



УДК: 620.3:616.12-008.318

**ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА В ВОЗРАСТЕ ДО 65 ЛЕТ:
ПОЛИМОРФИЗМ RS10465885 ГЕНА КОННЕКСИНА-40 И
КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АРИТМИИ**

**THE PHENOTYPIC CLUSTERS OF PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL
FIBRILLATION UNDER THE AGE OF 65 YEARS: RS10465885
POLYMORPHISM IN CONNEXIN-40 GENE AND
CLINICAL CHARACTERISTICS OF ARRHYTHMIA**

**О.С. Сычѳв¹, Т.В. Михалева¹, В.Г. Гурьянов^{2,3}, К.А. Михалев³
O.S. Sychov¹, T.V. Mikhailieva¹, V.G. Gurianov^{2,3}, K.A. Mikhailiev³**

¹Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины»
Украина, 03151, Киев, ул. Народного Ополчения, 5 а

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Украина, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13

³Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами
Украина, 01133, Киев, ул. Верхняя, 5

¹State Institution «National Scientific Center «Academist M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»

Ukraine, 03151, Kiev, Narodnogo Opolcheniia str., 5a

²Bogomolets National Medical University

Ukraine, Kiev 01601, T. Shevchenko Boulevard, 13

³State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs
Ukraine, 01133, Kiev, Verkhnyaya St., 5

e-mail: babiy_tatyana@mail.ru

Ключевые слова: фенотип, кластер, фибрилляция предсердий, коннексин-40, rs10465885.

Key words: phenotype, cluster, atrial fibrillation, connexin-40, rs10465885

Резюме. Цель: изучить фенотипические признаки, ассоциированные с полиморфизмом rs10465885 гена коннексина-40 (Cx40), у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза в возрасте до 65 лет; на основе ассоциированных признаков сформировать фенотипические кластеры пациентов с ФП, а также сравнить их по частоте вариантов rs10465885 и клиническим характеристикам аритмии. Обследовали 112 пациентов с ФП неклапанного генеза (средний возраст (50±10) лет; 86 мужчин (76.8%); пароксизмальной (n=43; 38.4%), персистирующей (n=49; 43.7%) и постоянной (n=20; 17.9%). Аллельная дискриминация rs10465885 гена Cx40 изучалась с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (Т – референтный, С – минорный аллели). Распределение вариантов rs10465885 было следующим: ТТ – 29 (25.9%) пациентов, СТ – 55 (49.1%), СС – 28 (25.0%). Наличие и степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) определяли эхокардиографически (ЭхоКГ). Полиморфизм rs10465885 ассоциировался с такими признаками, как возраст, наличие и стадия сердечной недостаточности, а также некоторыми ЭхоКГ параметрами. Носительство rs10465885 СС наиболее тесно ассоциировалось с отсутствием ГЛЖ. Выявлен фенотипический кластер пациентов с неклапанной ФП и более высокой частотой варианта rs10465885 СС, который, в большей степени, представлен мужчинами в возрасте до 40 лет, без значимых коморбидных состояний и структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. Клиническими особенностями ФП у пациентов указанной группы были более ранний дебют аритмии, большая частота пациентов с субклинической ФП и меньший риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Summary. Purpose: to study phenotypic the phenotypic traits, associated with single nucleotide polymorphism rs10465885 in connexin-40 (Cx40) gene in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) under the age of 65 years; to form clusters of patients with AF, based on these associated phenotypic traits; to compare the formed clusters by the frequency of rs10465885 polymorphic variants and other phenotypic traits, not participating in the cluster analysis, including clinical characteristics of the AF.

Methods. We enrolled 112 patients with non-valvular AF (mean age (50±10) years; 86 men (76.8%)), which has developed mainly on the background of hypertension, coronary heart disease and their constellation, and myocardial fibrosis. Among the examined patients, 43 (38.4%) had paroxysmal AF, 49 (43.7%) – persistent, and 20 (17.9%) – stable. The stroke risk was evaluated by CHA₂DS₂-VASc score. The single nucleotide polymorphism rs10465885 (T²⁶→C) in promoter B Cx40 gene was genotyped by means of real time polymerase chain reaction (T – reference (“wild” type) allele, C – minor allele). Genotype distribution of rs10465885 was as follows: TT – 29 patients (26%); CT – 55 (49%); CC – 28 (25%). The presence and extent of left ventricular hypertrophy (LVH) was determined according to the recommendations of the ASE (American Society of Echocardiography).

Results. Polymorphism rs10465885 was associated with such traits, as age, the presence and stage of heart failure, as well as some echocardiographic parameters (LV posterior wall thickness, LV mid-wall fractional shortening,



LV myocardial mass indexed by height^{2.7}). The carriage of rs10465885 CC was the most closely associated with the absence of LVH. There was formed a phenotypic group (cluster) of patients with non-valvular AF, where there was a higher incidence of polymorphic variant rs10465885 CC. This cluster was mainly represented by men under the age of 40 years, with no significant comorbid conditions and structural and functional changes of the LV myocardium. Clinical features of AF in patients of this group were the following: an earlier onset, the higher frequency of patients with subclinical AF and a lower risk of stroke by CHA₂DS₂-VASc scale.

Conclusion. The phenotypic traits, associated with rs10465885, allowed to subdivide the cohort of studied patients with non-valvular AF into several phenotypic groups. Among them there was a cluster of patients phenotypically resembling the profile of «lone» AF with the highest frequency of CC genotype.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое, устойчивое нарушение сердечного ритма в клинической практике, встречающееся у 1-2% популяции. Во всем мире наблюдается рост распространенности ФП, удвоение которой прогнозируется к 2040 году [Christophersen et al., 2013; Mozzafarian et al., 2015].

Возникновение и прогрессирование ФП тесно связано с такими известными факторами, как возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность (СН), клапанная болезнь сердца, сахарный диабет (СД), гипертиреоз. Однако, гетерогенность клинических «паттернов» ФП обусловлена также и относительно более новыми механизмами: гипертрофия и фиброз миокарда, инфильтративные кардиомиопатии, каналопатии, субклинический атеросклероз, нарушение функционального состояния почек, высокий рост, синдром ночного апноэ и т.д. [Menezes et al., 2013; Weijs et al., 2015].

Тем не менее, в субпопуляции более молодых пациентов в процессе рутинной диагностики не представляется возможным четко идентифицировать какие-либо этиологические факторы ФП, которую в такой ситуации принято называть «идиопатической» или «изолированной». Патофизиологические механизмы, ответственные за ранний дебют ФП у пациентов относительно молодого возраста, наряду с вегетативным дисбалансом, наличием пролапса митрального клапана, импульсацией с области муфт лёгочных вен, фиброзом миокарда, с наибольшей вероятностью включают в себя и генетические факторы [Hong, Xiong, 2014; Andreassen et al., 2015; Weijs et al., 2015].

Как известно, в модификации риска возникновения практически всех сердечно-сосудистых заболеваний играют роль унаследованные полиморфные варианты последовательностей ДНК [Kathiresan, Srivastava, 2012]. Проведенные на протяжении последних нескольких лет полногеномные исследования позволили идентифицировать сотни частых генетических вариантов, которые называются единичными нуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism, SNP), ассоциированных с возникновением ФП. Эти полиморфизмы расположены вблизи генов, кодирующих структурные и функциональные белки, факторы транскрипции, а также белки ионных каналов [Andreassen et al., 2015].

