін їх тривалості | 6/161 (3,7) |
| збільшення частоти епізодів та збільшення їх тривалості | 2/161 (1,2) |
| збільшення частоти епізодів та зменшення їх тривалості | 2/161 (1,2) |
| збільшення тривалості епізодів без суттєвих змін їх частоти | 3/161 (1,9) |
| зменшення частоти епізодів без суттєвих змін їх тривалості | 11/161 (6,8) |
| зменшення частоти і тривалості епізодів | 4/161 (2,5) |
| недостатньо даних для оцінювання динаміки змін частоти/тривалості епізодів | 10/161 (6,2) |

*Продовження табл. Д.1*

| Варіант клінічного перебігу | n/N (%) |
|---|---|
| Нечасті епізоди ФП (з різною тривалістю, у т.ч. до 7 діб і ≥7 діб) | 1/161 (0,6) |
| Часті епізоди ФП (з різною тривалістю, у т.ч. до 7 діб і ≥7 діб) | 1/161 (0,6) |
| Установлення епізоду ФП тривалістю ≥7 діб | 2*/161 (1,2) |
| Постійна форма ФП на момент включення в дослідження, у т.ч.: | 13**/161 (8,1) |
| утримання адекватного контролю ЧШС | 5/161 (3,1) |
| дані про прогресування клінічних ознак СН на тлі неадекватного контролю ЧШС | 5/161 (3,1) |
| недостатньо даних для оцінювання адекватності контролю ЧШС і клінічних ознак СН | 3/161 (1,9) |
| Установлення постійної форми ФП | 32***/153[#] (20,9) |

Примітки:

1. * − тривалістю 2 і 5 місяців, відповідно, на момент повторного візиту (з вирішенням питання про доцільність і можливість відновлення СР);
2. ** − в інших 15 пацієнтів діагноз був встановлений на момент виписування зі стаціонару (у 6 випадках в динаміці спостереження діагноз був переглянутий на користь персистентної в 1 пацієнта (спонтанна кардіоверсія) і тривало персистентної – у 5 [на тлі проведеної РЧА]);
3. *** − у 9 випадках як консенсус між пацієнтом і клініцистом, і у 23 – у динаміці спостереження;
4. [#] − у 13 пацієнтів постійна форма ФП була на момент включення в дослідження, а у 20 випадках не було даних про встановлення постійної форми ФП у динаміці спостереження.

*Таблиця Г.2*

**Фармакотерапія пацієнтів з ФП у динаміці спостереження (n=161)**

| Препарати | Прийом на момент повторного візиту n/N* (%) | Фармакотерапія у динаміці спостереження | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Продовження прийому на момент повторного візиту n/N** (%) | Припинення прийому на момент повторного візиту n/N** (%) | Прийом препарату розпочато у динаміці спостереження n/N*** (%) |
| ІАПФ | 47/161 (29,2) | 44/76 (58) | 32/76 (42) | 3/85 (4) |
| БРА | 34/161 (21,1) | 27/38 (71) | 11/38 (29) | 7/123 (5,7) |
| АА | 7/161 (4,4) | 3/11 (27) | 8/11 (73) | 4/150 (2,7) |
| ІАПФ/БРА | 81/161 (50,3) | 78/111 (70,3) | 33/111 (29,7) | 3/50 (6) |
| ІАПФ/БРА/АА | 85/161 (52,8) | 80/112 (71,4) | 32/112 (28,6) | 5/49 (10,2) |
| ББ | 77/161 (47,8) | 57/99 (57,6) | 42/99 (42,4) | 20/62 (32) |
| БКК# | 27/161 (16,8) | 21/40 (53) | 19/40 (47) | 6/121 (5,0) |
| Діуретики | 33/161 (20,5) | 25/43 (58) | 18/43 (42) | 8/118 (6,8) |
| Статини | 22/161 (13,7) | 17/64 (27) | 47/64 (73) | 5/97 (5) |
| ААгр | 65/161 (40,4) | 37/58 (64) | 21/58 (36) | 28/103 (27,2) |
| АК | 52/161## (32,3) | 41/89 (46) | 48/89 (54) | 11/72 (15) |
| БКК### | 2/161 (1,2) | 1/4 (25) | 3/4 (65) | 1/157 (0,6) |
| Пропафенон | 18/161 (11,2) | 12/38 (32) | 26/38 (68) | 6/123 (4,9) |
| Етацизин | 10/161 (6,2) | 7/25 (28) | 18/25 (72) | 3/136 (2,2) |
| Аміодарон | 21/161 (13,0) | 13/68 (19) | 55/68 (81) | 8/93 (9) |
| Соталол | 11/161 (6,8) | 2/5 (40) | 3/5 (60) | 9/156 (5,8) |
| Дигоксин | 6/161 (3,7) | 2/7 (29) | 5/7 (71) | 4/154 (2,6) |

Примітки:

1. * − по відношенню до кількості пацієнтів з доступними даними про фармакотерапію на момент повторного візиту;
2. ** − по відношенню до кількості пацієнтів, яким препарати була призначені на момент виписування зі стаціонару;
3. *** − по відношенню до кількості пацієнтів, яким препарати не були призначені на момент виписування зі стаціонару;
4. # – дигідропіридинові;
5. ## − у т.ч.: АК не були призначені на момент виписування зі стаціонару, і їх не приймали на момент повторного візиту – 11 (6,8%) пацієнтів; розпочали прийом ААгр – 4 пацієнтів (2,5%); припинили прийом ААгр – 10 (6,2%); продовжують приймати ААгр – 37 (23,0%); перейшли з прийому ААгр на АК – 11 (6,8%); припинили прийом АК – 23 (14,3%); перейшли з прийому АК на ААгр – 24 (14,9%); продовжують прийом АК – 41 (25,5%);
6. ### – недигідропіридинові.

*Таблиця Г.3*

**Характеристики випадків МКВ (n=32)**

| Характеристики | n (%) |
|---|---|
| Форма ФП: | |
| - пароксизмальна | 15 (47) |
| - персистентна | 16 (50) |
| - тривало персистентна | 1 (3) |
| Уперше діагностована ФП, у т.ч.: | 12 (38) |
| - епізод відомої давнини | 9 (28) |
| - точна тривалість епізоду невідома | 3 (9) |
| Тривалість останнього (єдиного) епізоду ФП: | |
| - <24 годин* | 11 (34,4) |
| - ≥24 години – <1 місяця** | 11 (34,4) |
| - ≥1 місяця*** | 10 (31,2) |
| Препарати (і шляхи введення), на тлі застосування яких відбулась МКВ (конверсія СР): | |
| - аміодарон парентерально | 3 (9) |
| - аміодарон перорально | 8 (25) |
| - аміодарон парентерально і перорально | 5 (16) |
| - аміодарон парентерально + пропафенон перорально | 3 (9) |
| - прокаїнамід | 1 (3) |
| - аміодарон парентерально і перорально + пропафенон перорально | 4 (13) |
| - аміодарон перорально + пропафенон перорально | 3 (9) |
| - пропафенон перорально | 3 (9) |
| - прокаїнамід + аміодарон перорально | 1 (3) |
| - верапаміл + дигоксин (обидва парентерально)# | 1 (3) |

*Продовження табл. Г.3*

| Характеристики | n (%) |
|---|---|
| Етап, на якому відбулась МКВ (конверсія СР): | |
| - догоспітальний (бригада Е(ш)МД) | 4 (13) |
| - амбулаторний (до індексної госпіталізації чи після її завершення) | 8 (25) |
| - госпітальний (індексна госпіталізація) | 20 (63) |
| Клінічний наслідок на етапі повторного візиту: | |
| - утримання СР | 9 (28) |
| - Рецидив ФП## | 23 (72) |

Примітки:

1. Е(ш)МД – екстрена (швидка) медична допомога;
2. * − Me ($Q_1$-$Q_3$) 6 (3-12) годин;
3. ** − Me ($Q_1$-$Q_3$) 3 (1-7) доби;
4. *** − Me ($Q_1$-$Q_3$) 45 (45-180) діб;
5. # − конверсія СР;
6. ## − повторне виникнення клінічно значущого епізоду ФП у терміни: <1 місяця – в 1 випадку (через 3 доби); ≥1 місяця – <1 року – у 18 випадках ([Me ($Q_1$-$Q_3$)] 81 [45-136] доба; у 15 випадках у термін від ≥1 до <6 місяців; у 3 випадках – у термін від ≥6 до <12 місяців); ≥1 року – у 4 випадках (через 415, 480, 665 і 730 діб, відповідно).

*Таблиця Г.4*

**Характеристики випадків ЕКВ (EIT) (n=63)**

| Характеристики | n/N (%) |
|---|---|
| Форма ФП: | |
| - персистентна | 60/63 (95) |
| - тривало персистентна | 3/63 (5) |
| Етап виконання: | |
| - анамнестично (по відношенню до індексної госпіталізації) | 8/63 (13) |
| - під час індексної госпіталізації | 49/63 (78) |
| - у динаміці спостереження | 6/63 (10) |
| Уперше діагностована ФП, у т.ч.: | 29/63 (46) |
| - епізод відомої давнини | 8/63 (13) |
| - точна тривалість епізоду невідома | 21/63 (33) |
| Кількість нанесених розрядів дефібрилятора: | |
| - 1 | 46/54* (85) |
| - 2 | 7/54* (13) |
| - 3 | 1/54* (2) |
| Тривалість останнього (єдиного) епізоду ФП: | |
| - <1 місяця** | 13/63 (21) |
| - ≥1 – <2 місяців | 15/63 (24) |
| - ≥2 – <3 місяців | 3/63 (5) |
| - ≥3 – <4 місяців | 8/63 (13) |
| - ≥4 – <5 місяців | 6/63 (9) |
| - ≥5 – <6 місяців | 1/63 (1) |
| - ≥6 – <7 місяців | 5/63 (8) |
| - ≥7 – <8 місяців | 3/63 (5) |
| - ≥8 – <9 місяців | 1/63 (1) |
| - ≥9 – <10 місяців | 3/63 (5) |
| - ≥10 – <11 місяців | 0 |
| - ≥11 – <12 місяців*** | 2/63 (3) |
| - ≥12 місяців# | 3/63 (5) |

*Продовження табл. Г.4*

| Характеристики | n/N (%) |
|---|---|
| Клінічний наслідок на етапі повторного візиту: | |
| - утримання СР | 16/63 (25) |
| - рецидив ФП, у т.ч.: | 47/63 (75) |
| • ЕКВ (EIT) початково неефективна | 1/63 (2) |
| • негайний рецидив (у перші хвилини після процедури) | 4/63 (6) |
| • рецидив у термін ≤5 днів (ранній) | 6/63 (10) |
| • рецидив у термін >5 днів (пізній), у т.ч.: | 36/63 (57) |
| ➢ у термін до <1 місяця## | 11/63 (18) |
| ➢ у термін ≥1 місяця – <6 місяців### | 13/63 (21) |
| ➢ у термін ≥6 місяців – <12 місяців† | 6/63 (10) |
| ➢ у термін ≥12 місяців‡ | 6/63 (10) |

Примітки:

1. * – серед пацієнтів з доступними даними;
2. ** – Me ($Q_1$-$Q_3$) 9 (7-24) днів;
3. *** – Me ($Q_1$-$Q_3$) 90 (51-180) днів (пацієнти з тривалістю епізоду ≥1 – <12 місяців; n=47);
4. # – тривалість 12, 12 і 36 місяців, відповідно;
5. ## – Me ($Q_1$-$Q_3$) 9 (7-16) діб;
6. ### – Me ($Q_1$-$Q_3$) 60 (30-60) діб;
7. † – через 180, 240, 244, 255, 313 і 339 діб, відповідно ([Me ($Q_1$-$Q_3$)] 250 [240-313] діб);
8. ‡ – через 583, 365, 370, 686, 772 і 997 діб, відповідно ([Me ($Q_1$-$Q_3$)] 635 [370-772] діб).

*Таблиця Г.5*

**Кількість пацієнтів, процедур РЧА та їхні типи (анамнестично, під час індексної госпіталізації і на етапі динамічного спостереження)***

| Показники | Анамнез | Індексна госпіталізація | Динамічне спосте-реження | Усього |
|---|---|---|---|---|
| Кількість пацієнтів | 8 | 1 | 21 | 26 |
| Кількість пацієнтів з повторними процедурами, у т.ч.: | 3 | - | 5 | 9 |
| - 2 процедури | 1 | - | 5 | 7 |
| - 3 процедури | 1 | - | - | - |
| - 4 процедури | 1 | - | - | 1 |
| - 5 процедур | - | - | - | - |
| - 6 процедур | - | - | | 1 |
| Загальна кількість процедур, у т.ч.: | 14 | 1 | 26 | 41 |
| - ІЛВ | 7 | - | 10 | 18 |
| - КТБ | 3 | 1 | 3 | 6 |
| - ІЛВ/КТБ | 4 | - | 13 | 17 |

Примітка. * − Серед 104 пацієнтів, в яких аналізували випадки ВСР.

*Таблиця Г.6*

**Характеристики випадків РЧА (n=27)**

| Характеристики | n (%) |
|---|---|
| Форма ФП: | |
| - пароксизмальна* | 14 (52) |
| - персистентна** | 7 (26) |
| - тривало персистентна*** | 6 (22) |
| Плановий прийом ААП в анамнезі: | |
| - класу I | 15 (56) |
| - класу III | 17 (63) |
| Рефрактерність до ААП класів I/III в анамнезі (кількість): | |
| - 1 | 9 (33) |
| - 2 | 8 (30) |
| - 3 | 2 (7) |
| - 4 | 3 (11) |
| Тип РЧА: | |
| - ІЛВ | 9 (33) |
| - КТБ[#] | 4 (15) |
| - ІЛВ/КТБ | 14 (52) |
| Етап виконання РЧА: | |
| - анамнестично | 4 (15) |
| - під час індексної госпіталізації | 1 (4) |
| - у динаміці спостереження | 22 (82) |
| Клінічний наслідок на етапі повторного візиту: | |
| - утримання СР | 12 (44) |
| - рецидивування ФП, у т.ч. [##]: | 15 (56) |
| • ранні рецидиви [###] | 8 (30) |
| • власне рецидиви (у період від 3 до 12 місяців)[†] | 5 (19) |
| • пізні («дуже пізні») рецидиви (у період ≥12 місяців)[‡] | 2 (7) |

Примітки:

1. * – пацієнти з частими короткими епізодами ФП (середня тривалість [Me ($Q_1$-$Q_3$)] 3 (2-7) години (n=14); максимальна тривалість [Me ($Q_1$-$Q_3$)] 20 (7-24) годин [n=9]);
2. ** – 2 пацієнтів на тлі епізодів ФП тривалістю 4 і 8 місяців, відповідно; 1 пацієнт – на тлі епізоду ФП-ТП тривалістю >1 місяця (в анамнезі – часті короткі епізоди ФП); 1 пацієнт – різна тривалість епізодів ФП, у т.ч. >7 діб; 3 пацієнтів – ЕКВ (EIT) в анамнезі (напередодні проведення РЧА – часті короткі епізоди ФП);
3. *** – 6 випадків ФП з тривалістю анамнезу, відповідно, 24, 28, 48, 60, 96 і 156 місяців;
4. # – випадки включені в аналіз, зважаючи на відомий ризик повторного виникнення ФП після проведення РЧА з приводу типового ТП [323, 324, 326, 328, 331, 332];
5. ## – тип рецидиву ФП оцінювали за [264];
6. ### – повторне виникнення епізодів ФП/ТП/передсердної тахікардії тривалістю ≥30 секунд упродовж «сліпого» періоду (3 місяців після проведення РЧА); у всіх випадках ці епізоди реєструвались і після завершення «сліпого» періоду;
7. † – через 186, 230, 240, 240 і 308 діб, відповідно;
8. ‡ – через 365 і 510 діб, відповідно.

*Таблиця Г.7*

**Клінічні характеристики випадків ВСР**

| Показники | | МКВ n=32* | ЕКВ (ЕІТ) n=63** | РЧА n=27*** | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Вік на момент ВСР, років | | 54 (40-58) | 51 (41-57) | 51 (45-59) | 0,793 |
| Вік на момент ВСР, років (діапазони), n (%) | ≤30 | 3 (9) | 3 (5) | 0 | 0,181 |
| | 31-40 | 5 (16) | 11 (17) | 3 (11) | |
| | 41-50 | 4 (12,5) | 15 (24) | 11 (41) | |
| | 51-60 | 16 (50) | 29 (46) | 8 (30) | |
| | 61-65 | 4# (12,5) | 5## (8) | 5### (18) | |
| Стать, n/N (%) | Чоловіки | 23/29 (79) | 42/53 (79) | 15/22 (68) | 0,549 |
| | Жінки | 6/29 (21) | 11/53 (21) | 7/22 (32) | |
| ГХ та її стадія, n/N (%) | Немає ГХ | 10/29 (35) | 15/53 (28) | 11/22 (50) | 0,272 |
| | I | 1/29 (3) | 3/53 (6) | 0 | |
| | II | 13/29 (45) | 21/53 (40) | 10/22 (46) | |
| | III | 5/29 (17) | 14/53 (26) | 1/22 (4) | |
| ІХС, n/N (%) | | 17/29 (59) | 32/53 (60) | 13/22 (59) | 0,986 |
| ЦД, n/N (%) | | 1/29 (3) | 3/53 (6) | 1/22 (4) | 0,903 |
| СН та її стадія, n/N (%) | Немає СН | 5/29 (17,2) | 11/53 (21) | 7/22 (32) | 0,318 |
| | I | 21/29 (72,4) | 30/53 (57) | 13/22 (59) | |
| | IIA | 3/29 (10,4) | 12/53 (22) | 2/22 (9) | |

*Продовження табл. Г.7*

| Показники | | МКВ n=32* | ЕКВ (ЕІТ) n=63** | РЧА n=27*** | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, n/N (%) | 0 | 7/29 (4) | 12/53 (23) | 7/22 (32) | 0,939 |
| | 1 | 11/29 (38) | 19/53 (36) | 7/22 (32) | |
| | ≥2 | 11/29 (38) | 22/53 (41) | 8/22 (36) | |
| Вік дебюту ФП, років | | 49 (36-55)* | 50 (40-55)** | 46 (39-51)*** | 0,454 |
| Вік дебюту ФП, років (діапазони), n/N (%) | ≤30 | 3/29 (10) | 3/53 (6) | 2/22 (9) | 0,763 |
| | 31-40 | 6/29 (21) | 12/53 (23) | 4/22 (18) | |
| | 41-50 | 7/29 (24) | 13/53 (25) | 10/22 (45) | |
| | 51-60 | 11/29 (38) | 21/53 (39) | 5/22 (23) | |
| | 61-65 | 2/29 (7) | 4/53 (7) | 1/22 (5) | |
| Анамнез ФП, місяців | | 13 (1-48) | 11(3-42) | 77 (24-132) | $p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$ |
| Середня/ максимальна тривалість епізоду (-ів) ФП, n/N (%) | <24 год[z] | 11 (34) | 0 | 16 (59) | < 0,001[†] |
| | 24 – до 48 год | 5 (16) | 0 | 1 (4) | |
| | 48 год – до 7 діб | 2 (6) | 2 (3) | 1 (4) | |
| | 7 діб – до 1 міс. | 4 (13) | 11 (17) | 0 | |
| | 1 міс. – до 1 року[z] | 9 (28) | 47 (75) | 3 (11) | |
| | ≥1 року | 1 (3) | 3 (5) | 6 (22) | |
| ЕІТ в анамнезі, n (%) | | 7[††] (22) | 16[†††] (25) | 8[‡] (30) | 0,793 |

Примітки:

1. * – 29 пацієнтів;
2. ** – 53 пацієнти;
3. *** – 22 пацієнти; восьми пацієнтам в анамнезі виконувались процедури РЧА (у т.ч. 2 пацієнтам – повторно): ІЛВ – 4; КТБ – 2; та ІЛВ/КТБ – 2 пацієнтам;
4. # – Вік включення в дослідження/вік дебюту ФП (років), відповідно: 61/57; 62/62; 65/45; 65/64;
5. ## – Вік включення в дослідження/вік дебюту ФП (років), відповідно: 61/61; 62/62; 63/61; 65/57; 65/65;
6. ### – Вік включення в дослідження/вік дебюту ФП (років), відповідно: 61/47; 62/45; 63/62; 63/57; 65/54;
7. $p_{1\text{-}3}$ – статистична значущість відмінності між МКВ та РЧА;
8. $p_{2\text{-}3}$ – статистична значущість відмінності між ЕКВ (ЕІТ) та РЧА;
9. $^{z}$ – статистична значущість відмінності у z-тесті (стовпчики);
10. † – результат нестійкий;
11. †† – у т.ч. в 1 випадку – повторно;
12. ††† – у т.ч. в 3 випадку – повторно;
13. ‡ – у т.ч. в 2 випадку – повторно.

