

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

БОРОДАЙ АРТЕМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.12-008.313-036-085

**ПРЕДИКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ,
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ
НА ФІБРИЛЯЦІЮ-ТРІПОТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО
ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2018

Дисертація на правах рукопису

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

Науковий консультант – доктор медичних наук, професор

Сичов Олег Сергійович,

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, завідувач відділу аритмій серця, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Жарінов Олег Йосипович,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ

доктор медичних наук, професор

Тащук Віктор Корнійович,

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, м. Чернівці

доктор медичних наук, професор

Лизогуб Віктор Григорович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №4, м. Київ

Захист відбудеться « 2 » жовтня 2018 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі « Національний науковий центр « Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

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

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Фібриляція-тріпотіння передсердь (ФП-ТП) є найпоширенішою аритмією, на яку у світі хворіють більше 33 млн людей. Очікується, що її розповсюдженість до 2050 р. буде зростати від 2 до 3 разів (Chugh S. et al., 2014). ФП-ТП асоціюється з гіршими клінічними наслідками при багатьох серцево-судинних (СС) захворюваннях (Goto S. et al., 2008). В одному з досліджень було продемонстровано, що 15 % всіх інсультів мають кардіоемболічне походження та пов'язані з ФП (Benjamin E. et al., 2017). В іншому дослідженні було показано, що 21,6 % пацієнтів, які госпіталізуються через ішемічний або геморагічний інсульт, вмирають протягом госпіталізації (Cotte F. et al., 2014). Впровадження в практику нових методів нейровізуалізації дало змогу виявляти ділянки так званих німих інфарктів головного мозку (НІМ). Наразі існує обмаль результатів досліджень, які б розкривали особливості ураження речовини головного мозку, а також вивчали їхню прогностичну значущість у пацієнтів з ФП (Nakamura T. et al., 2016).

На сьогодні не існує чітко визначеного підходу до стратегії лікування хворих на ФП-ТП. Наприклад, основними стратегіями ведення осіб з ФП є: медикаментозна або немедикаментозна засоби для контролю синусового ритму (СР) та контроль частоти. Проте на даний момент триває дискусія, яка зі стратегій має специфічні переваги й є найбільш оптимальною, зокрема в питанні зниження ризику жорстких кінцевих точок (Aliot E. et al., 2015). З цією проблемою тісно пов'язане вирішення іншого, не менш важливого, питання: що робити з пацієнтами, в яких при повторній черезстравохідній ехокардіографії (ЧСЕХО) був виявлений тромб або складж у вушку лівого передсердя (ВЛП), якщо ці хворі симптомні та через зростаючу серцеву недостатність або власні вподобання вимагають відновлення СР (Kirchhof P. et al., 2016). З іншого боку, менше половини пацієнтів після кардіоверсії (КВ) залишаються з СР протягом року (Залізна ЮІ та співавт., 2017; Abu-El-Haija V. et al., 2014). Це обумовлює питання пошуку надійних предикторів та ефективних засобів контролю ритму у хворих на ФП-ТП.

Необхідність позитивного прийому антикоагулянтних засобів призводить до проблеми прихильності до цих медикаментів (Золотовская ИА и др., 2017; Yao X. et al., 2016). Нарешті, крім підвищеного ризику інсульту та серцевої недостатності, ФП-ТП пов'язана з порушеннями в різних сферах здоров'я, а саме емоційного стану й якості життя загалом, що має особливе значення для пацієнтів (Noheria A. et al., 2016). Інструменти для точного та надійного обчислення впливу ФП на якість життя (ЯЖ) хворих можуть бути корисними як у науці, так і клініці. Хоча для досягнення цієї мети у світі використовуються різні опитувальники, в Україні досі не існувало валідованої шкали для оцінки впливу ФП та її лікування на різні домени пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ пацієнтів, включаючи симптоми та повсякденне функціонування (Raine D. et al., 2015).

Саме ці питання стали передумовами для проведення представленого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи відділу аритмій серця Державної Установи

«Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення» (№ державної реєстрації 0114U000025). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Мета і завдання дослідження. Оцінити частоту тромбоемболічних ускладнень, серцево-судинної та загальної смертності, визначити їхні клінічні й ультразвукові предиктори, розробити засоби зниження ризику їхнього розвитку, провести валідацію інструментів вимірювання якості життя й аналіз факторів, що її обумовлюють, у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження.