Результаты поиска в базе данных GeneCards свидетельствуют о том, что с ФП ассоциированы более 300 генов [GeneCards]. Среди них в числе «лидеров» – ген GJA5, кодирующий белок щелевых соединений коннексин-40 («gap-junction protein») (Cx40), в частности SNP rs10465885 [Chaldoupi et al., 2009; Wirka et al., 2011; Christophersen et al., 2013]. Cx40, наряду с коннексином-43, являются белками, участвующими в построении каналов щелевых соединений (коннексонов) в миокарде предсердий. Исходя из полученных на сегодняшний день данных, предполагается, что изменение уровня экспрессии и распределения Cx40 нарушает электрическое сопряжение кардиомиоцитов и может формировать клеточный субстрат для возникновения и поддержания ФП, в частности за счет нарушения проводимости и влияния на гетерогенность рефрактерности [Firouzi et al., 2004; Kato et al., 2012].

Изучение генов, потенциально связанных с возникновением ФП, в т.ч. «изолированной», углубляет понимание патофизиологических механизмов её возникновения, а также открывает перспективы для новых направлений лечения [Potpara, Lip, 2014]. Однако, необходимо учитывать, что генотипирование не всегда доступно в условиях реальной клинической практики, в связи с чем научный и практический интерес представляет изучение ассоциаций генетических факторов с фенотипическими признаками, с которыми, в первую очередь, сталкивается клиницист.

Клиническое фенотипирование – одно из направлений трансляции результатов генетических исследований в клиническую практику. Существуют разнообразные формы его реализации, в частности проведение анализа на больших массивах данных, в т.ч. в рамках



полнофеномных исследований. Однако, необходимо осознать, что, невзирая на достаточно большие объемы таких массивов данных, эти исследования не лишены системных ошибок как традиционного фенотипирования заболеваний (в т.ч. связанных с критериями включения и скудостью данных), так и более подробного, количественного их фенотипирования, необходимого для всестороннего описания того или иного состояния в рамках персонализированной медицины [Fox et al., 2015].

Фенотипирование позволяет найти наиболее значимые взаимосвязи генетических и фенотипических параметров, что даёт возможность выделять фенотипические «портреты» («кластеры», «паттерны») пациентов с ФП, которые позволяют заподозрить участие генетических факторов в возникновении аритмии в каждом конкретном случае. Выделение указанных фенотипических кластеров пациентов с неклапанной ФП может способствовать оптимизации индивидуализированного (персонализированного) ведения таких пациентов в условиях реальной клинической практики за счет более точной стратификации риска, а также интенсификации динамического наблюдения с целью профилактики осложнений [Mahida, 2014].

Цель исследования:

изучить фенотипические признаки, ассоциированные с SNP rs10465885 гена Sx40, у пациентов с ФП неклапанного генеза в возрасте до 65 лет; на основе ассоциированных признаков сформировать фенотипические кластеры пациентов с ФП, а также сравнить их по частоте полиморфных вариантов rs10465885 и другим фенотипическим признакам, не участвующим в кластерном анализе, в т.ч. клиническим характеристикам аритмии.

Объекты и методы исследования

В поперечном одноцентровом исследовании ретроспективно проанализировали данные, полученные в результате комплексного обследования 112 пациентов с ФП неклапанного генеза, которая развилась на фоне гипертонической болезни (ГБ), ИБС, их констелляции, миокардиофиброза (МФ), а также метаболической кардиомиопатии (МКМП).

Среди обследованных пациентов были 86 (76,8%) мужчин и 26 (23,2%) женщин, в среднем (50±10) лет (минимальный возраст – 25 лет, максимальный – 65 лет). Индекс массы тела (ИМТ) обследованных пациентов составлял 28,0 (25,4-31,1) кг/м², ожирение регистрировали у 36 (26,8 %) лиц. Дислипидемия была обнаружена у 86 (76,8%) пациентов. На момент включения в исследование курили 13 (11,6 %) пациентов.

ГБ была у 77 (68,8 %) пациентов; среди них у 38 – артериальная гипертензия (АГ) 1-ой степени, у 24 – 2-ой и у 15 – 3-ей. ГБ I стадии диагностировали у 4, II – у 50 и III – у 23 пациентов. 70 (62,5 %) пациентов имели высокий и очень высокий глобальный сердечно-сосудистый риск.

Клинические формы ИБС диагностировали согласно действующим рекомендациям: диффузный кардиосклероз (ДК) – у 67 (59,8 %) пациентов; среди них стабильная стенокардия напряжения была верифицирована у 11 пациентов (16 %) (среди них у 1 – I, а у 10 – II функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиоваскулярного общества. Констелляция ГБ с ИБС: ДК была у 57 (50,9%) пациентов.

МФ диагностировали у 40 (35,7 %) пациентов, метаболическую кардиомиопатию – у 5 (4,5 %).

У 88 (78,6%) пациентов были обнаружены признаки хронической сердечной недостаточности (СН). Среди них I стадия была у 68, II – у 20 пациентов. ФК СН по классификации NYHA (без учета пациентов со стабильной стенокардией) у 35 пациентов был I, у 41 – II.

Средний уровень глюкозы среди обследованных пациентов составлял 5,3 (4,9-5,7) ммоль/л. Нарушение глюкозы натощак (НГН) было у 6 (5,4%) пациентов, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 8 (7,1%), СД 2-го типа – у 5 (4,5 %) пациентов (среди них у 3 – компенсированный, 2 – субкомпенсированный; 2 – легкое течение и у 3 – средней тяжести).

Средний уровень креатинина был определен у 110 пациентов и составлял 94 (84-103) ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ; в среднем, её величина составляла 75,8 (67,3-88,6) мл/мин/1,73 м². Хроническая болезнь почек (ХБП) была идентифицирована у 9 (8,0%) пациентов: мочекаменная болезнь (МКБ) – у 2, хронический пиелонефрит – у 5, констелляция МКБ и хронического пиелонефрита – у 1, и поликистозная болезнь – у 1.



Гиперурикемию (ГУ) регистрировали у 6 (5.4%) пациентов, подагру (хронический подагрический артрит) – у 2 (1.8%).

Хроническое обструктивное заболевание легких было верифицировано у 7 (6.3%) пациентов.

Средний уровень гемоглобина (Hb) был определен у 111 пациентов и составлял 141 (132-153) ммоль/л. Средний уровень общего холестерина сыворотки (ОХС) составлял 5,6 (4.6-6.1) ммоль/л (n=112), триглицеридов – 1.4 (1.0-1.8) ммоль/л (n=91), липопротеинов низкой плотности – 3.5 (2.7-3.8) ммоль/л (n=75), высокой плотности – 1.4 (1.3-1.5) ммоль/л (n=75), индекс атерогенности – 2.8 (2.4-3.6) у.е. (n=75). Дислипидемия определялась у 86 (76.8%) пациентов.

У семи (6.3%) пациентов были данные о перенесенном в анамнезе остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) (инсульте либо транзиторной ишемической атаке).

Данные о структуре щитовидной железы (ЩЖ) были доступны у 83 пациентов. Среди них структурная патология ЩЖ была диагностирована у 35 (42.2%) пациентов. Данные о функциональном состоянии ЩЖ были у 89 (79.5%) пациентов: эутиреоз – у 84, латентный гипотиреоз – у 5.

Среди обследованных пациентов у 43 (38.4 %) была пароксизмальная форма ФП, у 49 (43.7 %) – персистирующая, а у 20 (17.9 %) – постоянная. Впервые возникшие эпизоды ФП регистрировались у 38 (33.9%) пациентов. Отягощенный по ФП семейный анамнез был у 32 (33 %) пациентов (данные были доступны у 97 человек).

Возраст манифестации ФП, в среднем, составлял 47 (38-54) лет (минимальный – 23, максимальный – 65). Длительность анамнеза ФП (без учета пациентов с впервые возникшей аритмией) составляла, в среднем 57 (24-108) месяцев, т.е. около 5 лет. Среди пациентов с впервые возникшими эпизодами ФП минимальная длительность анамнеза аритмии составляла 24 часа, максимальная – 36 месяцев.