*Таблиця Г.8*

**Утримання СР за різних способів ВСР на окремих етапах спостереження**

| Етапи спостереження (після ВСР) | Спосіб ВСР | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | МКВ n=32 | ЕКВ (ЕІТ) n=63 | РЧА n=27 | |
| Утримання СР на етапі 3-місячного спостереження («90 днів»), n (%) | 21 (66) | 29 (46) | 19 (70) | 0,050 |
| Утримання СР на етапі 6-місячного спостереження («180 днів»), n (%) | 16 (50) | 27 (43) | 18 (67) | 0,117 |
| Утримання СР на етапі 1-річного спостереження («360 днів»), n/N (%) | 12/31 (39) | 18/61 (29) | 10/24 (42) | 0,482 |
| Утримання СР на етапі 1,5-річного спостереження («540 днів»), n/N (%) | 6/27 (22) | 14/57 (25) | 6/21 (29) | 0,879 |
| Утримання СР на етапі 2-річного спостереження («720 днів»), n/N (%) | 3/26 (11) | 6/51 (12) | 5/20 (25) | 0,320 |
| Утримання СР на етапі 2,5-річного спостереження («900 днів»), n/N (%) | 1/24 (4) | 2/48 (4) | 4/19 (21) | 0,049* |
| Утримання СР на етапі 3-річного спостереження («1080 днів»), n/N (%) | 1/24 (4) | 0/47 | 0/15 | 0,271 |

Примітка. * − результат нестійкий; у процедурі МЛГ немає статистично значущих відмінностей при парних зіставленнях.

*Таблиця Г.9*

**Зведені оцінки Kaplan-Meier для всіх 122 випадків ВСР (за різних способів ВСР)**

| Показники | | У цілому N=122 | Спосіб ВСР | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | МКВ N=32 | ЕКВ (EIT) N=63 | РЧА N=27 |
| Нецензуровані випадки (рецидив ФП), n (%) | | 85 (70) | 23 (72) | 47 (75) | 15 (56) |
| Цензуровані випадки, n (%) | | 37 (30) | 9 (28) | 16 (25) | 12 (44) |
| Ме дожиття, днів (95% ДІ) | | 186 (91-313) | 163 (90-480) | 60 (30-313) | 365 (186-510) |
| Імовірність дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР (95% ДІ) | 3-місячне | 0,631 (0,546-0,717) | 0,656 (0,492-0,821) | 0,460 (0,337-0,583) | 0,741 (0,575-0,906) |
| | Піврічне | 0,508 (0,419-0,597) | 0,500 (0,327-0,673) | 0,429 (0,306-0,551) | 0,667 (0,489-0,844) |
| | Річне | 0,381 (0,294-0,468) | 0,406 (0,327-0,673) | 0,330 (0,213-0,447) | 0,469 (0,276-0,662) |
| | Півторарічне | 0,336 (0,249-0,424) | 0,406 (0,236-0,576) | 0,313 (0,197-0,429) | 0,402 (0,196-0,607) |
| | Дворічне | 0,264 (0,170-0,358) | 0,195 (0,022-0,368) | 0,246 (0,121-0,371) | 0,402 (0,196-0,607) |

Примітки:

1. N – загальна кількість випадків (у цілому та окремо у кожній групі);
2. n – кількість нецензурованих і цензурованих випадків (у цілому та окремо у кожній групі).

*Таблиця Г.10*

**Спосіб ВСР та дожиття без повторного виникнення ФП (n=122)***

| Параметри | | β | СП | W | df | P | HR (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Спосіб ВСР | РЧА (реф) (n=27) | - | - | 5,695 | 2 | 0,058 | - |
| | МК (n=32) | 0,048 | 0,171 | 0,079 | 1 | 0,778 | 1,049 (0,751-1,467) |
| | ЕІТ (n=63) | 0,325 | 0,148 | 4,842 | 1 | 0,028 | 1,385 (1,036-1,850) |

Примітки:

1. * – Нецензуровані випадки/цензуровані випадки: 85/37;
2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – Статистика критерію Вальда $\chi^2$; HR – відношення ризиків (Hazard ratio); ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
3. «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2$ = 6,165; df = 2; p=0,046 (omnibus-test).

*Таблиця Г.11*

**Поліморфізм rs10465885, клінічні, лабораторні та ехокардіографічні показники, відібрані для уні- та мультиваріантного аналізу предикторів досліджуваних клінічних наслідків**

| Показники | Клінічний наслідок | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Дожиття без ФП після ВСР | ФП90 | ФП360 | Встановлення постійної форми ФП |
| Спосіб ВСР (категорії: «МКВ»; «ЕКВ (EIT)»; «РЧА») | + | + | + | - |
| Варіант rs10465885 (категорії: [CC + висока ймовірність «CC»]; [не-CC + невисока ймовірність «CC»]) | + | + | + | + |
| Клінічні характеристики | | | | |
| Вік (на момент включення в дослідження; градації: «≤30»; «31-40»; «41-50»; «51-60»; «61-65» років) | + | + | - | - |
| Стать (категорії: «чоловіки»; «жінки») | + | - | - | - |
| ІМТ (градації: «норма»; «надлишкова маса тіла»; «ожиріння I ступеня»; «ожиріння II ступеня»; «ожиріння III ступеня») | + | + | + | - |
| ГХ (категорії: «є»; «немає») | + | - | - | - |
| Стадія ГХ (градації: «немає ГХ»; «I»; «II»; «III» стадія) | + | - | - | + |
| Ступінь АГ (анамнестично; градації: «немає АГ»; «1»; «2»; «3» ступінь) | + | + | - | - |

*Продовження табл. Г.11*

| Показники | Клінічний наслідок | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Дожиття без ФП після ВСР | ФП90 | ФП360 | Встановлення постійної форми ФП |
| Тривалість анамнезу АГ (градації: «немає АГ»; «<5»; «5-9»; «10-14»; «≥15» років) | + | + | - | + |
| Глобальний ССР (градації: «низький»; «середній»; «високий»; «дуже високий») | + | - | + | - |
| ІХС (категорії: «є»; «немає») | + | - | - | - |
| СН та її стадія (градації: «немає СН»; «СН І стадії»; «СН ІІА стадії») | + | - | + | + |
| ЦД (категорії: «є»; «немає») | + | - | - | - |
| Вік дебюту ФП (градації: «≤30»; «31-40»; «41-50»; «51-60»; «61-65» років) | + | - | - | - |
| Тип ФП на момент включення в дослідження (категорії: «рецидивна ФП»; «ФП-УД (ВД)»; «ФП-УД (ДТН)» | + | - | + | - |
| Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (градації: «0»; «1»; «≥2») | + | + | + | + |
| Δ (Вік включення в дослідження – вік дебюту ФП) (градації: «0»; «1-2»; «3-6»; «≥7» років) | + | - | - | - |

*Продовження табл. Г.11*

| Показники | Клінічний наслідок | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Дожиття без ФП після ВСР | ФП90 | ФП360 | Встановлення постійної форми ФП |
| Анамнез ФП (категорії: «до 1 міс.»; «1 міс. – до 1 року»; «≥1 року») | + | - | + | - |
| Середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП (градації: «<24 год»; «24-48 год»; «48 год – 7 діб»; «7 діб – до 1 міс.»; «1 міс. – до 1 року»; «≥12 міс.») | + | - | + | + |
| Загальна кількість процедур ЕКВ (EIT)* (градації: «не було ЕКВ (EIT)»; «1»; «≥2») | - | - | - | + |
| Загальна кількість процедур РЧА* (градації: «не було РЧА»; «1»; «≥2») | - | - | - | + |
| Лабораторні показники | | | | |
| Гемоглобін (градації: «<132»; «132-139»; «140-150»; «≥151» г/л) | - | + | - | - |
| MCV (градації: «<85»; «85-89»; «90-94»; «≥95» фл) | - | + | - | - |
| ЗХС (градації: «<4,8»; «4,9-5,5»; «5,6-6,0»; «≥6,1» ммоль/л) | + | + | + | - |
| рШКФ (градації: «≥90»; «60-89»; «<60» мл/хв/1,73 м$^2$) | + | + | + | - |

*Продовження табл. Г.11*

| Показники | Клінічний наслідок | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Дожиття без ФП після ВСР | ФП90 | ФП360 | Встановлення постійної форми ФП |
| Глюкоза натще (градації: «<4,9»; «4,9-5,2»; «5,3-5,7»; «≥5,8» ммоль/л) | + | - | + | - |
| RDW (градації: «<13,0»; «13,0-13,9»; «14,0-14,9»; «≥15» %) | - | - | + | + |
| Ехокардіографічні показники | | | | |
| ПЗР ЛП (градації: «норма»; «збільшення I ступеня»; «збільшення II ступеня»; «збільшення III ступеня») | + | + | + | + |
| ССФУ ЛШ (градації: «норма»; «пригнічення I ступеня»; «пригнічення II ступеня»; «пригнічення III ступеня») | + | + | + | + |
| ТМШПд (градації: «норма»; «збільшення I ступеня»; «збільшення II ступеня»; «збільшення III ступеня») | + | + | - | - |
| ТЗСШПд (градації: «норма»; «збільшення I ступеня»; «збільшення II ступеня») | + | - | - | + |
| ММ ЛШ/зріст$^{2,7}$ (градації: «норма»; «ГЛШ I ступеня»; «ГЛШ II ступеня»; «ГЛШ III ступеня) | + | + | - | - |
| ГЛШ** (градації: «норма»; «ГЛШ I ступеня»; «ГЛШ II ступеня»; «ГЛШ III ступеня») | + | - | + | - |

*Продовження табл. Г.11*

| Показники | Клінічний наслідок | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Дожиття без ФП після ВСР | ФП90 | ФП360 | Встановлення постійної форми ФП |
| ФВ ЛШ (градації: «норма»; «незначне зниження») | + | - | - | - |

Примітки:

1. * - анамнестично, під час індексної госпіталізації, та у динаміці спостереження;
2. ** – з урахуванням усіх трьох індексів ММ ЛШ.

*Таблиця Г.12*

**Предиктори дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР (n=117)***

| Параметри | | β | СП | W | df | p | HR (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Спосіб ВСР | РЧА (реф) (n=26) | - | - | 6,772 | 2 | 0,025 | - |
| | МКВ (n=29) | 0,039 | 0,178 | 0,049 | 1 | 0,825 | 1,040 (0,734-1,475) |
| | ЕКВ (EIT) (n=62) | 0,376 | 0,155 | 5,918 | 1 | 0,015 | 1,456 (1,076-1,972) |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали) | 0 (реф) (n=35) | - | - | 6,730 | 2 | 0,025 | - |
| | 1 (n=39) | −0,444 | 0,172 | 6,667 | 1 | 0,010 | 0,642 (0,458-0,899) |
| | ≥2 (n=43) | 0,223 | 0,153 | 2,140 | 1 | 0,143 | 1,250 (0,927-1,687) |

Примітки:

1. * – Нецензуровані випадки/цензуровані випадки: 81/36;
2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда $\chi^2$; HR – відношення ризиків (Hazard ratio); ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
3. «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2$ = 13,291; df = 4; p=0,010 (omnibus-test).

*Таблиця Г.13*

**Утримання СР після ВСР у пацієнтів з ФП за різних градацій балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc**

| Показники | Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | 0<br>n=35 | 1<br>n=43 | ≥2<br>n=44 | |
| Утримання СР на етапі 3-місячного спостереження («90 днів»), n (%)[z] | 18 (51) | 31 (72) | 20 (45) | 0,033 |
| Утримання СР на етапі 6-місячного спостереження («180 днів»), n (%)[z] | 14 (40) | 29 (67) | 18 (41) | 0,018 |
| Утримання СР на етапі 1-річного спостереження («360 днів»), n/N (%)[z] | 9/34 (26) | 21/39 (54) | 10/43 (23) | 0,007* |
| Утримання СР на етапі 1,5-річного спостереження («540 днів»), n/N (%) | 5/30 (17) | 11/32 (34) | 10/43 (23) | 0,260 |
| Утримання СР на етапі 2-річного спостереження («720 днів»), n/N (%) | 3/28 (11) | 5/28 (18) | 6/41 (15) | 0,748 |
| Утримання СР на етапі 2,5-річного спостереження («900 днів»), n/N (%) | 2/27 (7) | 2/26 (8) | 3/38 (8) | 0,997 |
| Утримання СР на етапі 3-річного спостереження («1080 днів»), n/N (%) | 0/25 | 0/24 | 1/37 (3) | 0,512 |

Примітки:

1. [z] – статистично значущі відмінності у z-тесті (стовпчики);
2. * − у процедурі МЛГ: $p_{«1»-«\geq 2»}$=0,029.

*Таблиця Г.14*

**Зведені оцінки Kaplan-Meier для всіх 122 випадків ВСР (за різних категорій балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc)**

| Показники | | У цілому N=122 | Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | «0» N=35 | «1» N=43 | «≥2» N=44 |
| Нецензуровані випадки (рецидив ФП), n (%) | | 85 (70) | 25 (71) | 24 (56) | 36 (82) |
| Цензуровані випадки, n (%) | | 37 (30) | 10 (29) | 19 (44) | 8 (18) |
| Ме дожиття, днів (95% ДІ) | | 186 (91-313) | 136 (60-255) | 510 (270-772) | 91 (31-240) |
| Імовірність дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР (95% ДІ) | 3-місячне | 0,631 (0,546-0,717) | 0,571 (0,407-0,735) | 0,767 (0,641-0,894) | 0,545 (0,398-0,693) |
| | Піврічне | 0,508 (0,419-0,597) | 0,429 (0,265-0,593) | 0,674 (0,534-0,814) | 0,409 (0,264-0,554) |
| | Річне | 0,381 (0,294-0,468) | 0,279 (0,128-0,431) | 0,512 (0,362-0,661) | 0,248 (0,120-0,376) |
| | Півторарічне | 0,336 (0,249-0,424) | 0,279 (0,128-0,431) | 0,256 (0,125-0,386) | 0,248 (0,120-0,376) |
| | Дворічне | 0,264 (0,170-0,358) | 0,279 (0,128-0,431) | 0,116 (0,020-0,212) | 0,174 (0,047-0,300) |

Примітки:

1. N – загальна кількість випадків (у цілому та окремо у кожній групі);

   n – кількість нецензурованих і цензурованих випадків (у цілому та окремо у кожній групі).

*Таблиця Г.15*

**Предиктори дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР (n=122)***

| Параметри | | β | СП | W | df | p | HR (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Спосіб ВСР | РЧА (реф) (n=27) | - | - | 6,543 | 2 | 0,038 | - |
| | МКВ (n=32) | 0,045 | 0,171 | 0,070 | 1 | 0,791 | 1,046 (0,748-1,463) |
| | ЕКВ (EIT) (n=63) | 0,357 | 0,150 | 5,652 | 1 | 0,017 | 1,429 (1,065-1,919) |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали) | 0 (реф) (n=35) | - | - | 7,355 | 2 | 0,025 | - |
| | 1 (n=43) | −0,439 | 0,163 | 7,221 | 1 | 0,007 | 0,645 (0,468-0,888) |
| | ≥2 (n=44) | 0,230 | 0,149 | 2,388 | 1 | 0,122 | 1,259 (0,940-1,685) |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали)** | ≥2 (реф) (n=44) | - | - | 7,355 | 2 | 0,025 | - |
| | 0 (n=35) | 0,209 | 0,164 | 1,630 | 1 | 0,202 | 1,232 (0,894-1,698) |
| | 1 (n=43) | −0,439 | 0,163 | 7,221 | 1 | 0,007 | 0,645 (0,468-0,888) |

Примітки:

1. * – Нецензуровані випадки/цензуровані випадки: 85/37;
2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда $\chi^2$; HR – відношення ризиків (Hazard ratio); ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
3. ** − другий варіант моделі з предикторами «спосіб ВСР» і «бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc» (референтна категорія «≥2»);
4. «Узгодженість» обох варіантів моделі з даними: $\chi^2$ = 14,110; df = 4; p=0,007 (omnibus-test).

*Таблиця Г.16*

**Випадки ВСР та клінічні показники обстежених пацієнтів з ФП за різних інтегральних кластерів**

| Показники | | $ІК_1$ ($ФКл_1$+ «ТТ/СТ») n=32 | $ІК_2$ ($ФКл_1$+ «СС») n=25 | $ІК_3$ ($ФКл_{234}$+ «ТТ/СТ») n=50 | $ІК_4$ ($ФКл_{234}$+ «СС») n=15 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Вік на момент ВСР, років | | 48 (36-55) | 46 (39-49) | 57 (52-60) | 57 (45-61) | $p_{1-3}$ < <0,001<br>$p_{2-3}$ < <0,001<br>$p_{2-4}$ < <0,001 |
| Вік на момент ВСР (діапазони, років), n (%) | ≤30 [z] | 5 (16) [a] | 1 (4) [a, b] | 0 [b] | 0 [a, b] | <0,001* |
| | 31-40 [z] | 8 (25) [a] | 8 (32) [a] | 2 (4) [b] | 1 (6) [a, b] | |
| | 41-50 [z] | 6 (19) [a] | 13 (52) [b] | 8 (16) [a] | 3 (20) [a, b] | |
| | 51-60 [z] | 12 (37) [a, b] | 3 (12) [b] | 31 (62) [a] | 7 (47) [a, b] | |
| | 61-65 [z] | 1 (3) [a, b] | 0 [b] | 9 (18) [a, b] | 4 (27) [a] | |
| Стать, n/N** (%) | Чоловіки | 23/26 (89) | 15/17 (88) | 31/49 (63) | 11/12 (92) | 0,020* |
| | Жінки | 3/26 (11) | 2/17 (12) | 18/49 (37) | 1/12 (8) | |
| Спосіб ВСР, n (%) | МКВ | 12 (37,5) | 3 (12) | 14 (28) | 3 (20) | 0,371 |
| | ЕКВ (ЕІТ) | 12 (37,5) | 16 (64) | 27 (54) | 8 (53) | |
| | РЧА | 8 (25) | 6 (24) | 9 (18) | 4 (27) | |
| Випадки ВСР, n/N** (%) | Одиничні [z] | 21/26 (81) [a, b] | 14/17 (82) [a, b] | 48/49 (98) [b] | 9/12 (75) [a] | 0,035* |
| | Повторні [z] | 5/26 (19) [a, b] | 3/17 (18) [a, b] | 1/49 (2) [b] | 3/12 (25) [a] | |