Завдання дослідження:

1. Дослідити підходи до відновлення синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь і високим ризиком емболій.

2. Вивчити ефективність антикоагулянтної терапії щодо лізису тромбу та складжу у вушку лівого передсердя, а також їхні предиктори у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

3. Оцінити можливість зворотного ремоделювання, вивчити предиктори утримання синусового ритму та розвитку постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження.

4. Визначити особливості німих інфарктів головного мозку в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь, оцінити зв'язок фібриляції передсердь з виникненням німих інфарктів головного мозку та їхній вплив на прогноз захворювання.

5. Дослідити клінічні й ультразвукові предиктори тромбоемболічних ускладнень, серцево-судинної смерті та загальної смертності у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

6. Провести оцінку прихильності до антиаритмічної, антикоагулянтної й апстрим-терапії в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь, оцінити їхній вплив на зниження ризику ускладнень.

7. Валідувати інструменти вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя, оцінити її рівень, частоту тривоги та депресії, взаємозв'язок пов'язаної зі здоров'ям якості життя з ускладненнями та їхніми клінічними й ультразвуковими детермінантами у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

Об'єкт дослідження: фібриляція та тріпотіння передсердь неклапанного походження.

Предмет дослідження: клінічні й ультразвукові показники, прихильність до терапії, тромбоемболічні ускладнення, якість життя, тривога та депресія.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження, інструментальні (електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, черезстравохідна ехокардіографія, ультразвукове сканування сонних артерій, артерій нижніх кінцівок, мультиспінна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія), біохімічне дослідження крові, опитувальники якості життя, емоційного стану, математичні та статистичні методи обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі проспективного зрізового дослідження було доведено, що частота ознак тромбоутворення (ТУ) в пацієнтів з ТП достовірно не відрізняється від такої у хворих на ФП.

Було доведено, що шкала CHA₂DS₂VASc і фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <40 % мають незалежний і сильний зв'язок з ознаками ТУ. Вперше була розроблена модель для прогнозування середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя (СШВЛП) ≤25 см/с з використанням показників трансторакальної ехокардіографії.

Вперше було встановлено, що навіть на тлі адекватної антикоагулянтної терапії (АКТ) резидуальні тромби та/або складж є знахідкою при повторній ЧСЕХО в 33,3 % випадків для тромбів і 59,1 % – складжу, а КВ в пацієнтів, які прихильні до адекватно призначеної АКТ з повторно виявленими резидуальними нерухомими тромбами, здається безпечною. Були уточнені дані щодо предикторів утримання СР, зворотного ремоделювання міокарда лівого шлуночка та передсердь після КВ. На основі проведеного спостереження були доповнені уявлення щодо терапії аміодароном порівняно з іншими антиаритмічними препаратами (ААП) в пацієнтів з персистентною формою ФП, щодо застосування апстрім-терапії у хворих певних клінічних груп з метою утримання СР. Були розширені дані щодо факторів, асоційованих з переходом ФП-ТП у постійну форму. Вперше був встановлений не тільки зв'язок між ФП-ТП і НІМ, а й визначені характеристики НІМ, притаманні саме ФП-ТП, доповнені дані щодо їхніх предикторів і впливу на розвиток ішемічного інсульту (ІІ) та СС смерті в пацієнтів з ФП-ТП.

Вперше для прогнозування ішемічного інсульту у хворих на ФП-ТП з низьким-середнім ризиком була розроблена шкала ФЕМП.

Вивчена прихильність до рекомендацій з АКТ та визначено її прогностичне значення в зниженні частоти ІІ та комбінованої кінцевої точки (ККТ). Проведене спостереження дозволило уточнити уявлення щодо клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ІІ та ККТ. Вперше доведено, що стратегія контролю ритму призводить до зниження СС смерті та ККТ в пацієнтів з ФП-ТП. Доведено, що наявність СР на момент завершення спостереження була незалежно пов'язана з низьким ризиком ІІ. Вперше проведена валідація специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life), AF-QoL (Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation) та генеричного інструменту HeartQol (Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease) у пацієнтів з ФП-ТП. За результатами застосування цих інструментів були розширені уявлення щодо предикторів пов'язаної зі здоров'ям якості життя.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано безпечність відновлення СР в пацієнтів з виявленими при повторному черезстравохідному дослідженні ознаками ТУ при їхній прихильності до рекомендацій з АКТ та певних характеристиках тромбів: тромб має бути зменшеним у розмірі, пристінковим і нерухомим.