Распределение классов по шкале EHRA выглядело следующим образом: I (субклиническая ФП) – у 25 (22.3%) пациентов, II – у 67 (59.8%), III – у 19 (17.0%), IV – у 1 (0,9%).

Средняя длительность эпизода ФП была определена у 58 пациентов (без учета пациентов с впервые возникшей и постоянной ФП). Среди них у более чем половины (n=32; 55%) средняя длительность эпизода ФП была до 24 часов. Средняя частота эпизодов была определена у 59 (52.7%) пациентов. Среди них доминировали (n=42; 71%) пациенты с частыми эпизодами ФП (≥ 1 в каждые 3 месяца) [Татарский и др., 2013].

Риск ишемического инсульта оценивали по шкале CHA₂DS₂-VASc: у 24 пациентов отсутствовали соответствующие предикторы (0 баллов), у 49 был 1 балл и у 39 – 2 балла и более. Риск геморрагических осложнений оценивали по шкале HAS-BLED – доминировали (n=106; 92.0%) пациенты с суммарным баллом <3.

Пациенты получали протокольную фармакотерапию, в т.ч. антигипертензивные и антиаритмические препараты, антиагреганты и непрямые антикоагулянты, статины.

Критерии исключения из исследования были следующими: возраст старше 65 лет; врожденные либо приобретенные пороки сердца; значимое поражение клапанов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) <45%); СН IIБ-III стадий; кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная); нестабильная стенокардия в течение последнего месяца; документированный инфаркт миокарда в анамнезе; острый миокардит; трепетание предсердий 1-го типа; наличие дополнительных проводящих путей; СД 1-го типа; тяжелый, а также декомпенсированный СД 2-го типа; декомпенсированные заболевания внутренних органов; тиреотоксикоз, декомпенсированный гипотиреоз; злокачественные новообразования; беременность.

Для генотипирования венозную кровь забирали в стерильных условиях в системы «S-Monovette» объемом 2.7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта («SARSTEDT», Германия), замораживали и сохраняли при температуре -20°C. ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора «NucleoSpin Blood» (Macherey-Nagel, Германия). Аллельная дискриминация T⁻²⁶→C полиморфизма rs10465885, расположенного в регуляторном TATA-боксе (TATA box или Hogness box) промотора B гена, кодирующего Cx40 (GJA5)

(http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=6887932), изучалась с помощью метода

полимеразной цепной реакции в реальном времени и соответствующего программного обеспечения (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) с применением набора TaqMan SNP Genotyping Assay C__2694726_10



(<https://www.lifetechnologies.com/order/genome-database/browse/genotyping/keyword/rs10465885?ICID=uc-snp-rs10465885>). Референтный («дикий», «мажорный») аллель был представлен тимидином (Т), минорный – цитидином (С). Согласно данным литературы, носительство минорного аллеля ассоциируется с ФП, в частности с ранним её дебютом [Wirka et al., 2011; Christophersen et al., 2013].

Распределение полиморфных вариантов rs10465885 среди исследуемых пациентов было следующим: ТТ – 29 (25.9%) пациентов, СТ – 55 (49.1%), СС – 28 (25.0%).

Методология выполнения генетического фрагмента исследования предполагала формирование контрольной группы, которая была представлена 78 клинически практически здоровыми лицами (60 мужчин (77%), 18 женщин (23%); средний возраст (51±11) год, максимальный – 23 года, минимальный – 73 года) с факторами риска ИБС, а также без ФП на момент осмотра и в анамнезе. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и гендерной структуре (более подробная характеристика контрольной группы приведена ранее [Сычѳв и др., 2014]). Распределение полиморфных вариантов rs10465885 в основной и контрольной группах было сопоставимым [Сычѳв и др., 2014].

У всех пациентов выполнили трансторакальную ЭхоКГ с применением стандартных методик. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) определяли по кубической формуле R.V. Devereux в модификации ASE (American Society of Echocardiography) [Lang et al., 2015]. Индексацию ММ ЛЖ проводили по площади поверхности тела (ППТ; определяли по формуле DuBois), росту и росту в степени 2.7. Наличие и степень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) определяли согласно рекомендациям [Lang et al., 2015]. У всех пациентов систолическая функция ЛЖ была сохранена (ФВ ЛЖ ≥45%).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью таких программных пакетов, как Statistica v. 7.0 (StatSoft Inc., USA), Statistica v. 12.5 (StatSoft Inc., USA), Statistica Neural Networks v. 4.0e (StatSoft Inc., USA), SPSS v. 22.0 (IBM SPSS Inc., USA), MedCalc v. 12.0 (MedCalc Software, Belgium) и MedStat v. 1.0 [Лях и др., 2006]. Анализ соответствия вида распределения количественного признака закону нормального распределения осуществляли с помощью W-теста Shapiro-Wilk. Распределение большинства количественных признаков в исследуемых группах отличалось от нормального, их сравнение осуществлялось при помощи непараметрических методов (при помощи критерия Kruskal-Wallis для трех и четырех групп и U-теста Mann-Whitney – при попарном сравнении групп). В случае нормального закона распределения рассчитывалось среднее арифметическое признака ± стандартное отклонение. В случае отклонения закона распределения от нормального центральная тенденция и вариация количественных показателей обозначалась как Me (Q₁-Q₃), где Me – медиана, Q₁ и Q₃ – нижний и верхний квартили, соответственно. Сравнение частот номинальных и порядковых признаков проводили в таблицах кросс-табуляции при помощи критерия χ² Пирсона. При наличии статистически значимых отличий по критерию χ² сравнение частот номинальных признаков в столбцах таблиц осуществляли с помощью процедуры Мараскуилло-Ляха-Гурьянова (МЛГ) [Лях и др., 2006], порядковых признаков – z-теста по методу Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического коэффициента корреляции Spearman (r). При проведении анализа использовался метод построения нейросетевых моделей [Боровиков, 2008]. Для отбора признаков, ассоциированных с rs10465885, использовался генетический алгоритм [Боровиков, 2008]. В качестве исхода был выбран генотип СС, который противопоставлялся объединенной группе генотипов ТТ+СТ. На каждом последующем этапе генетического алгоритма штраф за элемент повышался в диапазоне 0,001-0,01. Кластерный анализ в пространстве ассоциированных с rs10465885 признаков проводили с помощью самоорганизующихся нейронных сетей (НС) Кохонена. Для изучения взаимосвязи rs10465885 с ассоциированными признаками применялось нейросетевое моделирование (построение линейной модели и многослойного персептрона (multilayer perceptron, MLP) с одним скрытым слоем). Степень ассоциации признаков с rs10465885 определяли с помощью показателя чувствительности («ratio») нейронной сети. Адекватность нейросетевой модели оценивали при помощи ROC-анализа (receiver operating curve, «операционная кривая приёмника») с определением площади под кривой (ППК). Сравнение ППК осуществляли по методу J. Hanley и B. McNeil [Hanley, McNeil, 1982]. Для всех тестов уровень статистической значимости был p<0.05 (с учетом поправки Бонферрони).

Результаты и их обсуждение

Результаты сравнения клинических характеристик пациентов в зависимости от полиморфного варианта rs10465885 приведены в таблице 1.