*Продовження табл. Г.16*

| Показники | | ІК$_1$ (ФКл$_1$+ «ТТ/СТ») n=32 | ІК$_2$ (ФКл$_1$+ «СС») n=25 | ІК$_3$ (ФКл$_{234}$+ «ТТ/СТ») n=50 | ІК$_4$ (ФКл$_{234}$+ «СС») n=15 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Випадки ВСР (кількість), n/N** (%) | 1$^z$ | 21/26 (81) $^{a, b}$ | 14/17 (82) $^{a, b}$ | 48/49 (98) $^{b}$ | 9/12 (75) $^{a}$ | 0,004* |
| | 2$^z$ | 4/26 (15) $^{a, b}$ | 0 $^{a, b}$ | 1/49 (2) $^{b}$ | 3/12 (25) $^{a}$ | |
| | 3 | 1/26 (4) | 1/17 (6) | 0 | 0 | |
| | 4 | 0 | 2/17 (12) | 0 | 0 | |
| Утримання СР на етапі 3-місячного спостереження («90 днів»), n (%) $^z$ | | 20 (63) $^{a, b}$ | 11 (44) $^{b}$ | 24 (48) $^{b}$ | 14 (93) $^{a}$ | $p_{2-4}$ = 0,023<br>$p_{3-4}$ = 0,016 |
| Утримання СР на етапі 6-місячного спостереження («180 днів»), n (%) $^z$ | | 17 (53) $^{a, b}$ | 9 (36) $^{b}$ | 22 (44) $^{b}$ | 13 (87) $^{a}$ | $p_{2-4}$ = 0,031<br>$p_{3-4}$ = 0,047 |
| Утримання СР на етапі 1-річного спостереження («360 днів»), n/N (%) $^z$ | | 10/29 (34) $^{a, b}$ | 5/25 (20) $^{b}$ | 16/49 (33) $^{a, b}$ | 9/13 (69) $^{a}$ | 0,025 |
| Утримання СР на етапі 1,5-річного спостереження («540 днів»), n/N (%) | | 5/25 (20) | 4/24 (17) | 11/45 (24) | 6/11 (55) | 0,094 |
| Утримання СР на етапі 2-річного спостереження («720 днів»), n/N (%) | | 2/22 (9) | 1/22 (4) | 7/43 (16) | 4/10 (40) | 0,054 |
| Утримання СР на етапі 2,5-річного спостереження («900 днів»), n/N (%) | | 1/21 (5) | 1/22 (4) | 4/40 (10) | 1/8 (12) | 0,772 |

*Продовження табл. Г.16*

| Показники | | ІК$_1$ (ФКл$_1$+ «ТТ/СТ») n=32 | ІК$_2$ (ФКл$_1$+ «СС») n=25 | ІК$_3$ (ФКл$_{234}$+ «ТТ/СТ») n=50 | ІК$_4$ (ФКл$_{234}$+ «СС») n=15 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Утримання СР на етапі 3-річного спостереження («1080 днів»), n/N (%) | | 0/20 | 0/21 | 1/38 (3) | 0/7 | 0,734 |
| Вік дебюту ФП, років | | 43 (34-53) n=26** | 38 (32-46) n=17** | 51 (45-57) n=49** | 51 (43-55) n=12** | $p_{2-3} < 0,001$ |
| Вік дебюту ФП, років (діапазони), n/N** (%) | ≤30 [z] | 5/26 (19) [a] | 3/17 (18) [a] | 0 [b] | 0 [a, b] | 0,006* |
| | 31-40 | 7/26 (27) | 7/17 (41) | 6/49 (12) | 2/12 (17) | |
| | 41-50 | 5/26 (19) | 5/17 (29) | 16/49 (33) | 3/12 (25) | |
| | 51-60 | 9/26 (35) | 2/17 (12) | 22/49 (45) | 5/12 (41) | |
| | 61-65 | 0 | 0 | 5/49 (10) | 2/12 (17) | |
| Анамнез ФП, місяців | | 10 (2-45) | 18 (7-48) | 24 (6-84) | 39 (2-72) | 0,334 |
| ЕІТ в анамнезі, n (%) | | 10 (31) | 9 (36) | 10 (20) | 2 (13) | 0,263 |
| Повторна ЕІТ в анамнезі, n (%) [z] | | 1 (3) | 5 (20) | 0 | 0 | 0,001*/*** |
| РЧА в анамнезі, n (%) | | 2[#] (6) | 2[##] (8) | 3[###] (6) | 1[†] (7) | 0,990 |
| Повторна РЧА в анамнезі, n (%) | | 1[††] (3) | 0 | 1[††] (2) | 0 | 0,766 |
| Повторні процедури ЕІТ/РЧА в анамнезі, n (%) | | 2 (6) [a, b] | 5 (20) [b] | 1 (2) [a] | 0 [a, b] | 0,018*/††† |
| Форма ФП, n (%) | Пароксизмальна | 9 (28) | 4 (16) | 14 (28) | 2 (13) | 0,464 |
| | Персистентна | 23 (72) | 21 (84) | 36 (72) | 13 (87) | |

*Продовження табл. Г.16*

| Показники | | ІК$_1$ (ФКл$_1$+ «ТТ/СТ») n=32 | ІК$_2$ (ФКл$_1$+ «СС») n=25 | ІК$_3$ (ФКл$_{234}$+ «ТТ/СТ») n=50 | ІК$_4$ (ФКл$_{234}$+ «СС») n=15 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, n/N** (%) | $0^z$ | 14/26 (53,8) $^a$ | 9/17 (53) $^a$ | 3/49 (6) $^b$ | 0 $^b$ | <0,001* |
| | $1^z$ | 8/26 (30,8)$^{a, b}$ | 4/17 (23,5) $^b$ | 16/49 (33) $^b$ | 9/12 (75) $^a$ | |
| | $\geq 2^z$ | 4/26 (15,4) $^a$ | 4/17 (23,5) $^a$ | 30/49 (61) $^b$ | 3/12 (25) $^{a, b}$ | |
| Тип ФП на момент ВСР, n (%) | Рецидивна ФП | 21 (66) | 17 (68) | 33 (66) | 10 (67) | 0,242 |
| | ФП (УД-ВД) | 7 (22) | 0 | 8 (16) | 2 (13) | |
| | ФП (УД-ДТН) | 4 (12) | 8 (32) | 9 (18) | 3 (20) | |
| Середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП, n (%) | До 24 год | 6 (19) | 6 (24) | 14 (28) | 1 (7) | 0,245* |
| | 24 – до 48 год | 0 | 1 (4) | 3 (6) | 2 (13) | |
| | 48 год – до 7 діб | 4 (12) | 0 | 1 (2) | 0 | |
| | 7 діб – до 1 міс. | 5 (16) | 1 (4) | 6 (12) | 3 (20) | |
| | 1 міс. – до 1 року | 15 (47) | 14 (56) | 23 (46) | 7 (47) | |
| | ≥1 року | 2 (6) | 3 (12) | 3 (6) | 2 (13) | |

Примітки:

1. $^z$ – статистична значущість відмінності у z-тесті (у стовпчиках);
2. $p_{1-3}$ – статистична значущість відмінності між ІК$_1$ та ІК$_3$;
3. $p_{2-3}$ – статистична значущість відмінності між ІК$_2$ та ІК$_3$;
4. $p_{2-4}$ – статистична значущість відмінності між ІК$_2$ та ІК$_4$;

5. $p_{3-4}$ – статистична значущість відмінності між $ІК_3$ та $ІК_4$;
6. * − результат нестійкий;
7. ** – кількість пацієнтів;
8. *** – $p_{2-3}$=0,055;
9. # – ІЛВ (n=1); ІЛВ/КТБ (n=1) ;
10. ## – ІЛВ (n=1); КТБ (n=1);
11. ### – ІЛВ (n=1); КТБ (n=1); ІЛВ/КТБ (n=1);
12. † – ІЛВ (n=1);
13. †† – ІЛВ/КТБ (n=1);
14. ††† – 20% (5/20) в $ІК_2$ проти 3% (3/94) в ($ІК_1$+$ІК_3$+$ІК_4$); $p_{ТКФ}$ = 0,009;
15. a, b – кожна літера позначає підгрупи у групах, де немає статистично значущих відмінностей у частоті виявлення ознаки при p<0,05.

*Таблиця Г.17*

**Зведені оцінки Kaplan-Meier для всіх 122 випадків ВСР (за різних інтегральних кластерів)**

| Показники | | У цілому N=122 | Інтегральні кластери | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $ІК_1$ N=32 | $ІК_2$ N=25 | $ІК_3$ N=50 | $ІК_3$ N=15 |
| Нецензуровані випадки (рецидив ФП), n (%) | | 85 (70) | 20 (63) | 21 (84) | 37 (74) | 7 (47) |
| Цензуровані випадки, n (%) | | 37 (30) | 12 (37) | 4 (16) | 13 (26( | 8 (53) |
| Ме дожиття, днів (95% ДІ) | | 186 (91-313) | 240 (90-480) | 91 (60-308) | 91 (30-313) | 686 (370-772) |
| Імовірність дожиття без повторного виникнення ФП після ВСР (95% ДІ) | 3-місячне | 0,631 (0,546-0,717) | 0,656 (0,492-0,821) | 0,520 (0,324-0,716) | 0,480 (0,342-0,618) | 0,933 (0,807-1,000) |
| | Піврічне | 0,508 (0,419-0,597) | 0,562 (0,391-0,734) | 0,360 (0,172-0,548) | 0,440 (0,302-0,578) | 0,867 (0,695-1,000) |
| | Річне | 0,381 (0,294-0,468) | 0,406 (0,236-0,576) | 0,200 (0,043-0,357) | 0,339 (0,207-0,470) | 0,720 (0,485-0,955) |
| | Півторарічне | 0,336 (0,249-0,424) | 0,348 (0,168-0,528) | 0,200 (0,043-0,357) | 0,316 (0,186-0,446) | 0,617 (0,342-0,892) |
| | Дворічне | 0,264 (0,170-0,358) | 0,348 (0,168-0,528) | 0,133 (<0,001-0,283) | 0,244 (0,110-0,376) | 0,494 (0,185-0,802) |

Примітки:

1. N – загальна кількість випадків (у цілому та окремо у кожній групі);
2. n – кількість нецензурованих і цензурованих випадків (у цілому та окремо у кожній групі).

*Таблиця Г.18*

**Інтегральний кластер і дожиття без повторного виникнення ФП (n=122)***

| Параметри | β | СП | W | df | p | HR (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $ІК_4$ ($ФК_{234}$+«СС») (реф) (n=15) | - | - | 6,961 | 3 | 0,073 | - |
| $ІК_1$ ($ФК_1$ + «ТТ/СТ») vs. $К_4$ (n=32) | 0,024 | 0,205 | 0,013 | 1 | 0,908 | 1,024 (0,685-1,530) |
| $ІК_2$ ($ФК_1$ + «СС») vs. $К_4$ (n=25) | 0,424 | 0,203 | 4,375 | 1 | 0,036 | 1,529 (1,027-2,275) |
| $ІК_3$ ($ФК_{234}$ + «ТТ/СТ») vs. $К_4$ (n=50) | 0,235 | 0,176 | 1,793 | 1 | 0,181 | 1,265 (0,897-1,786) |

Примітки:

1. * – Нецензуровані випадки/цензуровані випадки: 85/37;
2. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда $\chi^2$; HR – відношення ризиків (Hazard ratio); ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
3. «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2$ = 8,320; df = 3; p=0,040 (omnibus-test).

*Таблиця Г.19*

**Інтегральний кластер пацієнтів з ФП і бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc як предиктори рецидиву ФП на окремих етапах спостереження (ФП90, ФП180 і ФП360)**

| Параметри | | β | СП | W | df | p | ВШ (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Етап «90 днів» після відновлення СР | | | | | | | |
| ІК[1, 2] | $ІК_4$ (реф) (n=15) | - | - | 8,359 | 3 | 0,039 | - |
| | $ІК_1$ проти $К_4$ (n=32) | 0,196 | 0,396 | 0,245 | 1 | 0,620 | 1,217 (0,560-2,646) |
| | $ІК_2$ проти $К_4$ (n=25) | 0,948 | 0,414 | 5,240 | 1 | 0,022 | 2,581 (1,146-5,814) |
| | $ІК_3$ проти $К_4$ (n=50) | 0,787 | 0,361 | 4,748 | 1 | 0,029 | 2,197 (1,082-4,461) |
| Етап «180 днів» після відновлення СР | | | | | | | |
| ІК[3, 4] | $ІК_4$ (реф) (n=15) | - | - | 8,671 | 3 | 0,034 | - |
| | $ІК_1$ проти $К_4$ (n=32) | 0,170 | 0,350 | 0,236 | 1 | 0,627 | 1,185 (0,597-2,354) |
| | $ІК_2$ проти $К_4$ (n=25) | 0,870 | 0,383 | 5,168 | 1 | 0,023 | 2,388 (1,127-5,058) |
| | $ІК_3$ проти $К_4$ (n=50) | 0,536 | 0,317 | 2,864 | 1 | 0,091 | 1,710 (0,919-3,181) |
| Етап «360 днів» після відновлення СР* | | | | | | | |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали)[5, 6] | 0 (реф) (n=35) | - | - | 9,396 | 2 | 0,009 | - |
| | 1 (n=43) | −0,841 | 0,278 | 9,177 | 1 | 0,002 | 0,431 (0,250-0,743) |
| | ≥2 (n=44) | 0,507 | 0,294 | 2,981 | 1 | 0,084 | 1,660 (0,934-2,951) |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали)[5, 6] | ≥2 (реф) (n=44) | - | - | 9,396 | 2 | 0,009 | - |
| | 0 (n=35) | 0,335 | 0,305 | 1,202 | 1 | 0,273 | 1,397 (0,768-2,541) |
| | 1 (n=43) | −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 $\chi^2$; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
2. [1] – Утримання СР/рецидив ФП: 69/53;
3. [2] –Прогнозна ефективність моделі: ППК 0,651 (95% ДІ 0,559-0,735); ЧТ 75,5% (95% ДІ 61,7-86,2%), СП 49,3% (95% ДІ 37,0-61,6%), правильна класифікація – 60,7% (при ТВ 0,5); операційні характеристики не змінюються при ТВ >0,3750 (асоційованій з J-індексом Youden);
4. [3] – Утримання СР/рецидив ФП: 61/61;
5. [4] – Прогнозна ефективність моделі: ППК 0,642 (95% ДІ 0,550-0,726); ЧТ 72,1% (95% ДІ 59,2-82,9%), СП 49,2% (95% ДІ 36,1-62,3%), правильна класифікація – 60,7% (при ТВ 0,5); операційні характеристики не змінюються при ТВ >0,4688 (асоційованій з J-індексом Youden);
6. * – наведені два варіанти моделі: референтні категорії «0» і «≥2», відповідно;
7. [5] – Утримання СР/рецидив ФП: 40/76;
8. [6] – Прогнозна ефективність обох варіантів моделі: ППК 0,652 (95% ДІ 0,558-0,738); ЧТ 76,3% (95% ДІ 65,2-85,3%), СП 53,9% (95% ДІ 37,2-69,9%), правильна класифікація – 68,1% (при ТВ 0,5); ЧТ 43,4% (95% ДІ 32,1-55,3%), СП 75,0% (95% ДІ 58,8-87,3%), правильна класифікація – 54,3% (при ТВ >0,7353).

*Таблиця Г.20*

**Окремі клінічні характеристики випадків ВСР у пацієнтів з ФП (з утриманням СР чи рецидивом аритмії) на етапі спостереження «90 днів» (3 місяці) після ВСР**

| Показники | | Утримання СР n=69 | ФП90 n=53 | p |
|---|---|---|---|---|
| Спосіб ВСР, n (%) | МКВ | 21 (30) | 11 (21) | 0,050 |
| | ЕКВ (EIT) | 29 (42) | 34 (64) | |
| | РЧА | 19 (28) | 8 (15) | |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали), n (%) | 0 | 18 (26) | 17 (32) | 0,033 |
| | $1^z$ | 31 (45) | 12 (23) | |
| | ≥2 | 20 (29) | 24 (45) | |

Примітка. $^z$ – статистична значущість різниці у z-тесті (стовпчики).

*Таблиця Г.21*

**Спосіб ВСР та бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc як предиктори ФП90 після ВСР (n=122)**

| Параметри | | β | СП | W | df | p | ВШ (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Спосіб ВСР | РЧА (реф) | - | - | 6,048 | 2 | 0,049 | - |
| | МКВ | −0,187 | 0,306 | 0,373 | 1 | 0,541 | 0,830 (0,456-1,510) |
| | ЕКВ (ЕІТ) | 0,639 | 0,261 | 5,992 | 1 | 0,014 | 1,894 (1,136-3,158) |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали) | 0 (реф) | - | - | 6,753 | 2 | 0,034 | - |
| | 1 | −0,712 | 0,281 | 6,427 | 1 | 0,011 | 0,491 (0,283-0,851) |
| | ≥2 | 0,450 | 0,265 | 2,890 | 1 | 0,089 | 1,568 (0,934-2,634) |
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали)* | ≥2 (реф) | - | - | 6,753 | 2 | 0,034 | - |
| | 0 | 0,262 | 0,281 | 0,870 | 1 | 0,351 | 1,299 (0,750-2,251) |
| | 1 | −0,712 | 0,281 | 6,427 | 1 | 0,011 | 0,491 (0,283-0,851) |

Примітки:

1. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда $\chi^2$; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
2. * – другий варіант моделі з предикторами «спосіб ВСР» і «бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc» (референтна категорія «≥2»);
3. «Узгодженість» обох варіантів моделі з даними: $\chi^2$ = 13,274; df = 4; p=0,010 (omnibus-test); p=0,943 (тест Hosmer-Lemeshow). Прогнозна ефективність моделі: ППК 0,687 (95% ДІ 0,597-0,768); ЧТ 50,9% (95% ДІ 36,8-64,9%), СП 79,7% (95% ДІ 68,3-88,4%), правильна класифікація – 67,2% (ТВ = 0,5); ЧТ 66,0% (95% ДІ 51,7-78,5%), СП 62,3% (95% ДІ 49,8-73,7%), правильна класифікація – 63,9% (ТВ >0,4028 [обраному з метою досягнення «балансу» між ЧТ і СП]).