Розроблена модель для прогнозування низької СШВЛП ≤25 см/с з використанням даних трансторакальної ехокардіографії (патент України на винахід № 109306).

Обґрунтоване застосування шкали CHA₂DS₂VASc і ФВ ЛШ<40 % для прогнозування ознак ТУ в пацієнтів з ФП-ТП.

При прогнозуванні утримання СР після КВ у хворих на ФП-ТП рекомендоване використання показників індексу об'єму лівого передсердя (ЛП інд) ≥ 49 мл/м² і Δ ФВ₂-ФВ₁ ≥ 10 %.

Встановлено, що НІМ, які мають розмір ≥ 15 мм і кортикально-субкортикальну локалізацію, пов'язані з ФП-ТП.

Обґрунтоване застосування аміодарону й інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) в пацієнтів з артеріальною гіпертензією для збільшення ймовірності довготривалого контролю СР після КВ у хворих з персистентною формою ФП-ТП.

Обґрунтоване використання шкали ФЕМП (феномен спонтанного контрастування (ФСК) 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) $\geq 1,7$ см – 1 бал, ЛП інд ≥ 49 мл/м² – 1 бал) для прогнозування ішемічного інсульту та ККТ у хворих на ФП-ТП.

Валідовані та запропоновані до застосування в пацієнтів з ФП-ТП специфічні опитувальники ЯЖ AFEQT та AF-QoL, генеричний інструмент HeartQoI для оцінки рівня ЯЖ в клінічній практиці та наукових дослідженнях.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження були впроваджені в практику роботи відділення аритмій серця, серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, лабораторії електрофізіологічних, гемодинамічних та ультразвукових методів дослідження з рентген-операційною та відділення хірургії складних порушень серцевого ритму та електрокардіостимуляції з рентгеноопераційною ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова» НАМН України, відділення ультразвукової і клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань ДУ «ННЦ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева» НАМН України, кардіологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 12, кардіологічного центра Миколаївської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Броварської центральної районної лікарні, терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, кардіодиспансерного відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради; використовуються в навчальному процесі кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. Автор особисто здійснив аналіз наукової літератури, виконав патентно-інформаційний пошук, обґрунтував актуальність дослідження, сформулював його мету, завдання та дизайн. Здобувач самостійно здійснив набір пацієнтів з подальшим спостереженням, обстеженням і лікуванням протягом дослідження, виконав черезстравохідну та трансторакальну ехокардіографії, дуплексне сканування периферійних артерій. Здобувач особисто відповідав за заповнення й інтерпретацію анкетних даних, створював базу даних і здійснював її аналіз,

статистичну обробку, узагальнення результатів, формулювання висновків і оформлення дисертації. Автор не запозичив ідей та розробки співавторів публікацій.

Матеріали, положення та висновки кандидатської дисертації здобувача не використовувалися при написанні докторської дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на: Європейському конгресі кардіологів (м. Мюнхен, Німеччина, 25-29 серпня 2012 р.); III науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (м. Київ, 15-17 травня 2013 р.); XIV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.); Міжнародному конгресі спільно з семінаром Євразійської аритмологічної асоціації «Организационные аспекты профилактики внезапной сердечной смерти» (м. Москва, Російська Федерація, 22 листопада 2013 р.); Конгресі «Кардиостим-2014» (м. Санкт-Петербург, 27 лютого – 1 березня 2014 р.); Науковій підсумковій сесії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», присвяченій пам'яті академіка М.Д. Стражеска «Актуальні питання сучасної кардіології» (м. Київ, 5-6 березня 2014 р.); IV науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2014 р.); Європейському конгресі кардіологів (м. Барселона, 30 серпня – 3 вересня 2014 р.); XV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.); V науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2015 р.); XVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2015 р.); VI науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2016 р.); Європейському конгресі кардіологів (м. Рим, Італія, 27-31 серпня 2016 р.); XVII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.); VII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 18-19 травня 2017 р.); XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 р.); VIII науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 17-18 травня 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 36 наукових праць: з них 29 статей (у тому числі 27 статей в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), зокрема 25 – у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 2 – у закордонних наукових виданнях, 2 – у інших спеціалізованих наукових виданнях України; 6 тез наукових доповідей (3 англійських). Отримано 1 деклараційний патент України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 427 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 111 рисунками, 79 таблицями. Список використаної літератури містить 414 джерел, зокрема 63 – кирилицею, 351 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Клінічна характеристика обстежених хворих. У проспективному дослідженні взяли участь 548 пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження та 82 з СР без історії аритмії.