Таблица 1
Table 1

Клинические характеристики обследованных пациентов в группах с разными полиморфными вариантами rs10465885
Clinical characteristics of the examined patients in groups with different polymorphic rs10465885 options

Показатели		Генотип ТТ n=29	Генотип СТ n=55	Генотип СС n=28	p
Возраст, лет		56 (46-60)	54 (46-58)	49 (40-56)	0.121
Возраст (диа-пазоны), n (%)	≤30 лет	3 (10.3)	3 (5)	1 (3.5)	0.091
	31-40 лет	4 (14.0)	6 (11)	8 (28.6)	
	41-50 лет	3 (10.3)	12 (22)	7 (25.0)	
	51-60 лет	12 (41.4)	30 (55)	8 (28.6)	
	≥61 года	7 (24.0)	4 (7)	4 (14.3)	
Пол, n (%)	Мужчины	24 (83)	37 (67)	25 (89)	0.054
	Женщины	5 (17)	18 (33)	3 (11)	
Рост, м		1.78 (1.73-1.82)	1.75 (1.68-1.80)	1.79 (1.75-1.84)	0.042
Рост ^{2.7} , м ^{2.7}		4.74 (4.39-5.04)	4.53 (4.06-4.89)	4.82 (4.53-5.19)	0.042
Масса тела, кг		90 (82-96)	85 (78-95)	92 (81-96)	0.319
ИМТ, кг/м ²		28.7 (25.2-32.5)	28.0 (25.7-30.9)	27.3 (25.5-29.9)	0.766
ГБ, n (%)		19 (66)	38 (69)	20 (71)	0.888
Стадия ГБ, n (%)	I	0	1 (3)	3 (15)	0.214
	II	12 (63)	26 (68)	12 (60)	
	III	7 (37)	11 (29)	5 (25)	
Степень АГ, n (%)	1	2 (10)	7 (18)	6 (30)	0.648
	2	14 (74)	25 (66)	11 (55)	
	3	3 (16)	6 (16)	3 (15)	
Глобальный ССР, n (%)	Низкий	5 (17)	5 (9)	4 (14)	0.067
	Умеренный	4 (14)	14 (26)	11 (39)	
	Высокий	5 (17)	19 (34)	8 (29)	
	Очень высокий	15 (52)	17 (31)	5 (18)	
ИБС, n (%)		17 (59)	36 (66)	14 (50)	0.393
МФ, n (%)		11 (38)	16 (29)	13 (46)	0.285
МКМП, n (%)		1 (3)	3 (5)	1 (4)	0.883
СН, n (%)		22 (76)	51 (93)	15 (54)	<0.001*
Стадия 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)	
Глюкоза натощак, ммоль/л		5.3 (4.9-5.7)	5.3 (4.9-5.9)	5.3 (5.0-5.6)	0.974
СД, n (%)		3 (10)	1 (2)	1 (4)	0.191
НГН, n (%)		0	5 (9)	1 (4)	0.189
НТГ, n (%)		2 (7)	5 (9)	1 (4)	0.652
Нарушения углеводного обмена, n (%)		5 (17)	11 (20)	3 (11)	0.566
ГУ, n (%)		0	5 (9)	1 (4)	0.189
Подагра, n (%)		1 (3)	0	1 (4)	0.374
Нарушения пуринового обмена, n (%)		1 (3)	5 (9)	2 (7)	0.634
Метаболические нарушения (углеводный и пуриновый обмены), n (%)		6 (21)	15 (27)	5 (18)	0.588
ХБП, n (%)		2 (7)	6 (11)	1 (7)	0.492
Креатинин, мкмоль/л		98 (85-102) n=29	91 (82-104) n=53	94 (87-103) n=28	0.611
СКФ, мл/мин/1.73 м ²		81.0 (65.8-88.8) n=29	74.7 (64.5-83.6) n=53	77.1 (71.1-93.5) n=28	0.486



Продолжение таблицы 1

Нб, г/л	138 (131-147) n=29	141 (132-152) n=55	147 (138-158) n=27	0.171
ОХС, ммоль/л	5.3 (5.0-5.9)	5.7 (4.8-6.4)	5.5 (4.4-6.1)	0.334
Дислипидемия, n (%)	23 (79)	44 (80)	19 (68)	0.433

Примечание: * – статистическая значимость различий между группами ТС и СС в процедуре МЛГ $p < 0.001$; ССР – сердечно-сосудистый риск.

Согласно данным таблицы 1, не было выявлено статистически значимых различий между группами с разными полиморфными вариантами rs10465885 по большинству клинических признаков. В группах с генотипами ТТ и СТ доминировали пациенты в возрасте 51 года и старше, в то время как при генотипе СС чаще встречались более молодые пациенты. Анализ гендерного состава групп сравнения показал, что женский пол значимо ассоциировался с более высокой частотой носительства генотипа ТС (частота генотипов (ТТ+СС) среди мужчин и женщин: 57% против 31%; частота генотипа СТ среди мужчин и женщин: 43% против 69%; $p=0,019$). Помимо этого, была выявлена тенденция к более высокому среднему росту среди пациентов с генотипом СС. Группа генотипа СС характеризовалась тенденцией к большей частоте встречаемости пациентов с низким и умеренным глобальным ССР, а также, по сравнению с объединенной группой ТТ+СТ, статистически значимо более низкой частотой встречаемости пациентов с признаками СН (частота СН в группе (ТТ+ТС) – 87%; в группе СС – 54%; $p<0.001$).

Сравнение показателей структурно-функционального состояния миокарда не выявило статистически значимых различий в группах сравнения (табл. 2). При сопоставлении с объединенной группой ТТ+СТ, в группе СС частота встречаемости пациентов без ГЛЖ была статистически значимо меньше (67% против 43%, соответственно; $p=0.025$).

Таблица 2
Table 2

Показатели структурно-функционального состояния миокарда в группах с разными полиморфными вариантами rs10465885
Indicators of a structurally functional condition of a myocardium in groups with different polymorphic rs10465885 options

Показатели	Генотип ТТ n=29	Генотип СТ n=55	Генотип СС n=28	Р
ППТ, м ²	2.05 (1.99-2.18)	2.01 (1.87-2.18)	2.10 (2.00-2.18)	0.228
ЛП (ПЗР), мм	4.3 (3.9-4.8)	4.2 (3.8-4.5)	4.2 (3.9-4.5)	0.664
ОЛП _н , 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
КДР, см	5.2 (4.7-5.6)	5.1 (4.7-5.4)	5.2 (4.9-5.4)	0.785
КСР, см	3.4 (3.2-3.8)	3.4 (3.2-3.8)	3.5 (3.1-3.6)	0.977
ТМЖП _д , см	1.20 (1.12-1.33)	1.21 (1.05-1.33)	1.10 (0.94-1.27)	0.114
ТЗСЛЖ _д , см	1.17 (1.03-1.24)	1.14 (1.03-1.21)	1.10 (0.96-1.22)	0.490
КДО, мл	127.2 (101.0-154.3)	122.7 (103.0-141.9)	129.7 (113.1-142.2)	0.869
КСО, мл	46.0 (40.3-62.0)	47.5 (40.0-59.4)	49.2 (38.7-54.7)	0.986
ФВ ЛЖ, %	61.0 (55.7-64.8)	60.3 (56.0-63.5)	61.8 (58.9-67.6)	0.303
ССФУ, %	14.0 (13.0-15.5)	13.8 (12.8-15.4)	15.5 (14.0-16.4)	0.042
ОТСЛЖ, см	0.45 (0.41-0.48)	0.45 (0.41-0.49)	0.44 (0.38-0.47)	0.366
ММ ЛЖ, г	237.0 (188.4-297.8)	227.7 (199.7-270.0)	203.0 (177.4-278.5)	0.409
ММ ЛЖ/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 ЛЖ/рост, г/м	131.6 (110.8-165.3)	133.4 (112.9-153.7)	111.4 (99.4-155.2)	0.285



Продолжение таблицы 2

ММ ЛЖ/рост ^{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
ГЛЖ, n (%)		19 (66)	37 (67)	12 (43)	0.081
Степень ГЛЖ, n (%)	Нет ГЛЖ	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)	

Примечание: ЛП (ЛПЗР) – левое предсердие (передне-задний размер); ОЛП_и – индекс объема ЛП; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ; КСР – конечно-систолический размер ЛЖ; ТМЖП_д – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖ_д – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО – конечно-систолический объем ЛЖ; ОТСЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ; ССФУ – средне-стеночное фракционное укорочение ЛЖ.