*Таблиця Г.22*

**Чутливість БШП15, БШП10 та БШП5 (показник «Ratio») до вхідних факторних ознак (вибірки для навчання)**

| Предиктори | БШП15 | | | БШП10 | | | БШП5 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ранг | Похибка | «Ratio» | Ранг | Похибка | «Ratio» | Ранг | Похибка | «Ratio» |
| Спосіб ВСР | 1 | 0,557338 | 1,804135 | 1 | 0,550799 | 1,422399 | 2 | 0,499699 | 1,124849 |
| ММ ЛШ/зріст[2,7] | 2 | 0,530091 | 1,715936 | 2 | 0,466516 | 1,204744 | - | - | - |
| ОНП rs10465885 | 3 | 0,467365 | 1,512889 | 4 | 0,446143 | 1,152132 | 3 | 0,474004 | 1,067008 |
| ІМТ | 4 | 0,464414 | 1,503337 | 7 | 0,427565 | 1,104157 | - | - | - |
| ТМШПд | 5 | 0,439059 | 1,42126 | 9 | 0,402097 | 1,038387 | - | - | - |
| ССФУ ЛШ | 6 | 0,427834 | 1,384923 | 3 | 0,450254 | 1,162749 | 4 | 0,458954 | 1,033129 |
| ЛП (ПЗР) | 7 | 0,427399 | 1,383515 | 8 | 0,409686 | 1,057985 | - | - | - |
| MCV | 8 | 0,423475 | 1,370813 | 5 | 0,446142 | 1,152131 | - | - | - |
| $CHA_2DS_2$-VASc | 9 | 0,414287 | 1,34107 | 6 | 0,434958 | 1,123249 | 1 | 0,518763 | 1,167763 |
| Ступінь АГ | 10 | 0,412739 | 1,336061 | 10 | 0,400156 | 1,033374 | - | - | - |
| ЗХС | 11 | 0,40811 | 1,321077 | - | - | - | - | - | - |
| Вік | 12 | 0,394907 | 1,278338 | - | - | - | - | - | - |
| Тривалість анамнезу АГ | 13 | 0,365582 | 1,183412 | - | - | - | - | - | - |
| рШКФ | 14 | 0,337997 | 1,094117 | - | - | - | - | - | - |
| Гемоглобін | 15 | 0,308985 | 1,000203 | - | - | - | - | - | - |

*Таблиця Г.23*

**Операційні характеристики НММ для прогнозування ризику ФП90**

| Показники | ЛІН15 | БШП15 | БШП10* | БШП10** | БШП5 |
|---|---|---|---|---|---|
| ППК, 95% ДІ | 0,661 (0,569-0,745) | 0,801 (0,718-0,868)*** | 0,817 (0,736-0,882)# | 0,817 (0,736-0,882)# | 0,743 (0,655-0,818) |
| ТВ (Y), 95% ДІ | >0,4375 | >0,2855 | >0,2189 | >0,5740 | >0,4957 |
| ЧТ, 95% ДІ | 71,7 (57,7-83,2) | 79,3 (65,9-89,2) | 96,2 (87,0-99,5) | 73,6 (59,7-84,7) | 69,8 (55,7-81,7) |
| СП, 95% ДІ | 58,2 (45,5-70,2) | 83,6 (72,5-91,5) | 56,7 (44,0-68,8) | 73,1 (60,9-83,2) | 70,2 (57,7-80,7) |
| ВП(+), 95% ДІ | 1,72 (1,2-2,4) | 4,83 (2,8-8,4) | 2,22 (1,7-2,9) | 2,74 (1,8-4,2) | 2,34 (1,6-3,5) |
| ВП(−), 95% ДІ | 0,49 (0,3-0,8) | 0,25 (0,1-0,4) | 0,067 (0,02-0,3) | 0,36 (0,2-0,6) | 0,43 (0,3-0,7) |
| ПЦ(+), 95% ДІ | 57,6 (44,8-69,7) | 79,2 (65,9-89,2) | 63,7 (52,2-74,2) | 68,4 (54,8-80,1) | 64,9 (51,1-77,1) |
| ПЦ(−), 95% ДІ | 72,2 (58,4-83,5) | 83,6 (72,5-91,5) | 95,0 (83,1-99,4) | 77,8 (65,5-87,3) | 74,6 (62,1-84,7) |
| ДТ, 95% ДІ | 64,2 (55,6-72,8) | 81,7 (74,5-88,6) | 74,2 (66,3-82,0) | 73,3 (65,4-81,3) | 70,0 (61,8-78,2) |

Примітки:

1. ЛІН15 – лінійна НММ з включенням 15 предикторів;
2. БШП15 – нелінійна НММ з включенням 15 предикторів;
3. БШП10 – нелінійна НММ з включенням 10 предикторів;
4. БШП4 – нелінійна НММ з включенням 4 предикторів;
5. * – значення ТВ, асоційоване з J-індексом Youden;
6. ** – значення ТВ, обране з метою досягнення «компромісу» між ЧТ і СП;
7. *** – p=0,016 (ППК ЛІН15 проти БШП15);
8. # – p=0,002 (ППК ЛІН15 проти БШП10).

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| $CHA_2DS_2$-VASc | ССФУ ЛШ | «не-СС» | «СС» |
| «0» | «N» | 0,3074671 | 0,629 |
| «0» | ↓«I» | 0,07447 | 0,6160608 |
| «0» | ↓↓«II» | 0,02427 | 0,5848358 |
| «0» | ↓↓↓«III» | 0,01317 | 0,5060261 |
| «1» | «N» | 0,2928573 | 0,04265 |
| «1» | ↓«I» | 0,05931 | 0,01701 |
| «1» | ↓↓«II» | 0,0164 | 0,01116 |
| «1» | ↓↓↓«III» | 0,0101393 | 0,009421 |
| «≥2» | «N» | 0,6552654 | 0,07559 |
| «≥2» | ↓«I» | 0,5783375 | 0,01856 |
| «≥2» | ↓↓«II» | 0,3323278 | 0,01052 |
| «≥2» | ↓↓↓«III» | 0,0735292 | 0,008971 |

Рис. Г.1. Кольорова «шкала» величин Y (ризику ФП90 після МКВ) БШП4 залежно від генотипу rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ≥2 та градації ССФУ ЛШ). «N» − норма; ↓«I», ↓↓«II», ↓↓↓«III» − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня

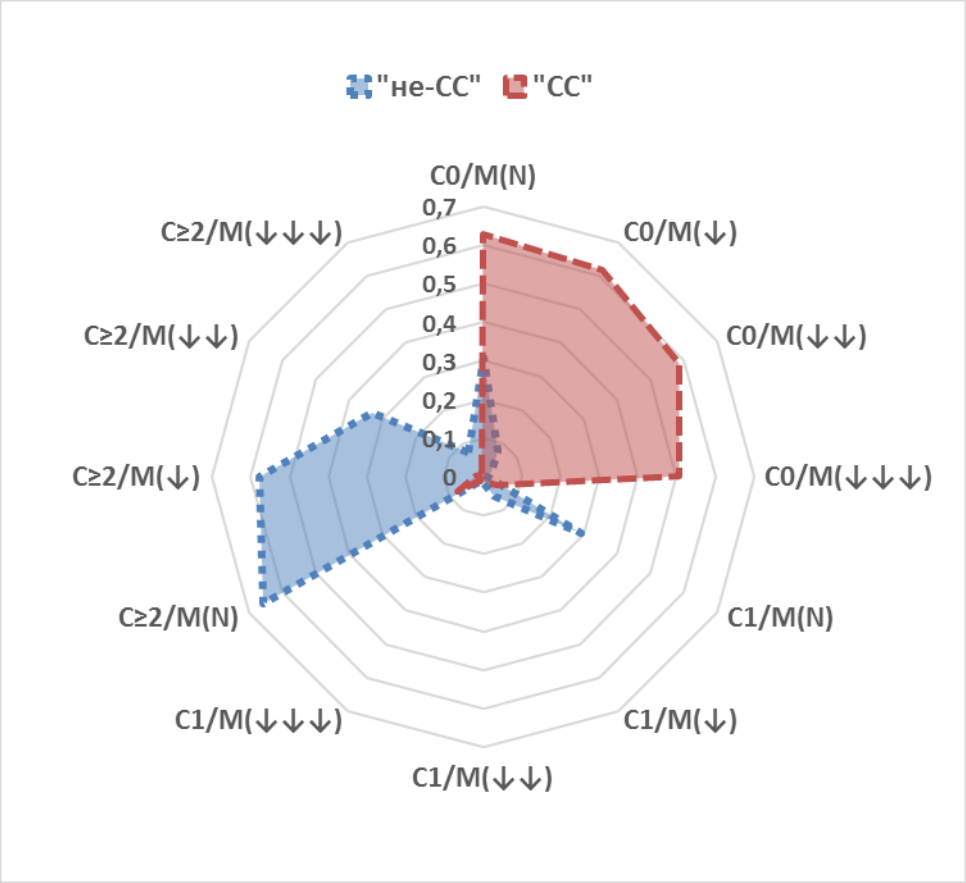



Рис. Г.2. «Профіль» ризику ФП90 після МКВ залежно від генотипу rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc [C] та градації ССФУ ЛШ [M]) («пелюсткова» діаграма). «N» − норма; ↓, ↓↓, ↓↓↓ − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня

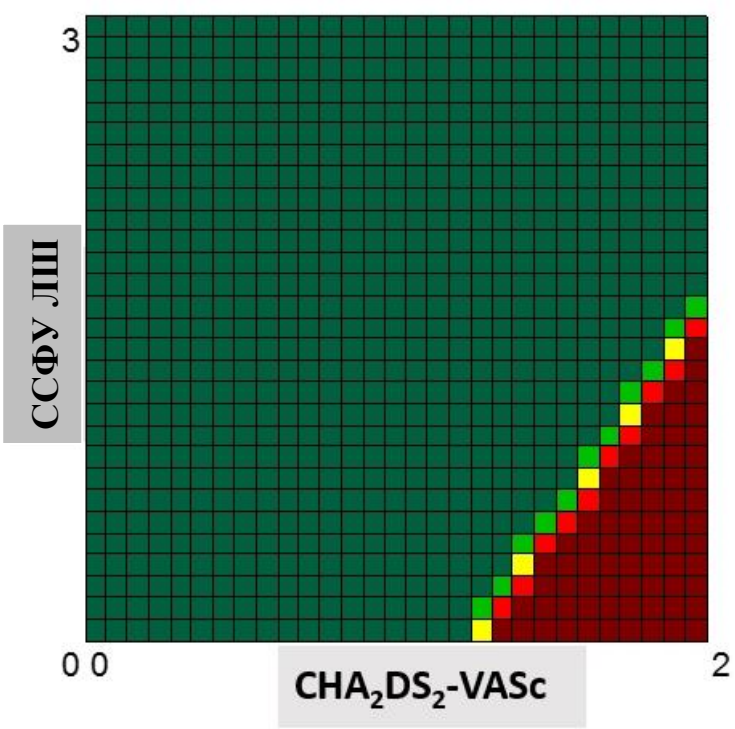



Рис. Г.3. «Профіль» ризику ФП90 після МКВ у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» залежно від констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації ССФУ ЛШ) (візуалізація у пакеті SNN). Червоне поле відповідає «високому», зелене – «низькому» ризику ФП90. «Зона» умовно високого ризику зміщена у бік градації «≥2» балів за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc

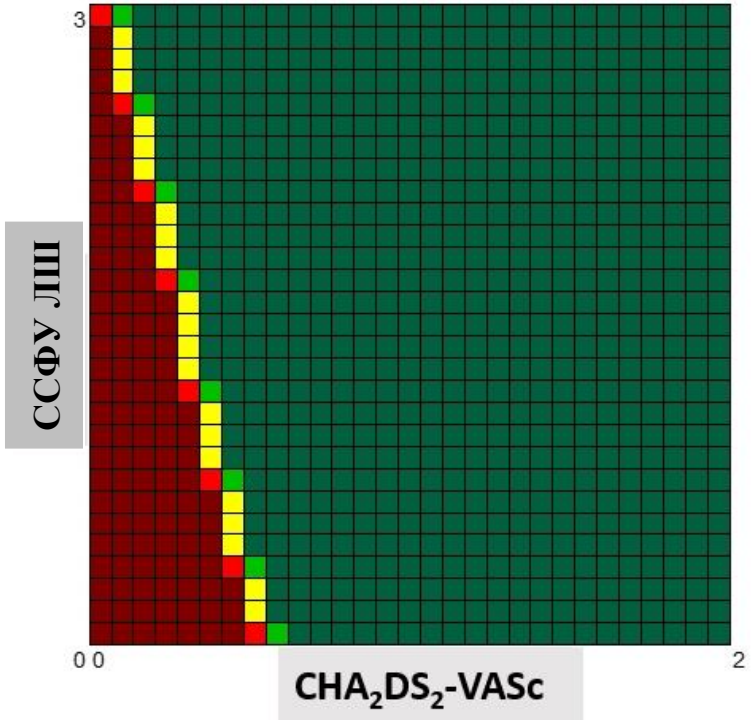



Рис. Г.4. «Профіль» ризику ФП90 після МКВ у пацієнтів з генотипом rs10465885 «СС» залежно від констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації ССФУ ЛШ) (візуалізація у пакеті SNN). Червоне поле відповідає «високому», зелене – «низькому» ризику ФП90. «Зона» умовно високого ризику зміщена у бік градації «≥0» балів за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc

*Таблиця Г.24*

**Ризик ФП90 після МКВ за різних генотипів rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ≥2 і градації показника ССФУ ЛШ) у моделі БШП4**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-СС» | | | «СС» | | |
| $CHA_2DS_2$-VASc | ССФУ ЛШ | $Y_{БШП4}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП4}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| «0» | «N» | 0,3074671 | 53,6 (42,4-64,5) | 77,8 (60,8-89,9) | **0,629**$^{\alpha/\beta/\delta}$ | 72,7 (54,5-86,7) | 66,7 (55,7-76,4) |
| «0» | ↓«I» | 0,07447 | 47,6 (37,6-57,6) | 76,5 (50,1-93,2) | **0,61606**$^{\alpha/\beta/\delta}$ | 72,7 (54,5-86,7) | 66,7 (55,7-76,4) |
| «0» | ↓↓«II» | 0,02427 | 46,3 (36,7-56,2) | 75,0 (42,8-94,5) | **0,58484**$^{\alpha/\beta/\delta}$ | 67,6 (50,2-82,0) | 66,3 (55,1-76,3) |
| «0» | ↓↓↓«III» | 0,01317 | 44,3 (35,1-53,9) | 60,0 (14,7-94,7) | **0,50603**$^{\alpha/\gamma/\delta}$ | 64,9 (51,1-77,1) | 74,6 (62,1-84,7) |
| «1» | «N» | 0,2928573 | 50,5 (40,2-60,8) | 82,6 (61,2-95,0) | 0,04265$^{\varepsilon}$ | 47,2 (37,4-57,1) | 78,6 (49,2-95,3) |
| «1» | ↓«I» | 0,05931 | 47,6 (37,8-57,6) | 80,0 (51,9-95,7) | 0,01701$^{\varepsilon}$ | 45,9 (36,3-55,7) | 72,7 (39,0-94,0) |
| «1» | ↓↓«II» | 0,0164 | 50,0 (39,7-60,3) | 81,8 (59,7-94,8) | 0,01116$^{\varepsilon}$ | 44,0 (34,8-53,5) | 50,0 (6,8-93,2) |
| «1» | ↓↓↓«III» | 0,0101393 | 44,0 (34,8-53,5) | 50,0 (6,8-93,2) | 0,009421$^{\varepsilon}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |
| «≥2» | «N» | **0,6552654**$^{\alpha/\zeta}$ | 76,2 (52,8-91,8) | 62,6 (52,3-72,1) | 0,07559$^{\varepsilon}$ | 47,6 (37,6-57,6) | 76,5 (50,1-93,2) |
| «≥2» | ↓«I» | **0,5783375**$^{\alpha/\zeta}$ | 66,7 (51,6-79,6) | 70,8 (58,9-81,0) | 0,01856$^{\varepsilon}$ | 46,3 (36,7-56,2) | 75,0 (42,8-94,5) |
| «≥2» | ↓↓«II» | 0,3323278 | 56,4 (44,7-67,6) | 78,6 (63,2-89,7) | 0,01052$^{\varepsilon}$ | 44,0 (34,8-53,5) | 50,0 (6,8-93,2) |
| «≥2» | ↓↓↓«III» | 0,0735292 | 47,6 (37,6-57,6) | 76,5 (50,1-93,2) | 0,008971$^{\varepsilon}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↓«I», ↓↓«II», ↓↓↓«III» − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня;
2. $^{\alpha}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,4957347);
3. $^{\beta}$ – Ризик («ймовірність») ФП90 після МКВ у пацієнтів з генотипом rs10465885 «CC» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «не-CC» і балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (відмінність є подібною у випадку нормального, а також незначно чи помірно зниженого ССФУ ЛШ);
4. $^{\gamma}$ – Ризик («ймовірність») ФП90 після МКВ у пацієнтів з генотипом rs10465885 «CC» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «не-CC», балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і пригніченням ССФУ ЛШ III ступеня, хоча індивідуальне значення Y при цьому наближається до $Y_{крит}$;
5. $^{\delta}$ – У цілому, відмінності профілю ризику («ймовірності») ФП90 після МКВ у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, залежно від генотипу rs10465885 («CC» чи «не-CC»), нівелюються у міру пригнічення ССФУ ЛШ;
6. $^{\varepsilon}$ − Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП90 після МКВ у пацієнтів з генотипом «CC», порівняно з «не-CC», за відповідних градацій балу за шкалою за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і показника ССФУ ЛШ;
7. $^{\zeta}$ − Ризик («ймовірність») ФП90 після МКВ у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-CC» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «CC», балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а також нормальним чи незначно зниженим ССФУ ЛШ.

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| $CHA_2DS_2$-VASc | ССФУ ЛШ | «не-СС» | «СС» |
| «0» | «N» | 0,868 | 0,6415411 |
| «0» | ↓«I» | 0,518834 | 0,633116 |
| «0» | ↓↓«II» | 0,1953776 | 0,6265086 |
| «0» | ↓↓↓«III» | 0,05625 | 0,6126668 |
| «1» | «N» | 0,5900027 | 0,4184318 |
| «1» | ↓«I» | 0,3015015 | 0,1110687 |
| «1» | ↓↓«II» | 0,06082 | 0,03224 |
| «1» | ↓↓↓«III» | 0,01659 | 0,01517 |
| «≥2» | «N» | 0,6744184 | 0,3461181 |
| «≥2» | ↓«I» | 0,6556124 | 0,07725 |
| «≥2» | ↓↓«II» | 0,5796605 | 0,01876 |
| «≥2» | ↓↓↓«III» | 0,3355192 | 0,01056 |

Рис. Г.5. Кольорова «шкала» величин Y (ризику ФП90 після ЕКВ [EIT]) БШП4 залежно від генотипу rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ≥2 та градації ССФУ ЛШ). «N» − норма; ↓«I», ↓↓«II», ↓↓↓«III» − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня

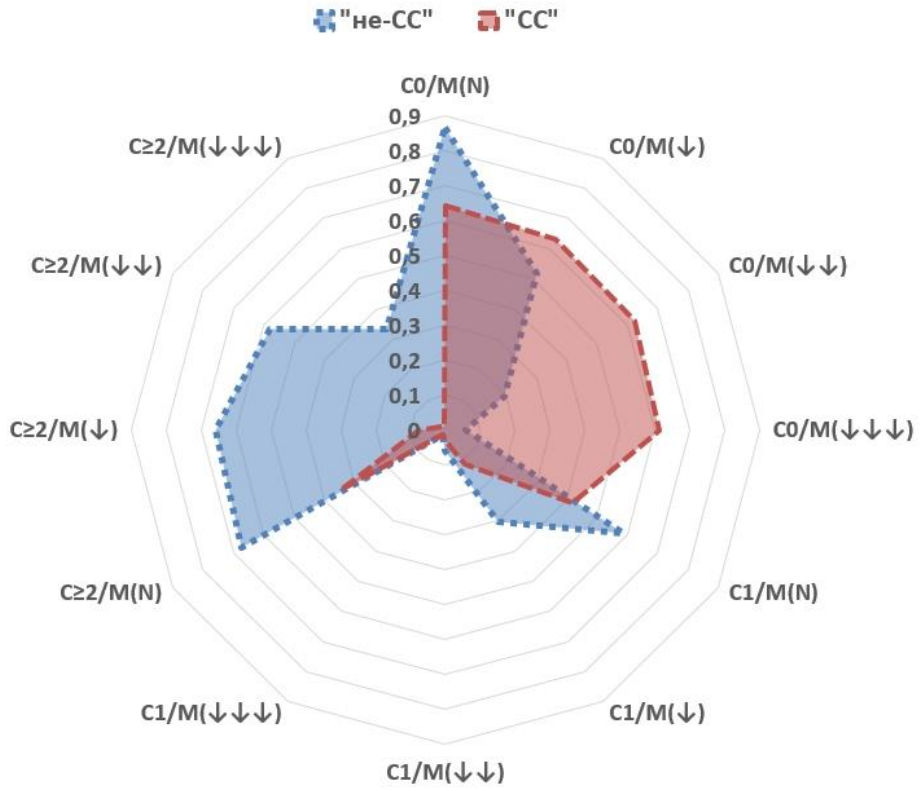



Рис. Г.6. «Профіль» ризику ФП90 після ЕКВ (EIT) залежно від генотипу rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc [C] та градації ССФУ ЛШ [M]) («пелюсткова» діаграма). ↓, ↓↓, ↓↓↓ − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня. «N» − норма; ↓, ↓↓, ↓↓↓ − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня

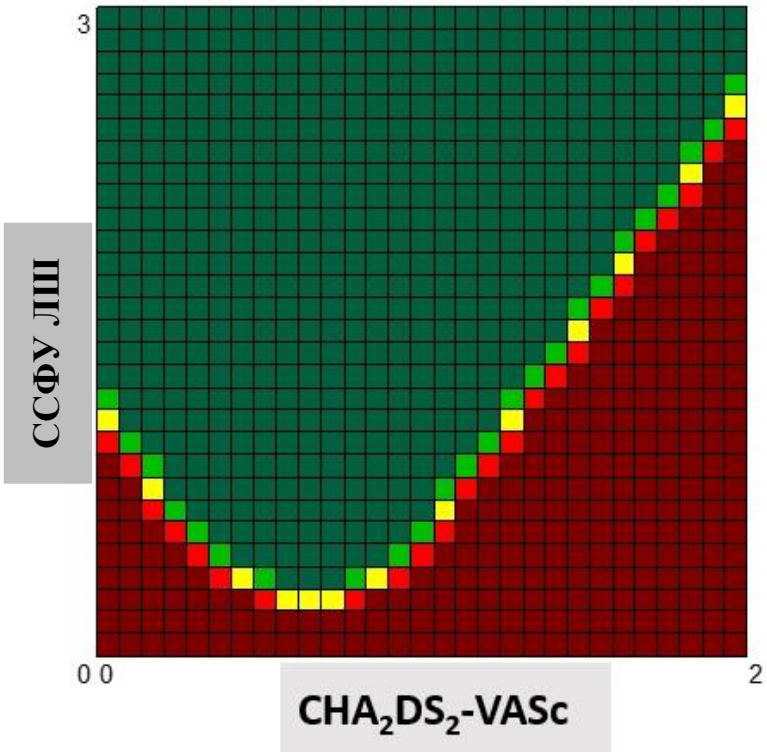



Рис. Г.7. «Профіль» ризику ФП90 після ЕКВ (EIT) у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-CC» залежно від констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації ССФУ ЛШ) (візуалізація у пакеті SNN). Червоне поле відповідає високому, зелене – низькому ризику ФП90

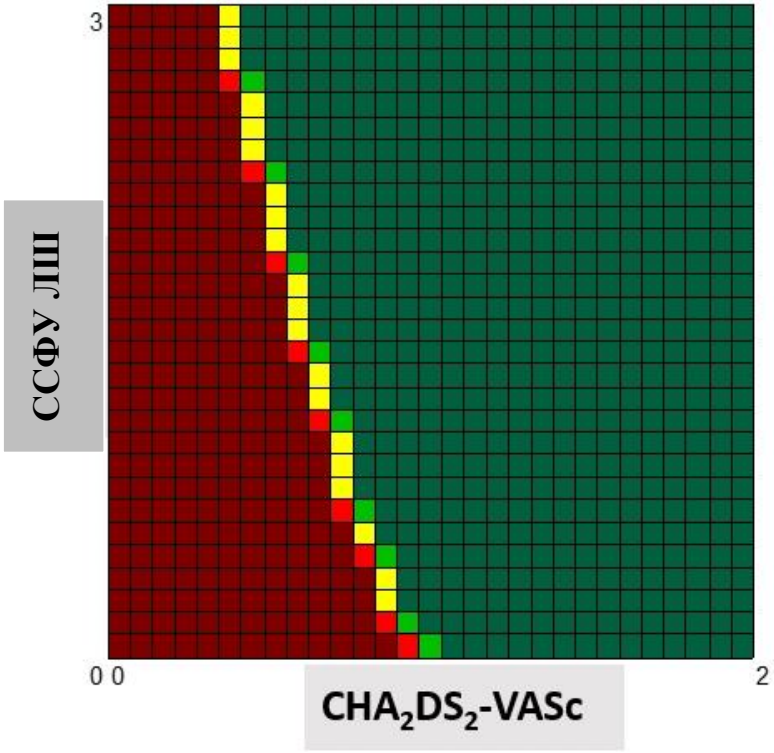



Рис. Г.8. «Профіль» ризику ФП90 після ЕКВ (EIT) у пацієнтів з генотипом rs10465885 «CC» залежно від констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації ССФУ ЛШ) (візуалізація у пакеті SNN). Червоне поле відповідає високому, зелене – низькому ризику ФП90

*Таблиця Г.25*

**Ризик ФП90 після ЕКВ (EIT) за різних генотипів rs10465885 («не-CC» чи «CC»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ≥2 і градації показника ССФУ ЛШ) у моделі БШП4**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-CC» | | | «CC» | | |
| $CHA_2DS_2$-VASc | ССФУ ЛШ | $Y_{БШП4}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП4}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| «0» | «N» | **0,868**$^{\alpha/\beta/\eta}$ | 100 (54,1-100) | 58,8 (49,2-67,9) | **0,641541**$^{\alpha/\beta}$ | 74,1 (53,7-88,9) | 64,5 (53,9-74,2) |
| «0» | ↓«I» | **0,518834**$^{\alpha/\beta/\eta}$ | 64,8 (50,6-77,3) | 72,7 (60,4-83,0) | **0,633116**$^{\alpha/\beta}$ | 71,0 (52,0-85,8) | 65,2 (54,3-75,0) |
| «0» | ↓↓«II» | 0,19553776$^{\eta}$ | 50,5 (40,2-60,8) | 82,6 (61,2-95,0) | **0,62651**$^{\alpha/\beta/\gamma}$ | 72,7 (54,5-86,7) | 66,7 (55,7-76,4) |
| «0» | ↓↓↓«III» | 0,05625$^{\eta}$ | 47,6 (37,8-57,6) | 80,0 (51,9-95,7) | **0,61267**$^{\alpha/\beta/\gamma}$ | 72,7 (54,5-86,7) | 66,7 (55,7-76,4) |
| «1» | «N» | **0,590003**$^{\alpha/\delta/\eta}$ | 67,6 (50,2-82,0) | 66,3 (55,1-76,3) | 0,4184318$^{\varepsilon}$ | 60,6 (47,8-72,4) | 75,9 (62,4-86,5) |
| «1» | ↓«I» | 0,3015015$^{\eta}$ | 52,2 (41,4-62,9) | 80,0 (61,4-92,3) | 0,1110687$^{\varepsilon}$ | 48,0 (38,0-58,2) | 77,8 (52,4-93,6) |
| «1» | ↓↓«II» | 0,06082$^{\eta}$ | 47,6 (37,6-57,6) | 76,5 (50,1-93,2) | 0,03224$^{\varepsilon}$ | 46,3 (36,7-56,2) | 75,0 (42,8-94,5) |
| «1» | ↓↓↓«III» | 0,01659$^{\eta}$ | 46,4 (36,8-56,1) | 80,0 (44,4-97,5) | 0,01517$^{\varepsilon}$ | 46,4 (36,8-56,1) | 80,0 (44,4-97,5) |
| «≥2» | «N» | **0,674418**$^{\alpha/\zeta/\eta}$ | 100 (69,2-100) | 60,9 (51,1-70,1) | 0,3461181$^{\varepsilon}$ | 58,9 (46,8-70,3) | 78,7 (64,3-89,3) |
| «≥2» | ↓«I» | **0,655612**$^{\alpha/\zeta/\eta}$ | 76,5 (50,1-93,2) | 61,2 (51,1-70,6) | 0,07725$^{\varepsilon}$ | 48,0 (38,0-58,2) | 77,8 (52,4-93,6) |
| «≥2» | ↓↓«II» | **0,579661**$^{\alpha/\zeta/\eta}$ | 69,8 (53,9-82,8) | 70,1 (58,6-80,0) | 0,01876$^{\varepsilon}$ | 46,3 (36,7-56,2) | 75,0 (42,8-94,5) |
| «≥2» | ↓↓↓«III» | 0,3355192$^{\eta}$ | 57,1 (45,4-68,4) | 79,1 (64,0-90,0) | 0,01056$^{\varepsilon}$ | 44,0 (34,8-53,5) | 50,0 (6,8-93,2) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↓«I», ↓↓«II», ↓↓↓«III» − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня;
2. $^{\alpha}$ − $Y > Y_{крит}$ (0,4957347);

3. $^{\beta}$ – Ризик («ймовірність») ФП90 після ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, а також нормальним чи незначно зниженим ССФУ ЛШ, є умовно високим ($Y>Y_{крит}$) і зіставним за обох генотипів rs10465885 («не-СС» і «СС»);

4. $^{\gamma}$ – Ризик («ймовірність») ФП90 після ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з генотипом rs10465885 «СС» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «не-СС», балом «0» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і пригніченням ССФУ ЛШ II-III ступеня;

5. $^{\delta}$ – Ризик («ймовірність») ФП90 після ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «СС», балом «1» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і нормальним ССФУ ЛШ;

6. $^{\varepsilon}$ – Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП90 після ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з генотипом «СС», порівняно з «не-СС», за відповідних градацій балу за шкалою за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і показника ССФУ ЛШ;

7. $^{\zeta}$ – Ризик («ймовірність») ФП90 після ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «СС» і балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (відмінність є подібною у випадку нормального, а також незначно чи помірно зниженого ССФУ ЛШ);

8. $^{\eta}$ – У цілому, ризик («ймовірність») ФП90 після ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з генотипом «не-СС» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «СС», незалежно від градації балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc, окрім випадків поєднання балу «0» за цією шкалою та зниження ССФУ ЛШ II-III ступеня, де має місце додаткове підвищення ризику («ймовірності») ФП90 при носійстві (чи встановленні умовно високої ймовірності носійства) генотипу rs10465885 «СС».

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| $CHA_2DS_2$-VASc | ССФУ ЛШ | «не-СС» | «СС» |
| «0» | «N» | 0,01382 | 0,3374432 |
| «0» | ↓«I» | 0,00982 | 0,1378333 |
| «0» | ↓↓«II» | 0,008881 | 0,04299 |
| «0» | ↓↓↓«III» | 0,008622 | 0,01804 |
| «1» | «N» | 0,159668 | 0,009747 |
| «1» | ↓«I» | 0,03069 | 0,008837 |
| «1» | ↓↓«II» | 0,01245 | 0,008601 |
| «1» | ↓↓↓«III» | 0,009379 | 0,008535 |
| «≥2» | «N» | 0,6348723 | 0,03764 |
| «≥2» | ↓«I» | 0,501469 | 0,01346 |
| «≥2» | ↓↓«II» | 0,1951762 | 0,00958 |
| «≥2» | ↓↓↓«III» | 0,0368861 | 0,008759 |

Рис. Г.9. Кольорова «шкала» величин Y (ризику ФП90 після РЧА) БШП4 залежно від генотипу rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ≥2 та градації ССФУ ЛШ). «N» − норма; ↓«I», ↓↓«II», ↓↓↓«III» − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня

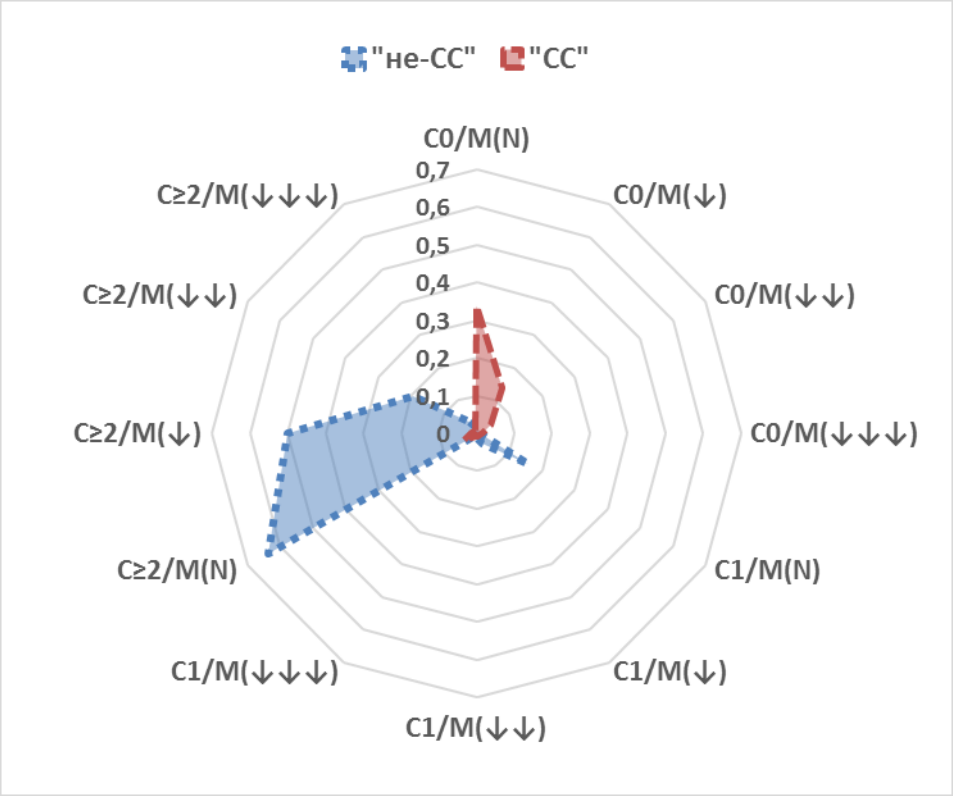



Рис. Г.10. «Профіль» ризику ФП90 після РЧА залежно від генотипу rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc [C] та градації ССФУ ЛШ [M]) («пелюсткова» діаграма). «N» − норма; ↓, ↓↓, ↓↓↓ − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня

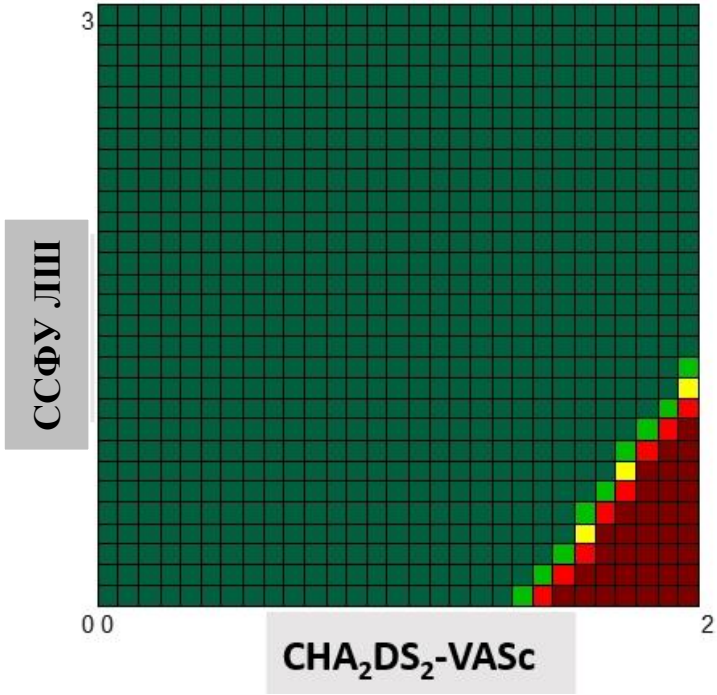



Рис. Г.11. «Профіль» ризику ФП90 після РЧА у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» залежно від констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації ССФУ ЛШ) (візуалізація у пакеті SNN). Червоне поле відповідає «високому», зелене – «низькому» ризику ФП90. «Зона» умовно високого ризику зміщена у бік градації «≥2» балів за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc

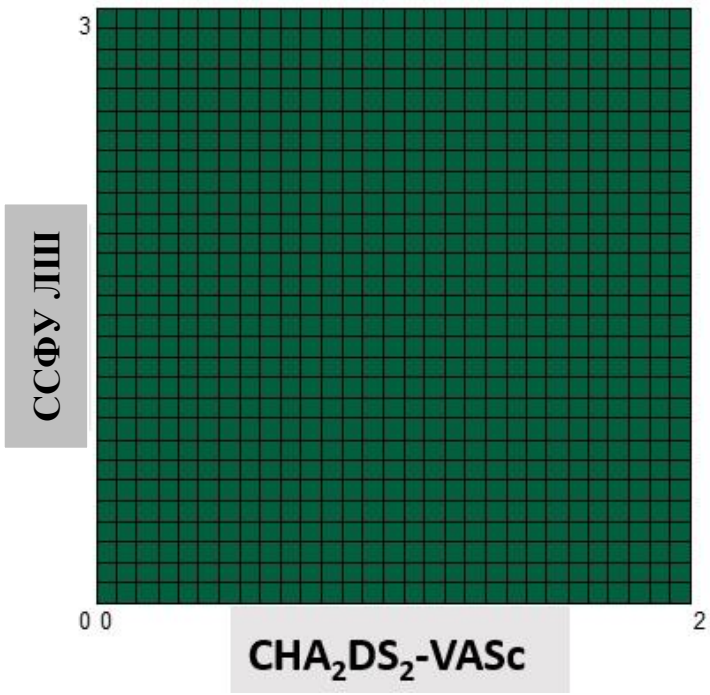



Рис. Г.12. «Профіль» ризику ФП90 після РЧА у пацієнтів з генотипом rs10465885 «СС» залежно від констеляції фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc та градації ССФУ ЛШ) (візуалізація у пакеті SNN). Зелене поле відповідає низькому ризику ФП90 («зона» умовно високого ризику не візуалізується)

*Таблиця Г.26*

**Ризик ФП90 після РЧА за різних генотипів rs10465885 («не-CC» чи «CC»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак (балу за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc ≥2 і градації показника ССФУ ЛШ) у моделі БШП4**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-CC» | | | «CC» | | |
| $CHA_2DS_2$-VASc | ССФУ ЛШ | $Y_{БШП4}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП4}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| «0» | «N» | 0,01382 | 44,7 (35,4-54,3) | 66,7 (22,3-95,7) | 0,3374432$^{\beta}$ | 57,1 (45,4-68,4) | 79,1 (64,0-90,0) |
| «0» | ↓«I» | 0,00982 | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) | 0,1378333$^{\beta}$ | 48,5 (38,4-58,7) | 78,9 (54,4-93,9) |
| «0» | ↓↓«II» | 0,008881 | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) | 0,04299$^{\beta}$ | 47,6 (37,8-57,6) | 80,0 (51,9-95,7) |
| «0» | ↓↓↓«III» | 0,008622 | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) | 0,01804$^{\beta}$ | 46,3 (36,7-56,2) | 75,0 (42,8-94,5) |
| «1» | «N» | 0,159668 | 48,5 (38,4-58,7) | 78,9 (54,4-93,9) | 0,009747$^{\beta}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |
| «1» | ↓«I» | 0,03069 | 46,3 (36,7-56,2) | 75,0 (42,8-94,5) | 0,008837$^{\beta}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |
| «1» | ↓↓«II» | 0,01245 | 44,0 (34,8-53,5) | 50,0 (6,8-93,2) | 0,008601$^{\beta}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |
| «1» | ↓↓↓«III» | 0,009379 | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) | 0,008535$^{\beta}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |
| «≥2» | «N» | **0,6348723$^{\alpha}$** | 71,0 (52,0-85,8) | 65,2 (54,3-75,0) | 0,03764$^{\beta}$ | 46,7 (37,0-56,6) | 76,9 (46,2-95,0) |
| «≥2» | ↓«I» | **0,501469$^{\alpha}$** | 64,9 (51,1-77,1) | 74,6 (62,1-84,7) | 0,01346$^{\beta}$ | 44,3 (35,1-53,9) | 60,0 (14,7-94,7) |
| «≥2» | ↓↓«II» | 0,1951762 | 50,5 (40,2-60,8) | 82,6 (61,2-95,0) | 0,00958$^{\beta}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |
| «≥2» | ↓↓↓«III» | 0,0368861 | 46,7 (37,0-56,6) | 76,9 (46,2-95,0) | 0,008759$^{\beta}$ | 43,6 (34,4-53,1) | 33,3 (0,8-90,6) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↓«I», ↓↓«II», ↓↓↓«III» − пригнічення ССФУ ЛШ, відповідно, I, II і III ступеня;
2. $^{\alpha}$ − Y >$Y_{крит}$ (0,4957347); ризик («ймовірність») ФП90 після РЧА у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-CC» є умовно високим (Y>$Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «CC» і балом «≥2» за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (відмінність є подібною у випадку нормального чи незначно зниженого ССФУ ЛШ; при цьому, однак, індивідуальне значення Y наближається до $Y_{крит}$ у випадку незначно зниженого ССФУ ЛШ);
3. $^{\beta}$ – Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП90 після РЧА у пацієнтів з генотипом «CC», порівняно з «не-CC», за відповідних градацій балу за шкалою за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc і показника ССФУ ЛШ.