Середній вік групи з ФП-ТП складав $(60,1 \pm 9,9)$ років, жінок було 180 (32,85 %), з ФП – 450 (71,43 %) хворих, ФП-ТП – 33 (5,24 %), ізольованим ТП – 65 (10,3 %). Пацієнтів з вперше діагностованою аритмією було 145 (26,46 %). Персистентна форма виявлялася в 357 (65,15 %) осіб, тривало персистентна – 39 (7,12 %), постійна – 82 (14,96 %), пароксизмальна – 70 (12,77 %). Артеріальна гіпертензія, що була основним або супутнім діагнозом, спостерігалася в 518 (82,22 %) пацієнтів, цукровий діабет – 100 (15,87 %), історія інфаркту міокарда (ІМ) – 51 (8,1 %), історія інсульту – 59 (9,37 %).

У 82 осіб із СР та без історії ФП-ТП середній вік складав $(61,2 \pm 11,5)$ років, 53 (64,6 %) були жінками, 12 (14,6 %) мали цукровий діабет, 2 (2,44 %) – післяінфарктний кардіосклероз. Отже, пацієнти були співставними за основними характеристиками.

Критеріями включення були пароксизмальна, персистентна, тривало персистентна чи постійна (зокрема вперше виявлена) форми ФП неклапанної етіології; виключення – вік менше 18 років, вагітність, відмова від участі в дослідженні, гострі стани (гостра лівошлуночкова недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу, гострий ІМ, гостра тромбоемболія легеневої артерії), нестабільна стенокардія, хронічна ревматична хвороба серця, виражений клапанний стеноз або виражена клапанна недостатність будь-якої етіології, хронічна хвороба нирок з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв, рівень білірубіну в два рази вище норми, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза в три рази вище норми, хвороби системи крові, органічні психічні розлади, онкологічні захворювання. Усім пацієнтам від моменту надходження в клініку здійснювали загально-клінічне обстеження. Також хворим проводилися наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (в якому оцінювалися показники рівнів калію, натрію, загального білірубіну, АСТ, креатиніну, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів), реєстрація ЕКГ в 12-ти стандартних відведеннях. Міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ) оцінювали як протромбіновий тест з використанням стандартизованого тромбoplastину з міжнародним індексом чутливості до дії антикоагулянту. Для вивчення часу в терапевтичному діапазоні бралися до уваги всі наявні результати вимірювань МНВ з 30 дня від початку прийому варфарину до моменту останнього опитування. Час у терапевтичному діапазоні розраховувався як відсоток часу, коли МНВ було в межах від 2 до 3, поділений на всю кількість візитів.

ЧСЕХО та трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) проводилися за загальноприйнятою методикою на апаратах «Toshiba applio XG» (Toshiba, Японія) і «Philips HD 11 XE» (Philips, Сполучені Штати Америки). ЧСЕХО здійснювали з використанням мультипланових черезстраховідних датчиків

5 МГц і 2-7 МГц з одночасним ЕКГ-моніторингом дослідження. Усім пацієнтам проводили двовимірне сканування ВЛП з реєстрацією в двох взаємно перпендикулярних площинах (поперечній і поздовжній). Оцінювали СШВЛП, ступінь феномена спонтанного контрастування (ФСК), тромби у ВЛП. Тромбом вважали помірно- або гіперехогенне утворення різної щільності, форми, розмірів, рухливості, що визначалося в порожнині ВЛП більше, ніж в одному зрізі протягом усього серцевого циклу. Всі ехокардіографічні виміри й обчислення порожнини серця проводили згідно з існуючими рекомендаціями Американської та Європейської Асоціації серцево-судинної візуалізації (Lang R. et al., 2005, Nagueh S. et al., 2008).

Дуплексне сканування сонних артерій виконувалося на ультразвукових апаратах «Toshiba apilio XG» (Toshiba, Японія) і «Philips HD 11 XE» (Philips, Сполучені Штати Америки) лінійним датчиком 5-12 МГц. Проводили розрахунок ступеня звуження просвіту артерії атеросклеротичною бляшкою відносно діаметра судини відповідно до критеріїв NASCET для виключення стенозу більше 70 % (Marie J. et al., 2004).