Для проведения генетического алгоритма входные количественные показатели были преобразованы в порядковые. В результате работы генетического алгоритма были отобраны следующие признаки, ассоциированные с rs10465885 («исходы» – генотип СС против объединенной группы генотипов ТТ+СТ): возраст (градации по диапазонам – см. табл. 1), СН (градации «нет СН», «СН I стадии» и «СН IIа стадии»), ТЗСЛЖ (градации «норма», I, II степени утолщения [Lang, 2015]), ССФУ (градации «норма», снижение I, II и III степени [Lang, 2015]), ММ ЛЖ/рост^{2,7} (градации «норма», увеличение I, II и III степени [Lang, 2015]).

Указанные исходы, а также ассоциированные признаки («предикторы») были использованы для построения нейросетевых моделей (линейной и MLP). В результате проведения ROC-анализа была выявлена тенденция в большей ППК для MLP, по сравнению с таковой для линейной модели (0.795 (0.708-0.866) против 0.686 (0.591-0.770), соответственно; p=0.124).

В модели MLP признаки, ассоциированные с rs10465885, по показателю «ratio» ранжировались следующим образом: ММ/рост^{2,7} (2.02); возраст (1.93); ССФУ (1.65); СН (1.52); ТЗСЛЖ_д (1.31). Таким образом, носительство генотипа СС наиболее тесно ассоциировалось с отсутствием ГЛЖ.

На основании указанных ассоциированных признаков при помощи самоорганизующихся НС Кохонена были выделены четыре кластера пациентов с ФП: К₁ (n=33), К₂ (n=29), К₃ (n=16) и К₄ (n=34). Наиболее удаленными друг от друга были К₁ и К₄.

В таблицах 3-4 приведены результаты сравнения клинических и ЭхоКГ показателей в изучаемых кластерах.

Таблица 3
Table 3

Полиморфизм rs10465885 и клинические характеристики обследованных пациентов в кластерах
Polymorphism of rs10465885 and clinical characteristics of the examined patients in clusters

Показатели		Кластер 1 n=33	Кластер 2 n=29	Кластер 3 n=16	Кластер 4 n=34	p
Поли-морфные варианты rs10465885, n (%)	ТТ	9 (27)	6 (21)	5 (31)	9 (26)	0.041
	СТ	9 (27)	18 (62)	9 (56)	19 (56)	
	СС	15 (46)	5 (17)	2 (13)	6 (18)	
Возраст, лет		39 (33-51)	52 (48-56)	56 (52-58)	58 (52-60)	p ₁₋₃ = =0.003 p ₁₋₄ <0.001
Возраст (диапазоны), n (%)	≤30 лет ^z	7 (21)	0 (0)	0	0	<0.001
	31-40 лет ^z	12 (36)	4 (14)	1 (6)	1 (3)	
	41-50 лет	5 (15)	9 (31)	3 (19)	5 (15)	
	51-60 лет ^z	7 (21)	12 (41)	11 (69)	20 (59)	
	≥61 года	2 (6)	4 (14)	1 (6)	8 (23)	
Пол, n (%)	Мужчины	31 (94)	21 (72)	11 (69)	23 (68)	0.047
	Женщины	2 (6)	8 (28)	5 (31)	11 (32)	
Рост, 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
Рост ^{2,7} , м ^{2,7}		4.89 (4.60-5.27)	4.60 (4.19-4.89)	4.64 (4.12-5.15)	4.53 (4.06-4.89)	p ₁₋₄ = =0.002
Масса тела, кг		85 (77-92)	85 (74-95)	89 (85-97)	92 (82-105)	0.066



Продолжение таблицы 3

ИМТ, 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
ГБ, n (%)		9 (27)	20 (69)	14 (88)	34 (100)	p ₁₋₃ =0.001 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₃ =0.017 p ₂₋₄ < 0.001
Стадия ГБ, 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)	
Степень АГ, n (%)	1 ^z	4 (44)	7 (35)	0	4 (12)	0.020
	2	2 (56)	10 (50)	13 (93)	22 (65)	
	3	0	3 (15)	1 (7)	8 (23)	
Глобаль- ный ССР, n (%)	Низкий ^z	13 (39.4)	1 (3)	0	0	< 0.001
	Умеренный ^z	14 (42.4)	11 (38)	2 (12.5)	2 (6)	
	Высокий ^z	3 (9.1)	8 (28)	8 (50)	13 (38)	
	Очень высокий ^z	4 (9.1)	9 (31)	6 (37.5)	19 (56)	
ИБС, n (%)		8 (24)	20 (69)	11 (69)	28 (82)	p ₁₋₂ =0.010 p ₁₋₄ < 0.001
МФ, n (%)		24 (73)	9 (31)	3 (19)	4 (12)	p ₁₋₂ =0.022 p ₁₋₃ =0.009 p ₁₋₄ < 0.001
МКМП, n (%)		1 (3)	0	2 (12)	2 (6)	0.251
СН, n (%)		9 (27)	29 (100)	16 (100)	34 (100)	p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001 p ₁₋₄ < 0.001
Стадия СН, n/N (%)	I	9/9 (100)	26/29 (90)	15/16 (94)	18/34 (53)	p ₂₋₄ =0.025 p ₃₋₄ =0.045
	IIA	0	3/29 (10)	1/16 (6)	16/34 (47)	
ФК СН, n (%)	I ^z	5 (56)	18 (69)	7 (47)	5 (18)	< 0.001
	II ^z	3 (3)	8 (31)	8 (53)	22 (82)	
	III	1 (11)	0	0	0	
Глюкоза натощак, 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
СД, n (%)		1 (3)	0	1 (6)	3 (9)	0.369
НГН, n (%)		1 (3)	1 (3)	1 (6)	3 (9)	0.707
НТГ, n (%)		0	1 (3)	2 (12)	5 (15)	0.080
Нарушения углеводного обмена, n (%)		2 (6)	2 (7)	4 (25)	11 (32)	p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ < 0.001
ГУ, n (%)		2 (6)	1 (3)	0	3 (9)	0.582
Подагра, n (%)		0	1 (3)	0	1 (3)	0.658
Нарушения пуринового обмена, n (%)		2 (6)	2 (7)	0	4 (12)	0.496
Метаболические нарушения (углеводный и пуриновый обмены), n (%)		4 (12)	4 (14)	4 (25)	14 (41)	0.019
ХБП, n (%)		1 (3)	2 (7)	1 (6)	5 (15)	0.350
Креатинин, мкмоль/л		91 (82-98) n=33	98 (86-106) n=28	94 (80-102) n=15	94 (86-103) n=34	0.496
СКФ, мл/мин/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
Нв. г/л		143 (137-158) n=33	143 (135-148) n=28	141 (129-155) n=16	140 (132-154) n=34	0.917
ОХС, ммоль/л		5.5 (4.5-6.0)	5.8 (5.0-6.5)	5.5 (4.5-5.9)	5.5 (4.6-6.4)	0.586
Дислипидемия, n (%)		23 (70)	23 (79)	15 (94)	25 (74)	0.282

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость различий между K₁ и K₂; p₁₋₃

- статистическая значимость различий между K₁ и K₃;

p₁₋₄ – статистическая значимость различий между K₁ и K₄; p₂₋₃

- статистическая значимость различий между K₂ и K₃;

p₂₋₄ – статистическая значимость различий между K₂ и K₄; ^z

– статистически значимая разница в столбцах в z-тесте.