*Таблиця Г.27*

**Окремі клінічні характеристики випадків ВСР у пацієнтів з ФП (з утриманням СР чи рецидивом аритмії) на етапі спостереження «360 днів» (1 рік) після ВСР**

| Показники | | Утримання СР n=40 | ФП360 n=76 | p |
|---|---|---|---|---|
| $CHA_2DS_2$-VASc (бали), n (%) | 0 | 9 (22) | 25 (33) | 0,007 |
| | 1[z] | 21 (53) | 18 (24) | |
| | ≥2 | 10 (25) | 33 (43) | |
| RDW (діапазони, %), n/N (%) | <13,0 | 14/35 (40) | 27/66 (41) | 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 ГЛШ, n/N (%) | Немає[z] | 13/38 (34) | 42/75 (56) | 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. [z] – статистична значущість різниці у z-тесті (стовпчики).

*Таблиця Г.28*

**Бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc як предиктор ФП360 після ВСР (n=116)**

| Параметри | | β | СП | W | df | p | ВШ (95% ДІ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $CHA_2DS_2$-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) |
| $CHA_2DS_2$-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 $\chi^2$; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; «реф» – референтна категорія;
2. * – другий варіант моделі з предиктором «бал за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc» (референтна категорія «≥2»);

«Узгодженість» обох варіантів моделі з даними: $\chi^2$ = 9,676; df = 2; p=0,008 (omnibus-test); −2log(правдоподібність) = 139,775; $\chi^2$ <0,001; df = 1; p=1,000 (тест Hosmer-Lemeshow). Прогнозна ефективність моделі: ППК 0,652 (95% ДІ 0,558-0,738); ЧТ 76,3% (95% ДІ 65,2-85,3%), СП 53,9% (95% ДІ 37,2-69,9%), правильна класифікація – 68,1% (при пороговому рівні (ТВ) 0,5); ЧТ 43,4% (32,1-55,3%), СП 75,0% (58,8-87,3%), правильна класифікація – 54,3% (при пороговому рівні (ТВ) >0,7353 [обраному з метою досягнення «балансу» між ЧТ і СП]).

*Таблиця Г.29*

**Чутливість БШП16 та БШП5 (показник «Ratio») до вхідних факторних ознак (вибірки для навчання)**

| Предиктори | БШП16 | | | БШП5 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ранг | Похибка | «Ratio» | Ранг | Похибка | «Ratio» |
| ЛП (ПЗР) | 1 | 0,492641 | 2,024433 | 2 | 0,526394 | 1,39333 |
| Спосіб ВСР | 2 | 0,477627 | 1,962737 | 3 | 0,506675 | 1,341134 |
| ОНП rs10465885 гена Cx40 | 3 | 0,469472 | 1,929226 | 5 | 0,48581 | 1,285906 |
| Тип ФП (уперше діагностована чи рецидивна) | 4 | 0,415414 | 1,707079 | 4 | 0,485987 | 1,286374 |
| Наявність і стадія СН | 5 | 0,40922 | 1,681626 | 1 | 0,536986 | 1,421365 |
| Середня/максимальна тривалість епізодів (-у) ФП | 6 | 0,400164 | 1,644414 | - | - | - |
| ССФУ ЛШ | 7 | 0,37358 | 1,535169 | - | - | - |
| ГЛШ | 8 | 0,367136 | 1,508688 | - | - | - |
| $CHA_2DS_2$-VASc | 9 | 0,341497 | 1,403329 | - | - | - |
| Глобальний ССР | 10 | 0,338407 | 1,390632 | - | - | - |
| ЗХС | 11 | 0,315172 | 1,295151 | - | - | - |
| Глюкоза натще | 12 | 0,294423 | 1,209888 | - | - | - |
| RDW | 13 | 0,293031 | 1,204165 | - | - | - |
| рШКФ | 14 | 0,287607 | 1,181879 | - | - | - |
| ІМТ | 15 | 0,269388 | 1,10701 | - | - | - |
| Анамнез ФП | 16 | 0,251826 | 1,034841 | - | - | - |

*Таблиця Г.30*

**Операційні характеристики НММ для прогнозування ризику ФП360**

| Показники | ЛІН15 | БШП16 | БШП5 |
|---|---|---|---|
| ППК, 95% ДІ | 0,678 (0,583-0,763) | 0,874 (0,798-0,929)* | 0,808 (0,723-0,876)** |
| ТВ (Y), 95% ДІ | >0,3750 | >0,5108 | >0,5025 |
| ЧТ, 95% ДІ | 78,4 (67,3-87,1) | 87,8 (78,2-94,3) | 75,7 (64,3-84,9) |
| СП, 95% ДІ | 50,0 (33,4-66,7) | 89,5 (75,2-97,1) | 76,3 (59,8-88,6) |
| ВП(+), 95% ДІ | 1,57 (1,1-2,2) | 8,34 (3,3-21,2) | 3,20 (1,8-5,7) |
| ВП(−), 95% ДІ | 0,43 (0,3-0,7) | 0,14 (0,07-0,3) | 0,32 (0,2-0,5) |
| ПЦ(+), 95% ДІ | 75,3 (64,2-84,4) | 94,2 (85,8-98,4) | 86,2 (75,3-93,5) |
| ПЦ(−), 95% ДІ | 54,3 (36,6-71,2) | 79,1 (64,0-90,0) | 61,7 (46,4-75,5) |
| ДТ, 95% ДІ | 68,8 (60,2-77,3) | 88,4 (82,5-94,3) | 75,9 (68,0-83,8) |

Примітки:

1. ЛІН16 – лінійна НММ з включенням 16 предикторів;
2. БШП16 – нелінійна НММ з включенням 16 предикторів;
3. БШП5 – нелінійна НММ з включенням 5 предикторів;
4. * – $p<0,001$ (ППК ЛІН15 проти БШП16);
5. ** – $p=0,027$ (ППК ЛІН15 проти БШП5).

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | «не-СС» | «СС» |
| Немає | «N» | 4,316E-18 | 0,4173752 |
| Немає | ↑«I» | 1,486E-21 | 0,9055983 |
| Стадія I | «N» | 0,4010287 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,5000853 | 0,400944 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,912086 | 0,401542 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 0,912086 | 0,7506 |

Рис. Г.13. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») і генотипу rs10465885 у пацієнтів, яким виконували МКВ з приводу ФП (УД-ВД). «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | «не-СС» | «СС» |
| Немає | ↑«I» | 0,005326 | 0,9111547 |
| Стадія I | «N» | 0,4015316 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,7483593 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑↑«II» | 0,9119483 | 0,400944 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,912086 | 0,4009462 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 0,912086 | 0,4037513 |

Рис. Г.14. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») і генотипу rs10465885 у пацієнтів, яким виконували ЕКВ (ЕІТ) з приводу ФП (УД-ДТН). «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

*Таблиця Г.31*

**Ризик ФП360 після МКВ у пацієнтів з ФП-УД (ВД) за різних генотипів rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у моделі БШП5**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-СС» | | | «СС» | | |
| СН | ЛП (ПЗР) | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| Немає | «N» | $4{,}32 \times 10^{-18\alpha}$ | 68,9 (59,1-77,5) | 83,3 (35,9-99,6) | $0{,}4173752^{\alpha}$ | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) |
| Немає | ↑«I» | $1{,}49 \times 10^{-21}$ | 68,9 (59,1-77,5) | 83,3 (35,9-99,6) | $\mathbf{0{,}905598^{\beta/\gamma}}$ | 91,8 (80,4-97,7) | 54,0 (40,9-66,6) |
| Стадія I | «N» | 0,4010287 | 76,2 (65,7-84,8) | 64,3 (44,1-81,4) | $0{,}400944^{\delta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑«I» | 0,5000853 | 84,1 (73,3-91,8) | 62,8 (46,7-77,0) | $0{,}400944^{\delta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія IIA | ↑«I» | $\mathbf{0{,}912086^{\beta}}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | $0{,}401542^{\delta}$ | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | $\mathbf{0{,}912086^{\beta}}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | $\mathbf{0{,}7506^{\beta/\delta}}$ | 91,8 (80,4-97,7) | 54,0 (40,9-66,6) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня;
2. $^{\alpha}$ – Ризик («ймовірність») ФП360 після МКВ у пацієнтів без ознак СН і нормальним ПЗР ЛП не перевищує ТВ БШП5 ($Y_{крит}$ = 0,5025) у випадку як генотипу «не-СС», так і «СС»; однак, ПЦ(+) є вищою за величини Y у випадку генотипу rs10465885 «СС», порівняно з альтернативним його варіантом;
3. $^{\beta}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);

4. $^{\gamma}$ – Ризик («ймовірність») ФП360 після МКВ у пацієнтів з генотипом rs10465885 «CC» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «не-CC», без ознак СН і незначно збільшеним ПЗР ЛП;

5. $^{\delta}$ – Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП360 після МКВ у пацієнтів з генотипом «CC», порівняно з «не-CC», за відповідних стадії СН та ступеня збільшення ПЗР ЛП (тобто, відмінності умовного ризику ФП360 після МКВ за різних генотипів rs10465885 нівелюються у випадку СН I чи IIA стадій).

*Таблиця Г.32*

**Ризик ФП360 після ЕКВ (EIT) у пацієнтів з ФП-УД (ДТН) за різних генотипів rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у моделі БШП5**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-СС» | | | «СС» | | |
| СН | ЛП (ПЗР) | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| Немає | ↑«I» | 0,0055326 | 70,9 (61,1-79,4) | 88,9 (51,8-99,7) | **0,911155**$^{\alpha/\beta}$ | 90,9 (78,3-97,5) | 50,0 (37,6-62,4) |
| Стадія I | «N» | 0,4015316 | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) | 0,400944$^{\gamma}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑«I» | **0,7483593**$^{\alpha}$ | 86,7 (75,4-94,1) | 57,7 (43,2-71,3) | 0,400944$^{\gamma}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑↑«II» | **0,9119483**$^{\alpha}$ | 91,7 (77,5-98,2) | 46,1 (34,5-57,9) | 0,400944$^{\gamma}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія IIA | ↑«I» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | 0,4009462$^{\gamma}$ | 75,3 (64,7-84,0) | 63,0 (42,4-80,6) |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | 0,4037513$^{\gamma}$ | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня;
2. $^{\alpha}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);
3. $^{\beta}$ – Ризик («ймовірність») ФП360 після ЕКВ (EIT ) у пацієнтів з генотипом rs10465885 «СС» є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «не-СС», без ознак СН і незначно збільшеним ПЗР ЛП;

4. $^{\gamma}$ − Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП360 після ЕКВ (EIT) у пацієнтів з генотипом «CC», порівняно з «не-CC», за відповідних стадії СН та ступеня збільшення ПЗР ЛП (тобто, відмінності умовного ризику ФП360 після ЕКВ (EIT) за різних генотипів rs10465885 нівелюються у випадку СН I чи IIA стадій).

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | «не-СС» | «СС» |
| Немає | «N» | 0,912086 | 0,904191 |
| Немає | ↑«I» | 0,9120783 | 0,9120802 |
| Стадія I | «N» | 0,48444 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,9109212 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑↑«II» | 0,9120852 | 0,400944 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,912086 | 0,4012772 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 0,912086 | 0,669201 |

Рис. Г.15. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») і генотипу rs10465885 у пацієнтів, яким виконували МКВ з приводу рецидивної ФП. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | «не-СС» | «СС» |
| Немає | «N» | 0,912086 | 0,4610837 |
| Немає | ↑«I» | 0,912086 | 0,9104133 |
| Стадія I | «N» | 0,4012714 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,6666348 | 0,400944 |
| Стадія I | ↑↑«II» | 0,9118386 | 0,400944 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,912086 | 0,4009452 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 0,912086 | 0,4025098 |

Рис. Г.16. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») і генотипу rs10465885 у пацієнтів, яким виконували ЕКВ (ЕІТ) з приводу рецидивної ФП. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 | |
|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | «не-СС» | «СС» |
| Немає | «N» | 1,486E-21 | 0,912086 |
| Немає | ↑«I» | 1,486E-21 | 0,912086 |
| Стадія I | «N» | 0,912086 | 0,9120847 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,748816 | 0,912086 |
| Стадія I | ↑↑«II» | 1,486E-21 | 0,912086 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,9120693 | 0,912086 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 1,486E-21 | 0,912086 |

Рис. Г.17. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») і генотипу rs10465885 у пацієнтів, яким виконували РЧА. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

*Таблиця Г.33*

**Ризик ФП360 після МКВ у пацієнтів з рецидивною ФП за різних генотипів rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у моделі БШП5**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-СС» | | | «СС» | | |
| СН | ЛП (ПЗР) | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| Немає | «N» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | **0,904191**$^{\alpha/\beta}$ | 91,8 (80,4-97,7) | 54,0 (40,9-66,6) |
| Немає | ↑«I» | **0,9120783**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | **0,912080**$^{\alpha/\beta}$ | 91,2 (76,3-98,1) | 44,9 (33,6-56,6) |
| Стадія I | «N» | 0,48444 | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) | 0,400944$^{\beta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑«I» | **0,9109212**$^{\alpha}$ | 91,5 (79,6-97,6) | 52,3 (39,5-64,9) | 0,400944$^{\beta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑↑«II» | **0,9120852**$^{\alpha}$ | 88,5 (69,8-97,6) | 40,7 (30,2-51,8) | 0,400944$^{\beta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія IIA | ↑«I» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | 0,4012772$^{\beta}$ | 79,5 (68,8-87,8) | 64,7 (46,5-80,3) |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | **0,669201**$^{\alpha/\beta}$ | 86,9 (75,8-94,2) | 58,8 (44,2-72,4) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня;
2. $^{\alpha}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);
3. $^{\beta}$ – Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП360 після МКВ у пацієнтів з генотипом «СС», порівняно з «не-СС», за відповідних стадії СН та ступеня збільшення ПЗР ЛП.

*Таблиця Г.34*

**Ризик ФП360 після ЕКВ (EIT) у пацієнтів з рецидивною ФП за різних генотипів rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у моделі БШП5**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-СС» | | | «СС» | | |
| СН | ЛП (ПЗР) | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| Немає | «N» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | 0,4610837$^{\beta}$ | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) |
| Немає | ↑«I» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | **0,910413**$^{\alpha/\beta}$ | 91,7 (80,0-97,7) | 53,1 (40,2-65,7) |
| Стадія I | «N» | 0,4012714 | 78,7 (68,2-87,1) | 65,6 (46,8-81,4) | 0,400944$^{\beta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑«I» | **0,6666348**$^{\alpha}$ | 86,2 (75,3-93,5) | 61,7 (46,4-75,5) | 0,400944$^{\beta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія I | ↑↑«II» | **0,9118386**$^{\alpha}$ | 90,5 (77,4-97,3) | 48,6 (36,4-60,8) | 0,400944$^{\beta}$ | 71,6 (61,8-80,1) | 90,0 (55,5-99,7) |
| Стадія IIA | ↑«I» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | 0,4009452$^{\beta}$ | 74,7 (64,3-83,4) | 64,0 (42,5-82,0) |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | **0,912086**$^{\alpha}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | 0,4025098$^{\beta}$ | 80,5 (69,9-88,7) | 65,7 (47,8-80,9) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня;
2. $^{\alpha}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);
3. $^{\beta}$ – Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП360 після ЕКВ (EIT) у пацієнтів з генотипом «СС», порівняно з «не-СС», за відповідних стадії СН та ступеня збільшення ПЗР ЛП.

*Таблиця Г.35*

**Ризик ФП360 після РЧА за різних генотипів rs10465885 («не-СС» чи «СС»), а також варіантів поєднання фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у моделі БШП5**

| Комбінації показників | | Генотип rs10465885 гена Cx40 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | «Не-СС» | | | «СС» | | |
| СН | ЛП (ПЗР) | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ | $Y_{БШП5}$ | ПЦ(+), %, 95% ДІ | ПЦ(−), %, 95% ДІ |
| Немає | «N» | $1{,}486 \times 10^{-21}$ | 68,9 (59,1-77,5) | 83,3 (35,9-99,6) | **0,912086**$^{\alpha/\beta}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Немає | ↑«I» | $1{,}486 \times 10^{-21}$ | 68,9 (59,1-77,5) | 83,3 (35,9-99,6) | **0,912086**$^{\alpha/\beta}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія I | «N» | **0,912086**$^{\alpha/\gamma}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) | **0,91209**$^{\alpha/\delta/\varepsilon}$ | 90,6 (75,0-98,0) | 43,7 (32,7-55,3) |
| Стадія I | ↑«I» | **0,748816**$^{\alpha/\gamma}$ | 89,1 (77,8-95,9) | 56,1 (42,4-69,3) | **0,91209**$^{\alpha/\delta/\varepsilon}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія I | ↑↑«II» | $1{,}49 \times 10^{-21\gamma}$ | 68,9 (59,1-77,5) | 83,3 (35,9-99,6) | **0,91209**$^{\alpha/\beta/\delta}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія IIA | ↑«I» | **0,9120693**$^{\alpha/\zeta}$ | 91,2 (76,3-98,1) | 44,9 (33,6-56,6) | **0,9121**$^{\alpha/\gamma/\varepsilon/\eta}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | $1{,}49 \times 10^{-21\zeta}$ | 68,9 (59,1-77,5) | 83,3 (35,9-99,6) | **0,91209**$^{\alpha/\beta/\eta}$ | 90,5 (69,6-98,8) | 39,6 (29,5-50,4) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня;
2. $^{\alpha}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);
3. $^{\beta}$ – Ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА у пацієнтів з генотипом rs10465885 «СС» є умовно високим ($Y > Y_{крит}$), і перевищує такий в осіб з генотипом «не-СС», за відповідних стадії СН та ступеня збільшення ПЗР ЛП;

4. $^{\gamma}$ – Зворотна тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА та ПЗР ЛП у пацієнтів з СН I стадії і генотипом rs10465885 «не-СС»;

5. $^{\delta}$ – Нівелювання зворотної тенденції між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА та ПЗР ЛП у пацієнтів з СН I стадії і генотипом rs10465885 «не-СС»;

6. $^{\varepsilon}$ – Немає додаткового підвищення ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА у пацієнтів з генотипом «СС», порівняно з «не-СС», за відповідних стадії СН та ступеня збільшення ПЗР ЛП;

7. $^{\zeta}$ – Зворотна тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА та ПЗР ЛП у пацієнтів з СН IIA стадії і генотипом rs10465885 «не-СС»;

8. $^{\eta}$ – Нівелювання зворотної тенденції між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА та ПЗР ЛП у пацієнтів з СН IIA стадії і генотипом rs10465885 «не-СС».

| Комбінації показників | | Спосіб ВСР | | |
|---|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | МКВ | ЕКВ (EIT) | РЧА |
| Немає | «N» | 0,912086 | 0,912086 | 1,486E-21 |
| Немає | ↑«I» | 0,9120783 | 0,912086 | 1,486E-21 |
| Стадія I | «N» | 0,48444 | 0,4012714 | 0,912086 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,9109212 | 0,6666348 | 0,748816 |
| Стадія I | ↑↑«II» | 0,9120852 | 0,9118386 | 1,486E-21 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,912086 | 0,912086 | 0,9120693 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 0,912086 | 0,912086 | 1,486E-21 |

Рис. Г.18. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» і рецидивною ФП. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

| Комбінації показників | | Спосіб ВСР | | |
|---|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | МКВ | ЕКВ (EIT) | РЧА |
| Немає | «N» | 0,904191 | 0,4610837 | 0,912086 |
| Немає | ↑«I» | 0,9120802 | 0,9104133 | 0,912086 |
| Стадія I | «N» | 0,400944 | 0,400944 | 0,9120847 |
| Стадія I | ↑«I» | 0,400944 | 0,400944 | 0,912086 |
| Стадія I | ↑↑«II» | 0,400944 | 0,400944 | 0,912086 |
| Стадія IIA | ↑«I» | 0,4012772 | 0,4009452 | 0,912086 |
| Стадія IIA | ↑↑«II» | 0,669201 | 0,4025098 | 0,912086 |