Мультизрізова комп'ютерна томографія (МЗКТ) без контрастування була виконана на 16-зрізовому комп'ютерному томографі «Light Speed-16» (General Electric Company, Японія). Відповідно до сучасних уявлень, під НІМ розумілася візуалізація (≥ 3 мм) або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що б відносилася до ділянки ураження. Виявлені НІМ були розділені на великі (≥ 15 мм) (максимальний розмір області ураження в мм) та невеликі (< 15 мм).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку була виконана на МРТ-томографі «Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 T» (Toshiba, Японія). Ураження речовини головного мозку, що ймовірно пов'язані з захворюванням невеликих судин, були класифіковані згідно зі STRIVE v1 (Wardlaw J. et al., 2013).

Кожен хворий, який обстежувався в межах дослідження НІМ, був оглянутий неврологом з метою виключення будь-яких неврологічних симптомів, що б відповідали раніше перенесеним порушенням мозкового кровообігу.

Для вивчення предикторів ознак ТУ в порожнинах серця за допомогою ЧСЕХО були обстежені 436 пацієнтів з ФП-ТП неклапанного походження. Для дослідження безпеки відновлення СР аналізувалися наслідки КВ в 288 хворих високого ризику.

Для виявлення предикторів НІМ та їхніх специфічних для ФП властивостей МРТ-дослідження головного мозку було проведене 88 пацієнтам, МЗКТ головного мозку – 157 хворим на ФП-ТП із СР без історії ФП-ТП.

У проспективній частині дослідження була здійснена оцінка ефективності АКТ, середня тривалість якої дорівнювала ($1,67 \pm 0,34$) міс., у пацієнтів з виявленими тромбом і сладжем, безпечності КВ у хворих, в яких за результатами повторного ЧСЕХО спостерігався сладж або тромб у ВЛП ($n=39$).

Для визначення прогностичної значущості НІМ було проведене спостереження за 103 пацієнтами з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс.

Для вивчення динаміки ремоделювання міокарда було здійснене спостереження за 96 хворими після КВ з медіаною 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс.

Для дослідження клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання СР було проведене спостереження за 117 пацієнтами з персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс.

Для визначення предикторів виникнення постійної форми ФП-ТП було здійснене спостереження за 262 хворими з медіаною 37,36 (НК 25,1 – ВК 65,5) міс.

Для вивчення демографічних, клінічних та ехокардіографічних предикторів СС подій, а також значущості прихильності до терапії в пацієнтів з ФП-ТП було проведене спостереження за 293 хворими з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. Під первинною кінцевою точкою розумівся ішемічний інсульт/ТІА, комбінованою кінцевою точкою (ККТ) – інсульт/ТІА, периферійні тромбоемболії або серцево-судинна смерть (ССС), або смерть від інших причин.

Для валідації специфічних для ФП-ТП опитувальників AFEQT, AF-QoL і специфічного для СС захворювань опитувальника HeartQoL на популяції пацієнтів з ФП-ТП і вивчення предикторів зниженої ЯЖ були обстежені 328 осіб.

Для дослідження сили відгуку опитувальників ЯЖ були вивчені 53 пацієнти, 21 з яких при повторному дослідженні мали ФП і були обстежені в середньому через $(14,6 \pm 1,9)$ міс., а 32 при повторному вивченні мали СР, період спостереження для них складав $(9,67 \pm 7,64)$ міс.

Для оцінки ЯЖ, рівнів тривоги та депресії використовувалися як генеричні, так і специфічні опитувальники пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ: шкала EHRA, опитувальники AF-QoL, AFEQT, SF-12, HeartQoL, EuroQoL (EQ-5D-3L), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Для оцінки прихильності до терапії 293 пацієнтів були опитані під час повторного візиту або телефонного інтерв'ю. Вони відповідали на питання стосовно прихильності до терапії, детально розпитувалися щодо АКТ, ААП і немедикаментозних методів контролю СР, терапії для контролю частоти серцевих скорочень і будь-якої іншої. До уваги бралися лише ті засоби, які хворі застосовували тривало.