Таблица 4
Table 4

Показатели структурно-функционального состояния миокарда в кластерах
Indicators of a structurally functional condition of a myocardium in clusters

Показатели		Кластер 1 n=33	Кластер 2 n=29	Кластер 3 n=16	Кластер 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
ЛП (ПЗР), мм		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
ОЛП _и , м 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
КДР, 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, 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
ТМЖПд, 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 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ < 0.001
ТЗСЛЖд, 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 p ₁₋₄ < 0.001 p ₂₋₄ < 0.001
Степень уголщения ЗСЛЖд, 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, 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
КСО, 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
ФВ ЛЖ, %		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
ССФУ, %		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
Степень угнетения ССФУ, 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	
ОТЗСЛЖ, 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
ММ ЛЖ, 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 ЛЖ/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 ЛЖ/рост, 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



Продолжение таблицы 4

ММ ЛЖ/рост ^{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
Степень увеличения ММ ЛЖ/рост ^{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)	
ГЛЖ, n (%)		11 (12)	15 (52)	15 (94)	34 (100)	p ₁₋₃ <0.001 p ₁₋₄ <0.001 p ₂₋₃ = =0.047 p ₂₋₄ <0.001
Степень ГЛЖ, n (%)	Нет ГЛЖ ^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)	

Примечание: p₁₋₃ - статистическая значимость различий между K₁ и K₃; p₁₋₄ - статистическая значимость различий между K₁ и K₄; p₂₋₄ - статистическая значимость различий между K₂ и K₄ – статистически значимая разница в столбцах в z-тесте.

Согласно данным таблицы 3, сравниваемые кластеры пациентов отличались по частоте полиморфных вариантов rs10465885. Частота генотипа CC, по сравнению с частотой генотипов (TT+CT), в K₁ была статистически значимо выше таковой в объединенном кластере K₂+K₃+K₄ (46% и 54%, соответственно, в K₁; 16% и 74%, соответственно, в (K₂+K₃+K₄); p=0.003). Кроме того, K₁, по сравнению с остальными кластерами, характеризовался включением более молодых пациентов, с более высоким средним ростом и, при сопоставимой массе тела, – с меньшей величиной ИМТ. Гендерные различия указанных кластеров заключались в большей частоте мужчин в K₁ по сравнению с объединенным кластером (K₂+K₃+K₄): 94% против 70%; p=0.011. Нозологическая структура кластеров также различалась: в K₁ преобладали пациенты с МФ, а в K₂-K₄ – ИБС. ГБ, в частности II III стадий, равно как и более высокая степень АГ, преобладали среди пациентов K₂-K₄, по сравнению с K₁. По сравнению с K₂-K₄, K₁ характеризовался меньшим глобальным ССР, преобладанием пациентов без признаков СН, меньшей частотой пациентов с метаболическими нарушениями, а также более сохранным функциональным состоянием почек.

Исходя из данных табл. 4, было обнаружено, что K₄, по сравнению с K₁-K₃, характеризовался более выраженными изменениями структурно-функционального состояния миокарда, в частности за счет больших размеров ЛП, более выраженной дилатации ЛЖ и, невзирая на сохранность глобальной систолической функции, – худшей сократимостью (по показателю ССФУ). В K₂₋₄, по сравнению с K₁, преобладали пациенты с ГЛЖ, степень которой была наиболее выражена в K₄.

В таблице 5 приведены клинические характеристики ФП в сравниваемых кластерах.

Таблица 5

Table 5

Клинические характеристики фибрилляции предсердий у пациентов в кластерах
Clinical characteristics of fibrillation of auricles at patients in clusters

Показатель		Кластер 1 n=33	Кластер 2 n=29	Кластер 3 n=16	Кластер 4 n=34	p
Отягощенный семейный анамнез, n (%)		9/29 (31)	13/27 (48)	4/15 (27)	7/29 (24)	0.245
Возраст дебюта ФП, лет		35 (30-46)	46 (40-53)	51 (47-55)	52 (42-57)	p ₁₋₃ <0.001 p ₁₋₄ <0.001
Возраст дебюта ФП, n (%)	<50 лет	26 (79)	17 (59)	6 (37)	15 (44)	0.011
	≥50 лет	7 (21)	12 (41)	10 (63)	19 (56)	



Продолжение таблицы 5

Возраст дебюта ФП (диапазоны), n (%)	≤30 лет ^z	11 (33,3)	1 (3)	0	0	<0.001 НУ
	31-40 лет	10 (30,3)	7 (24)	1 (6)	3 (9)	
	41-50 лет	6 (18,2)	10 (35)	7 (44)	13 (38)	
	51-60 лет	6 (18,2)	9 (31)	7 (44)	15 (44)	
	≥61 года	0	2 (7)	1 (6)	3 (9)	
Разность возраста включения в исследование и возраста дебюта ФП), лет		2 (0-5)	3 (0-5)	2 (0-5)	4 (1-9)	0.392
Впервые возникшая ФП, n (%)		14 (42)	12 (41)	4 (25)	8 (23)	0.263
Форма ФП, n (%)	Пароксизмальная	16 (49)	8 (28)	8 (50)	11 (32)	0.212
	Персистирующая	14 (42)	12 (41)	7 (44)	16 (47)	
	Постоянная	3 (9)	9 (31)	1 (6)	7 (21)	
Субклиническая ФП, n (%)		12 (36)	7 (24)	3 (19)	3 (9)	0.058
Класс по шкале EHRA, n (%)	I	12 (36)	7 (24)	3 (19)	3 (9)	0.322
	II	15 (46)	17 (59)	11 (69)	24 (71)	
	III	6 (18)	5 (17)	2 (12)	6 (17)	
	IV	0	0	0	1 (3)	
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы		0 (0-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	p ₁₋₄ <0.001
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, n (%)	0 балл ^z	19 (58)	5 (17)	0	0	<0.001
	1 балл ^z	9 (27)	15 (52)	12 (75)	13 (38)	
	≥2 баллов ^z	5 (15)	9 (31)	4 (25)	21 (62)	

Примечание: p₁₋₄ – статистическая значимость разницы между K₁ и K₄; ^z – статистически значимая разница в z-тесте.

ФП у пациентов K₁, по сравнению с остальными кластерами, характеризовалась более ранним возрастом дебюта. Так, в K₁, по сравнению с объединенным кластером (K₂+K₃+K₄), была статистически значимо большей частота пациентов с дебютом ФП в возрасте <50 лет (79% против 48%, соответственно; p=0.005), в первую очередь, за счет пациентов, у которых аритмия дебютировала в возрасте до 40 лет. Кроме того, в K₁, по сравнению с объединенным кластером (K₂+K₃+K₄), была большей частота пациентов с субклинической ФП (36% против 16%, соответственно; p=0.040). Также, K₁, по сравнению с другими кластерами, характеризовался более низким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Важно отметить, что разность между возрастом включения в исследование и возрастом дебюта ФП в сравниваемых кластерах была сопоставимой и составляла, в среднем, 2-4 года. Это связано, в частности, с высокой степенью корреляции между этими показателями (r=0.77; p<0.001). В связи с этим был проведен дополнительный нейросетевой анализ с построением двух моделей (линейной и MLP), где в качестве «исхода» был также полиморфизм rs10465885 (генотип CC против TT+CT), а «предикторами» выступали указанные выше ассоциированные признаки, кроме возраста включения в исследование – вместо него был включен возраст манифестации ФП.

В результате проведения ROC-анализа было показано, что модель MLP, по сравнению с обеими линейными моделями (с включением возраста и возраста дебюта ФП), адекватнее описывает изучаемую взаимосвязь (ППК 0.862 (0.784-0.920) против 0.686 (0.591-0.770) в обеих моделях, соответственно; p=0.002 для обоих сравнений). В целом, ППК для MLP с включением возраста ФП среди указанных четырех моделей была наибольшей (статистически значимого различия между ППК для обеих моделей MLP не выявлено, p=0.262).