Рис. Г.19. Кольорова «шкала» значень Y (БШП5) залежно від варіанту поєднання двох фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП») у пацієнтів з генотипом rs10465885 «СС» і рецидивною ФП. «N» − норма; ↑«I», ↑↑«II» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, I та II ступеня

*Таблиця Г.36*

**Ризик ФП360 за різних способів ВСР, а також констеляції фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП»), − у пацієнтів з рецидивною ФП та генотипом rs10465885 «не-СС» (модель БШП5)**

| Комбінації показників | | Характеристики БШП5 | Спосіб ВСР | | |
|---|---|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | | МКВ | ЕКВ (ЕІТ) | РЧА |
| Немає | «N» | $Y_{БШП5}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | 1,486 x $10^{-21\beta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 90,5 (69,6-98,8) | 90,5 (69,6-98,8) | 68,9 (59,1-77,5) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 39,6 (29,5-50,4) | 39,6 (29,5-50,4) | 83,3 (35,9-99,6) |
| Немає | ↑«I» | $Y_{БШП5}$ | **0,9120783**$^{\alpha}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | 1,486 x $10^{-21\beta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 90,5 (69,6-98,8) | 90,5 (69,6-98,8) | 68,9 (59,1-77,5) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 39,6 (29,5-50,4) | 39,6 (29,5-50,4) | 83,3 (35,9-99,6) |
| Стадія I | «N» | $Y_{БШП5}$ | 0,48444$^{\gamma}$ | 0,4012714$^{\gamma}$ | **0,912086**$^{\alpha/\delta/\varepsilon}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 80,5 (69,9-88,7) | 78,7 (68,2-87,1) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 65,7 (47,8-80,9) | 65,6 (46,8-81,4) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія I | ↑«I» | $Y_{БШП5}$ | **0,9109212**$^{\alpha/\gamma}$ | **0,6666348**$^{\alpha/\gamma}$ | **0,748816**$^{\alpha/\delta/\zeta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 91,5 (79,6-97,6) | 86,2 (75,3-93,5) | 89,1 (77,8-95,9) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 52,3 (39,5-64,9) | 61,7 (46,4-75,5) | 56,1 (42,4-69,3) |
| Стадія I | ↑↑«II» | $Y_{БШП5}$ | **0,9120852**$^{\alpha/\gamma}$ | **0,9118386**$^{\alpha/\gamma}$ | 1,486 x $10^{-21\delta/\eta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 88,5 (69,8-97,6) | 90,5 (77,4-97,3) | 68,9 (59,1-77,5) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 40,7 (30,2-51,8) | 48,6 (36,4-60,8) | 83,3 (35,9-99,6) |

*Продовження табл. Г.36*

| Комбінації показників | | Характеристики БШП5 | Комбінації показників | | |
|---|---|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | | МКВ | ЕКВ (EIT) | РЧА |
| Стадія ІІА | ↑«І» | $Y_{БШП5}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | **0,9120693**$^{\alpha/\theta/\iota}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 90,5 (69,6-98,8) | 90,5 (69,6-98,8) | 91,2 (76,3-98,1) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 39,6 (29,5-50,4) | 39,6 (29,5-50,4) | 44,9 (33,6-56,6) |
| Стадія ІІА | ↑↑«ІІ» | $Y_{БШП5}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | **0,912086**$^{\alpha}$ | 1,486 x $10^{-21\iota/\kappa}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 90,5 (69,6-98,8) | 90,5 (69,6-98,8) | 68,9 (59,1-77,5) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 39,6 (29,5-50,4) | 39,6 (29,5-50,4) | 83,3 (35,9-99,6) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«І», ↑↑«ІІ» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, І та ІІ ступеня;
2. $^{\alpha}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);
3. $^{\beta}$ – У пацієнтів з рецидивною ФП, генотипом rs10465885 «не-СС», відсутністю ознак СН, а також нормальним чи незначно збільшеним ПЗР ЛП, умовний ризик ФП360 після РЧА не досягає $Y_{крит}$ БШП5, − і є нижчим за такий після МКВ чи ЕКВ (EIT) (причому в усіх чотирьох випадках величина Y перевищує $Y_{крит}$ БШП5);
4. $^{\gamma}$ – У цілому, у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» і СН І стадії, спостерігається тенденція щодо зростання умовного ризику («ймовірності») ФП360 після МКВ чи ЕКВ (EIT) у міру збільшення ПЗР ЛП;

5. $^{\delta}$ – У цілому, виявлена зворотна тенденція між величиною Y (і, відповідно, умовним ризиком («ймовірністю») ФП360) та ПЗР ЛП у пацієнтів з генотипом rs10465885 «не-СС» і СН І стадії, яким виконали РЧА;

6. $^{\varepsilon}$ – Ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), і перевищує такий після МКВ чи ЕКВ (ЕІТ) у пацієнтів з СН І стадії і нормальним ПЗР ЛП;

7. $^{\zeta}$ – У пацієнтів з СН І стадії і незначно збільшеним ПЗР ЛП умовний ризик («ймовірність») ФП360 після реалізації всіх трьох способів ВСР (МКВ, ЕКВ (ЕІТ) чи РЧА) є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), з несуттєвою відмінністю щодо значень показника ПЦ(+) залежно від величини Y;

8. $^{\eta}$ – Подібно до пацієнтів без ознак СН, умовний ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА в осіб з СН І стадії і помірно збільшеним ПЗР ЛП не досягає $Y_{крит}$ БШП5, − і є нижчим за такий після МКВ чи ЕКВ (ЕІТ) (причому у двох останніх випадках величина Y перевищує $Y_{крит}$ БШП5);

9. $^{\theta}$ – У пацієнтів з СН ІІА ст. і незначно збільшеним ПЗР ЛП умовний ризик («ймовірність») ФП360 після МКВ, ЕКВ (ЕІТ) чи РЧА є умовно «високим» ($Y>Y_{крит}$) і зіставним в усіх трьох випадках;

10. $^{\iota}$ – У цілому, подібно до пацієнтів з СН І стадії, в осіб з генотипом rs10465885 «не-СС» та СН ІІА ст., спостерігається зворотна тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА і ПЗР ЛП;

11. $^{\kappa}$ – У пацієнтів з СН ІІА ст. і помірно збільшеним ПЗР ЛП, умовний ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА (подібно до осіб без СН та відповідних пацієнтів з СН І стадії) не досягає $Y_{крит}$ БШП5, − і є нижчим за такий після МКВ чи ЕКВ (у двох останніх випадках величина Y перевищує $Y_{крит}$ БШП5).

*Таблиця Г.37*

**Ризик ФП360 за різних способів ВСР, а також констеляції фенотипових ознак («наявність і стадія СН», «ступінь збільшення ПЗР ЛП»), − у пацієнтів з рецидивною ФП та генотипом rs10465885 «CC» (модель БШП5)**

| Комбінації показників | | Характеристики БШП5 | Спосіб ВСР | | |
|---|---|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | | МКВ | ЕКВ (ЕІТ) | РЧА |
| Немає | «N» | $Y_{БШП5}$ | **0,904191**$^{\alpha/\beta}$ | 0,4610837$^{\beta/\gamma}$ | **0,912086**$^{\alpha/\beta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 91,8 (80,4-97,7) | 80,5 (69,9-88,7) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 54,0 (40,9-66,6) | 65,7 (47,8-80,9) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Немає | ↑«I» | $Y_{БШП5}$ | **0,9120802**$^{\alpha/\delta}$ | **0,9104133**$^{\alpha/\gamma/\delta}$ | **0,912086**$^{\alpha/\delta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 91,2 (76,3-98,1) | 91,7 (80,0-97,7) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 44,9 (33,6-56,6) | 53,1 (40,2-65,7) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія I | «N» | $Y_{БШП5}$ | 0,400944 | 0,400944 | **0,9120847**$^{\alpha/\varepsilon/\zeta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 71,6 (61,8-80,1) | 71,6 (61,8-80,1) | 90,6 (75,0-98,0) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 90,0 (55,5-99,7) | 90,0 (55,5-99,7) | 43,7 (32,7-55,3) |
| Стадія I | ↑«I» | $Y_{БШП5}$ | 0,400944 | 0,400944 | **0,912086**$^{\alpha/\varepsilon/\zeta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 71,6 (61,8-80,1) | 71,6 (61,8-80,1) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 90,0 (55,5-99,7) | 90,0 (55,5-99,7) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія I | ↑↑«II» | $Y_{БШП5}$ | 0,400944 | 0,400944 | **0,912086**$^{\alpha/\varepsilon/\zeta}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 71,6 (61,8-80,1) | 71,6 (61,8-80,1) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 90,0 (55,5-99,7) | 90,0 (55,5-99,7) | 39,6 (29,5-50,4) |

*Продовження табл. Г.37*

| Комбінації показників | | Характеристики БШП5 | Комбінації показників | | |
|---|---|---|---|---|---|
| СН | ЛП (ПЗР) | | МКВ | ЕКВ (EIT) | РЧА |
| Стадія ІІА | ↑«І» | $Y_{БШП5}$ | 0,4012772$^{η}$ | 0,4009452 | **0,912086**$^{α/θ/ι}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 79,5 (68,8-87,8) | 74,7 (64,3-83,4) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 64,7 (46,5-80,3) | 64,0 (42,5-82,0) | 39,6 (29,5-50,4) |
| Стадія ІІА | ↑↑«ІІ» | $Y_{БШП5}$ | **0,669201**$^{α/η}$ | 0,4025098 | **0,912086**$^{α/ι}$ |
| | | ПЦ(+), %, 95% ДІ | 86,9 (75,8-94,2) | 80,5 (69,9-88,7) | 90,5 (69,6-98,8) |
| | | ПЦ(−), %, 95% ДІ | 58,8 (44,2-72,4) | 65,7 (47,8-80,9) | 39,6 (29,5-50,4) |

Примітки:

1. «N» − норма; ↑«І», ↑↑«ІІ» − збільшення ПЗР ЛП, відповідно, І та ІІ ступеня;
2. $^{α}$ – $Y > Y_{крит}$ (0,5025);
3. $^{β}$ − Ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА у пацієнтів з рецидивною ФП, генотипом rs10465885 «СС», без ознак СН і нормальним ПЗР ЛП, є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), а також заставним з таким у відповідних пацієнтів після МКВ, − на відміну від ризику ФП360 після ЕКВ (EIT), який є нижчим за такий після МКВ чи РЧА, при цьому величина Y не досягає обраного $Y_{крит}$ БШП5;
4. $^{γ}$ – У цілому, виявлена пряма тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після ЕКВ (EIT) і ступенем збільшення ПЗР ЛП («норма» проти ступеня І) у пацієнтів без ознак СН і генотипом rs10465885 «СС»;

5. $^{\delta}$ – У пацієнтів без ознак СН і незначно збільшеним ПЗР ЛП ризик («ймовірність») ФП360 після МКВ, ЕКВ (ЕІТ) чи РЧА є умовно високим ($Y>Y_{крит}$) і зіставним в усіх трьох випадках;

6. $^{\varepsilon}$ – Ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА у пацієнтів з генотипом «СС» і СН І стадії є умовно високим ($Y>Y_{крит}$) і перевищує такий після МКВ чи ЕКВ (ЕІТ), − незалежно від ступеня збільшення ПЗР ЛП;

7. $^{\zeta}$ – Нівелювання зворотної тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА і ПЗР ЛП у пацієнтів з генотипом «СС» та СН І стадії;

8. $^{\eta}$ – Простежується пряма тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після МКВ і ступенем збільшення ПЗР ЛП у пацієнтів з генотипом «СС» та СН ІІА стадії;

9. $^{\theta}$ − Ризик («ймовірність») ФП360 після РЧА у пацієнтів з СН ІІА стадії і незначно збільшеним ПЗР ЛП є умовно високим ($Y>Y_{крит}$), − і перевищує такий після МКВ чи ЕКВ (ЕІТ);

10. $^{\iota}$ − Нівелювання зворотної тенденція між величиною умовного ризику («ймовірності») ФП360 після РЧА і ПЗР ЛП у пацієнтів з генотипом «СС» та СН ІІА стадії.

Додаток Д.1

**Список публікацій здобувача**

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, самостійна 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. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів 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. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур'янов ВГ, Міхалєв КО. Фенотипові ознаки і поліморфізм rs10465885 гена конексину-40 як предиктори виникнення рецидиву аритмії у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу 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 зібрала 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: Матеріали 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):153-154. *(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 сформувала 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. Sychov 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, Sychov 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, Sychov 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, Міхалєва ТВ, Гетьман ТВ, Дорохіна ГМ, Гур’янов ВГ, Міхалєв 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. Міхалєва ТВ, Сичов ОС, Гетьман ТВ, Гур’янов ВГ, Міхалєв КО. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного ґенезу: 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):42-44. *(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. Міхалєва 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. Міхалєва 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, Sychov O, Gurianov V, Mikhaliev K, Chursina T. The early non-valvular atrial fibrillation reccurence 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 ґенезу: 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).*

Додаток Д.2

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені на наукових форумах різного рівня:

1. IV Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю (Київ, 19-20 травня 2014 р., форма участі – постерна доповідь);

2. XV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р., форма участі – усна доповідь);

3. Науково-практична конференція «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» (читання, присвячені пам’яті академіка М.Д. Стражеска) (Київ, 4-5 березня 2015 р.; форма участі – усна доповідь);

4. V Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2015 р., форма участі – усна доповідь);

5. 25-й Європейський конгрес з артеріальної гіпертензії та серцево-судинної профілактики (Мілан, Італія, 12-15 червня 2015 р., форма участі – постерна доповідь);

6. XVI Національний конгрес кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р., форма участі – усна доповідь);

7. Науково-практична конференція «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (присвячена 95-й річниці від Дня народження професора О.І. Самсон) (Чернівці, 14-15 квітня 2016 р., форма участі – усна доповідь);

8. VI Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 19-20 травня 2016 р., форма участі – усна доповідь);

9. Конгрес Європейського товариства кардіологів (Рим, Італія, 27-31 серпня 2016 р., форма участі – дві постерні доповіді);

10. VII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 18-19 травня 2017 р., форма участі – постерна доповідь);

11. Конгрес Європейського товариства кардіологів (Барселона, Іспанія, 26-30 серпня 2017 р., форма участі – постерна доповідь);

12. XVIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20-22 вересня 2017 р., форма участі – постерна доповідь);

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р., форма участі – дві постерні доповіді);

14. Міжнародна науково-практична конференція «CHERNIVTSI INTERNATIONAL MEDICAL CONFERENCE (CIMEC) 2017’2» (Чернівці, 5 грудня 2017 р., форма участі – публікація тез);

15. VIII Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (Київ, 17-18 травня 2018 р., форма участі – постерна доповідь).

Додаток Е

# Акти про впровадження результатів дослідження у клінічну практику

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф.
_____ В.М. Корнацький
«12» _____06_____ 2018 р

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В (UA), Сичов О С. (UA), Талаєва Т.В (UA), Гетьман Т.В (UA), Дорохіна Г М (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – № u 2018 00906, заявл. 01 02.18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділення аритмій серця.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 43
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)· використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними розробника |
|---|---|
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення аритмій серця
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
к.мед.н. М.А. Заяц

«12» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф.

_____ В.М. Корнацький
«12» _____06_____ 2018 р

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця, Міхалєва Т.В., Сичов О С , Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділення аритмій серця
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р
6. **Загальна кількість спостережень:** 43
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними розробника |
|---|---|
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення аритмій серця
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
к.мед.н. М.А. Заяц

«12» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф.
_____ В.М. Корнацький
« 13 » 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В (UA), Сичов О С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», консультативна поліклініка.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 27
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Підрозділ, в якому здійснено впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 82% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
к.мед.н. О.В. Циж
« 13 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
д.мед.н., проф.
_____ В.М. Корнацький
«13» _____06_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», консультативна поліклініка.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 31
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Підрозділ, в якому здійснено впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 84% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
к.мед.н. О.В. Циж
«13» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру,
Заслужений лікар України, к.мед.н.
_____ А.І. Кланца
«27» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906, заявл. 01.02.18.; опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; поліклінічне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Лікар-кардіолог С.І. Буковська
«27» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру,
Заслужений лікар України, к.мед.н.
_____ А.І. Кланца
«27» 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; поліклінічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 26.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 85% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Лікар-кардіолог С.І. Буковська

«27» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру,
Заслужений лікар України, к.мед.н.
_____ А.І. Кланца
«_26_» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. − № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; кардіологічне відділення №1
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 24.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 83% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення №1 Л.І. Дігтяр
«_26_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру,
Заслужений лікар України, к.мед.н.
_____ А.І. Кланца
«26» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця, Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; кардіологічне відділення №1
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 28
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 82% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення №1 Л.І. Дігтяр
«26» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру,
Заслужений лікар України, к.мед.н.
_____ А.І. Кланца
«_25_» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906, заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; відділення денного стаціонару
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 22.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 77% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення денного стаціонару,
к.мед.н. Н.В. Щепіна

«_25_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру,
Заслужений лікар України, к.мед.н.
_____ А.І. Кланца
«25» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницький обласний кардіологічний диспансер; відділення денного стаціонару
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 26
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення денного стаціонару,
к.мед.н. Н.В. Щепіна

«25» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницької обласної лікарні,
Заслужений лікар України

_____ А.С Флаксемберг
«22» 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В (UA), Гетьман Т.В (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906, заявл. 01.02.18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницька обласна лікарня; відділення кардіоендоваскулярної хірургії.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 19
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 79% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення кардіоендоваскулярної хірургії О.О. Сич

«22» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницької обласної лікарні,
Заслужений лікар України

_____ А.С. Флаксемберг
«12» _____06_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницька обласна лікарня; відділення кардіоендоваскулярної хірургії.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 23
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 78% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення кардіоендоваскулярної хірургії

_____ О.О. Сич

«22» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницької міської лікарні
_____ В.Л. Розгонюк
«14» ____06____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О С (UA), Талаєва Т.В (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906, заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницька міська лікарня; кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 17
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 82% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення В.О. Уваров

«14» ____06____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Хмельницької міської лікарні
_____ В.Л. Розгонюк
« 14 » _____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Хмельницька міська лікарня, кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення В.О. Уваров
« 14 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Заступник головного лікаря з медичної частини ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці,к.мед.н.

_____І.І Ілащук

« 19 » 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В.,Сичов О.С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновленнясинусового ритму Міхалєва Т.В (UA),Сичов О.С. (UA),Талаєва Т.В. (UA),Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA),Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України. − № u 2018 00906; заявл. 01.02 18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, терапевтичне відділення №1
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**19
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 84% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач терапевтичного відділення №1 Т.В.Холоденко

« 19 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Заступник головного лікаря з медичної частини ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці,к.мед.н.

_____І.І Ілащук
«19» 06 _____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті)Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, терапевтичне відділення №1
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**22.
7. **Ефективність впровадження**(відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 82% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач терапевтичного відділення №1 Т.В. Холоденко

«19» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

В.о. заступника головного лікаря з медичної частини КМУ «Міська поліклініка №1» м. Чернівці

_____ Г.М. Проценко

«_20_» _____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В.,Сичов О.С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA),Сичов О С. (UA),Талаєва Т.В (UA),Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA),Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України. − № u 2018 00906, заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КМУ «Міська поліклініка №1» м. Чернівці, терапевтичне відділення №3
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**14.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 79% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач терапевтичного відділення №3 Р.І. Камінська

«_20_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

В.о. заступника головного лікаря з медичної частини КМУ «Міська поліклініка №1» м. Чернівці

_____ Т.М. Проценко

«20» 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті)Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КМУ «Міська поліклініка №1» м. Чернівці, терапевтичне відділення №3
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**16.
7. **Ефективність впровадження**(відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження).