Отсутствие статистически значимых различий по большинству изучаемых показателей между группами с различными полиморфными вариантами rs10465885, вероятно, отчасти связано со значительной гетерогенностью популяции пациентов с ФП, которой сложно избежать даже в рамках исследований с заранее заданными критериями включения. В связи с этим при проведении клинического фенотипирования необходимо применять методы множественного анализа данных, которое учитывает взаимодействия в многомерном пространстве признаков. Кроме того, в данном исследовании изучался лишь один SNP одного гена белка Sx40, а их, как известно, существуют сотни.

Выявленные в результате проведения генетического алгоритма, ассоциированные с rs10465885 признаки, позволили сформировать на их основе фенотипические кластеры или



«портреты» пациентов с разным «фоном» для возникновения ФП. Среди указанных кластеров была идентифицирована группа пациентов, которые фенотипически приближались к таковым с так называемой «изолированной» ФП.

Традиционно «изолированная» ФП позиционируется как ФП у более молодых лиц без сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, в т.ч. без структурных поражений миокарда [Weijs et al., 2015]. Мужской пол, высокий рост, ожирение, синдром ночного апноэ во сне, чрезмерное употребление алкоголя и интенсивные занятия спортом увеличивают риск развития «изолированной» ФП [Kanmanthareddy et al., 2015]. Согласно данным литературы, распространённость «изолированной» ФП варьирует от 1,6-11,4% [Kozlowski et al., 2010; Olesen et al., 2012] до 29% [Levy et al., 1999], причём у лиц мужского пола она встречается чаще и, в основном, кластеризуется в семьях. Однако, в связи с постоянной идентификацией более новых факторов риска существование «изолированной» ФП подвергается сомнению, а сама аритмия позиционируется как предшественник еще не выявленного сердечно-сосудистого заболевания [Wyse et al., 2014; Weijs et al., 2015].

В ряде исследований была показана существенная роль генетических факторов в возникновении ФП, в т.ч. «изолированной» [Andreasen et al., 2015]. Одним из таких факторов является носительство минорного аллеля rs10465885 [Wirka et al., 2011; Christophersen et al., 2013]. Выявленные в настоящем исследовании ассоциированные с rs10465885 признаки, равно как и клинические характеристики K_1 , где выявлена наибольшая частота пациентов с генотипом СС, могут судить о большей значимости изучаемого генетического фактора в возникновении аритмии у лиц, фенотипически приближенных к «портрету» «изолированной» ФП. Как было указано выше, носительство генотипа СС наиболее тесно ассоциировалось с отсутствием ГЛЖ, определенной по показателю ММ ЛЖ/рост^{2,7} (здесь, однако, необходимо учитывать более высокий средний рост пациентов в K_1).

Среди описанных выше нейросетевых моделей именно MLP, по сравнению с линейными моделями, адекватнее описывали взаимосвязь полиморфизма rs10465885, что указывает на их нелинейность. При этом наблюдалась тенденция к большей ППК для MLP с включением возраста дебюта ФП как «предиктора». Практическое значение полученных результатов может заключаться в том, что в клинической практике, вероятно, большее значение должно придаваться именно возрасту дебюта ФП, а не только лишь календарному возрасту пациента. Так, в исследовании Oyen N. et al. [Oyen et al., 2012] было показано, что возраст дебюта ФП у членов семьи (особенно первой линии родства) был наиболее значимым фактором риска возникновения аритмии.

В этом случае, однако, необходимо учитывать, что дебют «идиопатической» ФП возможен как в более молодом, так и старшем возрасте [Weijs et al., 2015]. В обоих случаях пациентов разного возраста будет объединять отсутствие или невыраженные изменения структурно-функционального состояния миокарда. Эти особенности укладываются в выявленную нелинейность взаимосвязи генетического и фенотипических факторов. Клиническое значение такой нелинейности, вероятно, заключается в необходимости комплексного учёта всех значимых фенотипических параметров для определения возможной роли генетических факторов в развитии ФП, а не в изолированной оценке каждого из них. Такую комплексность учитывает рабочая гипотеза, согласно которой генетические детерминанты повышают склонность к возникновению ФП при наличии других идентифицируемых факторов (врожденных или приобретенных) – гипотеза «двух толчков» («the two-hit hypothesis») [Darbar, Roden, 2013].

Чрезвычайно важным с практической точки зрения является более высокая частота пациентов с субклинической ФП в K_1 . У таких пациентов ФП может быть случайной находкой, что значительно затрудняет её своевременную диагностику, а также проведение адекватных профилактических мероприятий, в т.ч. тромботических осложнений. Известно, что около 70% пациентов с успешным восстановлением СР могут иметь бессимптомные эпизоды ФП [Fetsch et al., 2004]. Незирая на то, что такие эпизоды, как правило, прерываются спонтанно, ассоциированный риск инсульта у этих пациентов приравнивается к такому при постоянной ФП [Friberg et al., 2010].

Всё выше сказанное диктует необходимость регулярного динамического наблюдения за всеми пациентами с ФП, независимо от того, насколько их коморбидный фон отягощен, в т.ч. незирая на низкий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. У пациентов с ФП, «портрет» которых наиболее тесно ассоциирован с понятием «изолированная» или «идиопатическая» ФП, существует определенный риск тромбоэмболических осложнений, в т.ч. «немых» инсультов, выявляемых при проведении МРТ, а также наблюдается снижение качества жизни. Кроме того, с увеличением возраста профиль риска у них возрастает, что требует постоянного динамического контроля терапии – прежде всего, антикоагулянтной. Так, результаты 12-летнего



наблюдения за пациентами с «изолированной» ФП показали, что у трети из них происходит переход в постоянную форму [Potpara, Lip, 2014]. Пятилетнее наблюдение за лицами с ФП без какой-либо другой значимой патологии показало, что кардиоваскулярная патология у них развивается чаще, в более молодом возрасте, и с более серьезным профилем риска, по сравнению с пациентами с СР [Weijs, 2015]. показали, что у большинства пациентов с «изолированной» ФП в течение 5 лет развивается АГ [Katritsis, 2005]. Необходимо также упомянуть о том, что в последние годы появилось всё больше данных об участии Sx40 в развитии АГ [Johnstone, 2015].

Таким образом, в клинической практике ведения пациентов с ФП целесообразно выделять «фенотипические» портреты, которые создают разный «фон» для возникновения аритмии, в т.ч. с различным вкладом генетических факторов. При этом важно помнить о том, что пациенты с ФП и более «благоприятным» коморбидным фоном могут иметь достаточно неблагоприятный профиль риска и прогноз. ФП у лиц молодого возраста может быть маркером не менее серьезного заболевания сердечно-сосудистой системы, а ЛП выступает своеобразным «зеркалом здоровья» человеческого организма.

Заключение

Выявлена фенотипическая группа (кластер) пациентов с неклапанной ФП, где наблюдается более высокая частота полиморфного варианта rs10465885 СС, которая, в большей степени, представлена мужчинами в возрасте до 40 лет, без значимых коморбидных состояний и структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. Носительство rs10465885 СС наиболее тесно ассоциировалось с отсутствием ГЛЖ. Клиническими особенностями ФП у пациентов указанной группы, в отличие от других сравниваемых групп, были следующие: более ранний дебют аритмии, большая частота пациентов с субклинической ФП и меньший риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Вероятно, генетические факторы риска более значимы среди пациентов, фенотипические характеристики которых максимально приближены к «портрету» «изолированной ФП». Регулярному динамическому наблюдению должны быть подвержены все пациенты с ФП, в т.ч. таковые с наименее выраженным влиянием эпигенетических факторов.