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач терапевтичного відділення №3 Р.І. Камінська

«20» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» МОЗ України
_____ Ю.І. Гульченко
« 26 » 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01 02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» МОЗ України; Регіональний центр кардіохірургії.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 24.
7. **Ефективність впровадження:** 79 % (удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед виконанням радіочастотної катетерної абляції (РЧА); оптимізація вибору додаткових технік РЧА ФП, покращання системи стратифікації ризику рецидиву ФП після РЧА, підвищення ефективності немедикаментозних і медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з ФП, які належать до групи високого ризику її рецидиву після РЧА).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач Регіонального центру
кардіохірургії,
д.мед.н., професор Ю.І. Карпенко
« 26 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» МОЗ України
_____ Ю.І. Гульченко
« 26 » _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» МОЗ України; Регіональний центр кардіохірургії.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 28.
7. **Ефективність впровадження:** 82 % (удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед виконанням радіочастотної катетерної абляції (РЧА); оптимізація вибору додаткових технік РЧА ФП, покращання системи стратифікації ризику рецидиву ФП після РЧА; підвищення ефективності немедикаментозних і медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з ФП, які належать до групи високого ризику її рецидиву після РЧА).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач Регіонального центру
кардіохірургії,
д.мед.н., професор
« 26 » _____06_____ 2018 р. Ю.І. Карпенко

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор Багатопрофільного
медичного центру
Одеського національного
медичного університету

_____ Л.І. Данильченко

М.П « 21 » 06 2018 р.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – № u 2018 00906; заявл. 01.02.18.; опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ, кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18.
7. **Ефективність впровадження**(відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 78% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічним відділенням
Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ О.М.Кобелєва

« 21 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор Багатопрофільного
медичного центру
Одеського національного
медичного університету

_____ Л.І. Данильченко

М.П. « 21 » 06 2018 р.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017. № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ, кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 24.
7. **Ефективність впровадження**(відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 83% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічним відділенням
Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ О.М.Кобелєва

« 21 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, доц.
_____ К.Є. Вакуленко
« 5 » 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – № u 2018 00906; заявл. 01.02.18.; опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер; кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 22.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 82% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Л.В. Осипчук

« 5 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, доц.
_____ К.Є. Вакуленко
«_5_» _06_ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер; кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 25
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 84% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Л.В. Осипчук

«_5_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Головний лікар Сумської центральної районної клінічної лікарні

_____ В І Поцелуєв

«_4_» _____06_____ 2018 р

М П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця, Міхалєва Т В , Сичов О С , Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006 01) G01N 33/53 (2006 01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т В (UA), Сичов О С (UA), Талаєва Т.В (UA), Гетьман Т В (UA), Дорохіна Г М (UA), Гур'янов В Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України № u 2018 00906, заявл 01 02 18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Сумська центральна районна клінічна лікарня, кардіологічне відділення
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 17
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров я пацієнта доступні сучасні методики дослідження суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 77% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення І.А. Потужний

«_4_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Головний лікар Сумської центральної районної клінічної лікарні

_____ В.І Поцелуєв

«_4_» _____06_____ 2018 р

М П

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця, Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т В., Гур'янов В Г , Міхалєв К О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т В., Гур'янов В.Г , Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження** Сумська центральна районна клінічна лікарня; кардіологічне відділення
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення І.А. Потужний

«_4_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Директор ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
д.мед.н., проф. І.М. Ємець
12.07.2018р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В.,Сичов О.С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В (UA),Сичов О.С. (UA),Талаєва Т.В. (UA),Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA),Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження** ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (клініка для дорослих); відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування порушень ритму серця.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**18.
7. **Ефективність впровадження:** 78 % (удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед виконанням радіочастотної катетерної абляції (РЧА); оптимізація вибору додаткових технік РЧА у пацієнтів з ФП, покращання системи стратифікації ризику рецидиву ФП після проведення РЧА, підвищення ефективності немедикаментозних і медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з ФП, які належать до групи високого ризику її рецидиву після проведення РЧА).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення електрофізіології
та рентгенхірургічних методів лікування
порушень ритму серця М.С. Мешкова

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Директор ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
д.мед.н., проф.
_____ І.М. Ємець
2.07 2018р

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті)Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (клініка для дорослих); відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування порушень ритму серця.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:**23
7. **Ефективність впровадження:** 83 % (удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед виконанням радіочастотної катетерної абляції (РЧА); оптимізація вибору додаткових технік РЧА у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, покращання системи стратифікації ризику рецидиву ФП після РЧА, підвищення ефективності немедикаментозних і медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з ФП, які належать до групи високого ризику її рецидиву після РЧА).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення електрофізіології
та рентгенхірургічних методів лікування
порушень ритму серця М.С. Мешкова

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва» НАМН України
_____ Т.Д. Харченко
« 11 » 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва» НАМН України; терапевтичне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 20.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 85% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач терапевтичного відділення,
к.мед.н. О.В. Єрмакова

« 11 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва» НАМН України
_____ Т.Д. Харченко
«11» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва» НАМН України; терапевтичне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 26.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження).

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач терапевтичного відділення,
к.мед.н. О.В. Єрмакова

«11» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Київської міської клінічної лікарні № 12,
д.мед.н.
_____ Т.В Лобода
«1» 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Київська міська клінічна лікарня № 12, кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 22.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 86% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Н.С. Голуб

«1» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Київської міської клінічної лікарні № 12,
д.мед.н.
_____ Т.В. Лобода
«___» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця, Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Київська міська клінічна лікарня № 12, кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 29
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 83% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Н.С. Голуб
«_1_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
В.о. головного лікаря Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»,
Заслужений лікар України
_____ Л.Б. Дрофа
«_____» _____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»; кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 78% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Л.І. Бурлакова
«8» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
В.о. головного лікаря Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»
Заслужений лікар України
_____ Л.Б. Дрофа
«_8_» _____06_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 Філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»; кардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 23
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)·

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 81% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Л.І. Бурлакова

«_8_» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 2 Дніпропетровської обласної ради»

_____ О.А. Світловський
«7» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 2 Дніпропетровської обласної ради»
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 19
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 84% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Г.Ю. Соломкіна

«7» _____06_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 2 Дніпропетровської обласної ради»

_____ О.А. Світловський
« 7 » 06 2018 р

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця, Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В , Сичов О С , Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня № 2 Дніпропетровської обласної ради»
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р
6. **Загальна кількість спостережень:** 22.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження)

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 82% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіологічного відділення Г.Ю. Соломкіна

« 7 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Начальник клінічного
військово-медичного центру
Центрального регіону
Полковник м/с Завроцький О.І.
« 20 » _____ 2018 р.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердьнеклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновленнясинусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В.,Сичов О.С.,Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA),Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. − № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце.** Кардіологічне відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, м. Вінниця; впроваджено з 2018 року.
5. **Термін упровадження:** 2018 -2019 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:**24.
7. **Ефективність впровадження**(відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 79% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Начальник Клініки кардіології ВМКЦ ЦР п-к м/с Лушина Н.В

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Начальник клінічного
військово-медичного центру
Центрального регіону
Полковник м/с Завроцький О.І.

« 20 » _____ 2018 р.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. Кардіологічне відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, м. Вінниця; впроваджено з 2018 року.
5. **Термін упровадження:** 2018-2019 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 29
7. **Ефективність впровадження**(відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 76% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Начальник Клініки кардіології ВМКЦ ЦР п-к м/с Лушина Н.В

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Директор КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Дніпропетровської обласної ради
_____ О.В. Лугова
«27» 06 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. − № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Дніпропетровської обласної ради; відділення електрофізіологічної діагностики та анестезіологічної допомоги при інвазивних методах дослідження.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 15
7. **Ефективність впровадження:** 80 % (удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед виконанням радіочастотної катетерної абляції (РЧА); оптимізація вибору додаткових технік РЧА у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, покращання системи стратифікації ризику рецидиву ФП після РЧА, підвищення ефективності немедикаментозних і медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з ФП, які належать до групи високого ризику її рецидиву після РЧА).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення електрофізіологічної діагностики та анестезіологічної допомоги при інвазивних методах дослідження, к.мед.н. С.О Правосудович
«27» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Директор КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Дніпропетровської обласної ради

_____ О.В. Лугова

« 27 » 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Дніпропетровської обласної ради; відділення електрофізіологічної діагностики та анестезіологічної допомоги при інвазивних методах дослідження.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18.
7. **Ефективність впровадження:** 78 % (удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед виконанням радіочастотної катетерної абляції (РЧА); оптимізація вибору додаткових технік РЧА у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, покращання системи стратифікації ризику рецидиву ФП після РЧА, підвищення ефективності немедикаментозних і медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з ФП, які належать до групи високого ризику її рецидиву після РЧА).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач відділення електрофізіологічної діагностики та анестезіологічної допомоги при інвазивних методах дослідження, к.мед.н. С.О. Правосудович

« 27 » 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради, Заслужений лікар України

_____ В.Ф. Дімова
«18» 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму Міхалєва Т.В. (UA), Сичов О.С. (UA), Талаєва Т.В. (UA), Гетьман Т.В. (UA), Дорохіна Г.М. (UA), Гур'янов В.Г (UA), Міхалєв К.О. (UA); заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. − № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради; кардіо-диспансерне відділення.
5. **Термін упровадження:** 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 23
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження): використання способу дозволяє застосувати безпечні для здоров'я пацієнта і доступні сучасні методики дослідження, суттєво раніше встановити приналежність до групи високого ризику рецидиву фібриляції передсердь, вчасно призначити немедикаментозні та медикаментозні профілактичні заходи, а також інтенсифікувати лікарське спостереження після відновлення синусового ритму

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком рецидиву впродовж року після відновлення синусового ритму | 80-85% | 83% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіо-диспансерного відділення О.В. Ільчишина

«18» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради, Заслужений лікар України

_____ В.Ф. Дімова
«18» 06 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради; кардіо-диспансерне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32.
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 84% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кардіо-диспансерного відділення О.В. Ільчишина

«18» 06 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Головний лікар Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру

_____ Р.І. Соскида
«15» _____06_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в клінічну практику**

1. **Наукова пропозиція для впровадження:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Розробник** (установа, заклад, структурний підрозділ) **та автори інновації:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»; відділ порушень ритму і провідності серця; Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
3. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
4. **Місце** (установа, заклад, структурний підрозділ) **впровадження:** Закарпатський обласний кардіологічний диспансер; загальнокардіологічне відділення.
5. **Термін упровадження:** з XII.2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 19
7. **Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

| Показники | За даними | |
|---|---|---|
| | Розробника | Установи, яка проводила впровадження |
| Удосконалення комплексу діагностичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь перед відновленням синусового ритму; покращання системи стратифікації ризику рецидиву фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму; підвищення ефективності немедикаментозних та медикаментозних профілактичних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу з високим ризиком її рецидиву після відновлення синусового ритму | 80-85% | 84% |

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач загальнокардіологічного відділення Л.І. Балінт

«15» _____06_____ 2018 р.

Продовж. дод. Е

## Акти про впровадження результатів дослідження у навчальний процес

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Проректор з науково-педагогічної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., проф
_____ Ю.І. Гумінський
«25» _____05_____ 2018 р.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33 49 (2006.01) G01N 33/53 (2006 01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В., Сичов О С., Талаєва Т.В , Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О , заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – № u 2018 00906, заявл. 01 02 18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І Пирогова.
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів, лікарями-інтернами (згідно з навчальною програмою).
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів медичного факультету №2, лікарі-інтерни.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор
«25» _____05_____ 2018 р. В.М. Жебель

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Проректор з науково-педагогічної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова
д.мед.н , проф
_____ Ю.І. Гумінський
« 25 » _____05_____ 2018 р.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О С , Гетьман Т.В , Гур'янов В.Г , Міхалєв К О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С 56-67
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В , Сичов О С., Гетьман Т.В , Гур'янов В.Г , Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** Вінницький національний медичний університет ім М.І. Пирогова.
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів, лікарями-інтернами (згідно з навчальною програмою).
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів медичного факультету №2, лікарі-інтерни.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2
ВНМУ ім. М.І Пирогова,
д.мед.н., професор
« 25 » _____05_____ 2018 р. В.М. Жебель

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»
доцент
_____ І.В Геруш
«_25_» _____05_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В.,Сичов О С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О , заявник і власник патенту· Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906, заявл. 01.02 18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В.,Сичов О С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:**Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішніх хвороб зі студентами 5 і 6 курсів (згідно з навчальною програмою); заняття з лікарями-інтернами; цикл спеціалізації зі спеціальності «Кардіологія», ПАЦ навчання (стажування) зі спеціальності «Кардіологія»;цикли ТУ
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів, лікарі-інтерни; лікарі-слухачі циклів ТУ та спеціалізації зі спеціальності «Кардіологія», ПАЦ навчання (стажування).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивої медицини
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
д.мед.н., професор В.К. Тащук
«_25_» _____05_____2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»
доцент
_____ І.В Геруш
« 25 » 05 _____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті)Міхалєва Т.В., СичовО С., Гетьман Т.В , Гур'янов В.Г , Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С. 56-67
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., СичовО С., Гетьман Т.В , Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:**Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішніх хвороб зі студентами 5 і 6 курсів (згідно з навчальною програмою); заняття з лікарями-інтернами; цикл спеціалізації зі спеціальності «Кардіологія»; ПАЦ навчання (стажування) зі спеціальності «Кардіологія»,цикли ТУ
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів, лікарі-інтерни; лікарі-слухачі циклів ТУ та спеціалізації зі спеціальності «Кардіологія», ПАЦ навчання (стажування).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивої медицини
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
д.мед.н., професор В.К. Тащук
« 25 » 05 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України
«Буковинський державний
медичний університет»
_____ І.В Геруш
«30» 05 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В.,Сичов О С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О , заявник і власник патенту· Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906, заявл. 01.02.18 , опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В.,Сичов О С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:**Національний науковий центр «Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів (згідно з навчальною програмою); заняття з лікарями-інтернами; цикл спеціалізації зі спеціальності «Терапія», ПАЦ навчання (стажування) зі спеціальності «Терапія»;цикли ТУ
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів, лікарі-інтерни; лікарі-слухачі циклів ТУ та спеціалізації зі спеціальності «Терапія», ПАЦ навчання (стажування).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»,
д.мед.н., професор О.С. Хухліна
«30» 05 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»
_____ І.В Геруш
«30» _____05_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті)Міхалєва Т.В , СичовО.С., Гетьман Т.В , Гур'янов В.Г , Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6 С. 56-67
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В , СичовО С., Гетьман Т.В , Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:**Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів (згідно з навчальною програмою); заняття з лікарями-інтернами; цикл спеціалізації зі спеціальності «Терапія»; ПАЦ навчання (стажування) зі спеціальності «Терапія»,цикли ТУ
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів, лікарі-інтерни; лікарі-слухачі циклів ТУ та спеціалізації зі спеціальності «Терапія», ПАЦ навчання (стажування).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»,
д.мед.н., професор О.С. Хухліна
«30» _____05_____2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Ректор ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»,
Заслужений лікар України,
д.мед.н., проф.
_____ В.М. Ждан
«31» _____05_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О., заявник і власник патенту· Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів (згідно з навчальною програмою).
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів медичного факультету №1
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»,
д.мед.н., професор І.П. Катеренчук
«31» _____05_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Ректор ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»,
Заслужений лікар України,
д.мед.н., проф.
_____ В.М. Ждан
«_____» _____31.05_____ 2018 р.
М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів (згідно з навчальною програмою).
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів медичного факультету №1
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»,
д.мед.н., професор І.П. Катеренчук
«_31_» _____05_____ 2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
РекторДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
чл.-кор. НАМН України,
д.мед.н., проф.
_____Т.О Перцева
«_6_» _____06_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердьнеклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновленнясинусового ритму»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердьнеклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновленнясинусового ритму / Міхалєва Т.В.,Сичов О.С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О , заявник і власник патенту· Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02 18., опубл. 26.03 18, Бюл. № 6.
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В.,Сичов О.С.,Талаєва Т.В.,Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г.,Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:**Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:**ДЗ «Дніпропетровська медична академіяМОЗ України».

   **Назва структурного підрозділу:**кафедратерапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з лікарями-інтернами зі спеціальностей «Внутрішні хвороби», «Сімейна медицина», лікарями-курсантами зі спеціальностей «Терапія», «Кардіологія», «Сімейна медицина» і «Функціональна діагностика»
7. **Контингент студентів (слухачів):** лікарі-інтерни (спеціальності. «Внутрішні хвороби», «Сімейна медицина»); лікарі-слухачі циклів ТУ та спеціалізації, ПАЦ навчання (стажування) (спеціальності. «Терапія», «Кардіологія», «Сімейна медицина» і «Функціональна діагностика»).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
д.мед.н., професор В.А.Потабашній
«_6_» _____06._____2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
РекторДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
чл.-кор. НАМН України,
д.мед.н., проф
_____ Т.О Перцева
«_6_» _____06_____ 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40»
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті)Міхалєва Т.В., СичовО.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 *Укр. кардіол. журн.* 2017 № 6. С. 56-67
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., СичовО С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О
4. **Установи-розробники:**Національний науковий центр«Інститут кардіології іменіакадеміка М.Д. Стражеска» НАМН України.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:**ДЗ «Дніпропетровська медична академіяМОЗ України».
   **Назва структурного підрозділу:**кафедратерапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з лікарями-інтернами зі спеціальностей «Внутрішні хвороби», «Сімейна медицина», лікарями-курсантами зі спеціальностей «Терапія», «Кардіологія», «Сімейна медицина» і «Функціональна діагностика»
7. **Контингент студентів (слухачів):** лікарі-інтерни (спеціальності «Внутрішні хвороби», «Сімейна медицина»); лікарі-слухачі циклів ТУ та спеціалізації, ПАЦ навчання (стажування) (спеціальності: «Терапія», «Кардіологія», «Сімейна медицина» і «Функціональна діагностика»).
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
д.мед.н., професор В.А.Потабашній
«_6_» _____06._____2018 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Ректор Одеського національного
медичного університету,
академік НАМН України
_____В.М. Запорожан
«29» 05 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму».
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Патент 124303 Україна МПК A61B 5/0205 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). Спосіб віднесення до групи ризику рецидиву фібриляції передсердь неклапанного ґенезу упродовж найближчих 12 місяців після відновлення синусового ритму / Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О., заявник і власник патенту: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. № u 2018 00906; заявл. 01.02.18.; опубл. 26.03.18, Бюл. № 6.
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Талаєва Т.В., Гетьман Т.В., Дорохіна Г.М., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:**Одеський національний медичний університет
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** практичні заняття, семінари.
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 3 курсу медичного факультету, лікарі-інтерни.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб та терапії
ОНМУ,
д.мед.н., професор,
Заслужений діяч науки і техніки України
«29» 05 2018 р.

О.О. Якименко

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Ректор Одеського національного медичного університету,
академік НАМН України
_____ В.М. Запорожан
« 29 » 05 2018 р.

М.П.

**Акт про впровадження**
**інновації в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції:** «Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного ґенезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40».
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О. Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму· місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40. *Укр. кардіол. журн.* 2017. № 6. С. 56-67.
3. **Автори інновації:** Міхалєва Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.В., Гур'янов В.Г., Міхалєв К.О.
4. **Установи-розробники:** Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** Одеський національний медичний університет
   **Назва структурного підрозділу:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** практичні заняття, семінари.
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 3 курсу медичного факультету, лікарі-інтерни.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

**Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб та терапії
ОНМУ,
д.мед.н., професор,
Заслужений діяч науки і техніки України О.О. Якименко
« 29 » 05 2018 р.