Литература

- Боровиков В.П. 2008. Нейронные сети. *Statistica Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных*. М., Горячая линия - Телеком, 392.
- Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. 2006. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. Донецк, Папакица Е.К., 214.
- Сычѳв О.С., Михалева Т.В., Талаева Т.В. и др. 2014. Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. *Украинский кардиологический журнал*, 1: 27-39.
- Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. 2013. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск, STT, 484.
- Andreasen L., Nielsen J.B., Olesen M.S. 2015. Genetic aspects of lone atrial fibrillation: what do we know? *Current Pharmaceutical Design*, 21 (5): 667-678.
- Chaldoupi S.M., Loh P., Hauer R.N. et al. 2009. The role of connexin-40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.*, 84 (1): 15-23.
- Christophersen I.E., Holmegard H.N., Jabbari J. et al. 2013. Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 29 (1): 111-116.
- Darbar D., Roden D.M. 2013. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. *Nat Rev Cardiol.*, 10 (6): 317-329.
- Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. 2004. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*, 25 (16): 1385-1394.
- Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. 2004. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res.*, 95: e29-e33.
- Fox C.S., Arnett D.K., Ashley E.A. et al. 2015. Future translational applications from the contemporary genomics era: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 131 (19): 1715-1736.
- Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. 2010. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, 31 (8): 967-975.
- GeneCards. Human Gene Database. Available at: <http://www.genecards.org>.
- Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982: 143(1): 29-36.
- Hong K., Xiong Q. 2014. Genetic basis of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.*, 29 (3): 220-226.



- Johnstone S.R. Going against the flow: the connexin connection in hypertension. *Hypertension*, 65 (3): 502-504.
- Kanmanthareddy A., Emert M.P., Pimentel R.C. et al. 2015. Lone atrial fibrillation: electrophysiology, risk factors, catheter ablation and other non-pharmacologic treatments. *Current Pharmaceutical Design*, 21 (5): 580-590.
- Kathiresan S., Srivastava D. 2012. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*, 148 (6): 1242-1257.
- Kato T., Iwasaki Y., Nattel S. 2012. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps. *Circulation*, 125 (2): 203-206.
- Katritsis D.G., Toumpoulis I.K., Giazitzoglou E. et al. 2005. Latent arterial hypertension in apparently lone atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.*, 13 (3): 203-207.
- Kozłowski D., Budrejski S., Lip G.Y. et al. 2010. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*, 96 (7): 498-503.
- Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V. 2015. 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.*, 28: 1-39.
- Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. 1999. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 99 (23): 3028-3035.
- Mahida S. 2014. Genetic discoveries in atrial fibrillation and implications for clinical practice. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*, 3 (2): 69-75.
- Menezes A.R., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. et al. 2013. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of Risk Factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc.*, 88 (4): 394-409.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2015. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 131: e29-e322.
- Olesen M.S., Holst A.G., Jabbari J. et al. 2012. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Canadian J Cardiol.*, 28 (2): 191-195.
- Oyen N., Ranthe M.F., Carstensen L. et al. 2012. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol.*, 60 (10): 917-921.
- Potpara T.S., Lip G.Y. 2014. Lone atrial fibrillation—an overview. *Int J Clin Pract*, 68 (4): 418–433.
- Weijts B., Schotten U., Crijns H.J.G.M. 2015. Pathophysiology of idiopathic atrial fibrillation - prognostic and treatment implications. *Current Pharmaceutical Design*, 21: 551-572.
- Wirka R.C., Gore S., Van Wagoner D.R. et al. 2011. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 4 (1): 87-93.
- Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T. et al. 2014. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.*, 63 (17): 1715-1723.

Literature

- Borovikov V.P. 2008. Nejrornyie seti. Statistica Neural Networks. Metodologija i tehnologii sovremennogo analiza dannyh. M., Gorjachaja linija - Telekom, 392 (in Russian).
- Ljah Ju.E., Gur'janov V.G., Homenko V.N. i dr. 2006. Osnovy komp'juternoj biostatistiki. Analiz informacii v biologii, medicinie i farmacii statisticheskim paketom Medstat. Doneck, Papakica E.K., 214 (in Russian).
- Sychjov O.S., Mihaleva T.V., Talaeva T.V. i dr. 2014. Allel'nyj polimorfizm gena konneksina-40 (rs10465885) u pacientov s fibrillaciej predserdij neklapannogo geneza. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*, 1: 27-39 (in Russian).
- Tatarskij B.A., Batalov R.E., Popov S.V. 2013. Fibrillacija predserdij: patofiziologicheskie podhody k vyboru antiaritmicheskoj terapii. Tomsk, STT, 484 (in Russian).
- Andreasen L., Nielsen J.B., Olesen M.S. 2015. Genetic aspects of lone atrial fibrillation: what do we know? *Current Pharmaceutical Design*, 21 (5): 667-678.
- Chaldoupi S.M., Loh P., Hauer R.N. et al. 2009. The role of connexin-40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.*, 84 (1): 15-23.
- Christophersen I.E., Holmegard H.N., Jabbari J. et al. 2013. Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 29 (1): 111–116.
- Darbar D., Roden D.M. 2013. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. *Nat Rev Cardiol.*, 10 (6): 317-329.
- Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. 2004. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*, 25 (16): 1385-1394.
- Firozzi M., Ramanna H., Kok B. et al. 2004. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res.*, 95: e29-e33.
- Fox C.S., Arnett D.K., Ashley E.A. et al. 2015. Future translational applications from the contemporary genomics era: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 131 (19): 1715-1736.
- Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. 2010. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, 31 (8): 967-975.
- GeneCards. Human Gene Database. Available at: <http://www.genecards.org>.



- Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982; 143(1): 29–36.
- Hong K., Xiong Q. 2014. Genetic basis of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.*, 29 (3): 220-226.
- Johnstone S.R. Going against the flow: the connexin connection in hypertension. *Hypertension*, 65 (3): 502-504.
- Kanmanthareddy A., Emert M.P., Pimentel R.C. et al. 2015. Lone atrial fibrillation: electrophysiology, risk factors, catheter ablation and other non-pharmacologic treatments. *Current Pharmaceutical Design*, 21 (5): 580-590.
- Kathiresan S., Srivastava D. 2012. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*, 148 (6): 1242-1257.
- Kato T., Iwasaki Y., Nattel S. 2012. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps. *Circulation*, 125 (2): 203-206.
- Katritsis D.G., Toumpoulis I.K., Giazitzoglou E. et al. 2005. Latent arterial hypertension in apparently lone atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.*, 13 (3): 203-207.
- Kozlowski D., Budrejko S., Lip G.Y. et al. 2010. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*, 96 (7): 498-503.
- Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V. 2015. 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.*, 28: 1-39.
- Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. 1999. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 99 (23): 3028-3035.
- Mahida S. 2014. Genetic discoveries in atrial fibrillation and implications for clinical practice. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*, 3 (2): 69-75.
- Menezes A.R., Lavie C.J., DiNicolantonio J.J. et al. 2013. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of Risk Factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc.*, 88 (4): 394-409.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2015. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 131: e29-e322.
- Olesen M.S., Holst A.G., Jabbari J. et al. 2012. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Canadian J Cardiol.*, 28 (2): 191-195.
- Oyen N., Ranthe M.F., Carstensen L. et al. 2012. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol.*, 60 (10): 917-921.
- Potpara T.S., Lip G.Y. 2014. Lone atrial fibrillation—an overview. *Int J Clin Pract*, 68 (4): 418–433.
- Weijs B., Schotten U., Crijns H.J.G.M. 2015. Pathophysiology of idiopathic atrial fibrillation - prognostic and treatment implications. *Current Pharmaceutical Design*, 21: 551-572.
- Wirka R.C., Gore S., Van Wagoner D.R. et al. 2011. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 4 (1): 87-93.
- Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T. et al. 2014. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.*, 63 (17): 1715-1723.