Усіх пацієнтів розпитували щодо виникнення ускладнень, а саме інсульту, ІМ, інших тромбоемболічних подій і госпіталізацій з приводу СС захворювань за останній рік. У разі неможливості контакту з хворим через його смерть або важкий стан відповіді на дані запитання надавалися його близькими за їхньої згоди.

Дані були представлені як середнє значення (середнє) \pm стандартне відхилення (СВ). Різниця між групами хворих аналізувалася за допомогою χ^2 критерію Пірсона для дискретних змінних. Для цензурованих спостережень часів життя застосовували функцію виживання за допомогою методу множинних оцінок Каплана-Мейєра. Для порівняння вибірок використовували розрахунок F-критерію Кокса. Для побудови моделей застосовували лінійну множинну покрокову регресію, нелінійну покрокову логістичну регресію, мультиваріантну регресію пропорційних інтенсивностей Кокса. Для оцінки дисперсії відношення ризику були розраховані відносний ризик (ВР) і 95 % довірчий інтервал (ДІ), який наводився поруч у дужках.

Для всіх видів аналізу значення ймовірності $\leq 0,05$ приймалося за статистично достовірне. Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20.

Результати дослідження та їх обговорення. КВ в пацієнтів високого ризику. За результатами ЧСЕХО у хворих на ФП-ТП було визначено, що тромб у ВЛП виявлявся в 34 (7,8 %) випадках, ФСК 4+ – 48 (11,0 %), СШВЛП < 30 см/с – 194 (44,5 %). До того ж у 107 (24,54 %) хворих відмічалися комплексні атероми в аорті ≥ 5 мм. За результатами ТТЕ тромб у ЛШ спостерігався у 18 (4,13 %) осіб.

При застосуванні покрокового множинного регресійного аналізу було отримано наступне рівняння для обчислення СШВЛП за допомогою ТТЕ:

$$\text{СШВЛП} = 23,8 + 0,77 \times \text{Em (см/с)} - 0,15 \times \text{ЛПінд (мл/м}^2\text{)},$$

де Em (см/с) – рання діастолічна швидкість на латеральному сегменті мітрального клапана, ЛП інд (мл/м²) – індекс об'єму ЛП. При подальшому аналізі були одержані високі специфічність і чутливість (87,4 % та 61,6 % відповідно), а також позитивна передбачувана (76,3 %) та негативна передбачувана (77,6 %) цінності при порівнянні з ЧСЕХО.

Одним з дискусійних питань є розповсюдженість ознак ТУ в пацієнтів з ТП. За результатами проведеного дослідження тромб у ВЛП був виявлений у 29 (8,6 %) хворих на ФП проти 5 (5,15 %) – ТП ($p=0,25$). Сладж у ВЛП також однаково часто спостерігався в пацієнтів з ФП (40; 11,9 %) проти осіб з ТП (8; 8,25 %) ($p=0,3$). Тромб у порожнині ЛШ відмічався в 7 (7,14 %) хворих на ТП та 11 (3,3 %) – ФП ($p=0,09$).

У моделі багатофакторної регресії незалежними від класу NYHA та ЛП інд > 43 мл/м² предикторами ознак ТУ були два показники. Перший – це сума балів за шкалою CHA₂DS₂VASc (для ФСК 4+ відношення шансів (ВШ) 1,6 (95 % ДІ 1,3-2,1) ($p<0,001$); тромбу у ВЛП – 1,4 (95 % ДІ 1,1-1,9) ($p=0,019$); тромбу в ЛШ – 1,7 (95 % ДІ 1,2-2,5) ($p=0,006$)). Другим незалежним предиктором виявилася знижена ФВ ЛШ < 40 % (для ФСК 4+ ВШ 2,2 (95 % ДІ 1,1-4,8) ($p=0,03$); тромбу у ВЛП – 2,6 (95 % ДІ 1,1-6,0) ($p=0,025$); тромбу в ЛШ – 22,9 (95 % ДІ 5,7-91) ($p<0,001$)).

Одним із завдань дослідження було виявлення оптимальної стратегії підготовки до відновлення СР з урахуванням реальної клінічної практики. За результатами опитування пацієнтів на момент госпіталізації в клініку попередню терапію варфарином або НОАК в сумі отримували 53,1 % осіб, тоді як 46,9 % або не вживали жодних препаратів, або приймали АСК. Середня тривалість вживання варфарину склала (7,0 \pm 13,1) міс., НОАК – (2,2 \pm 4,9) міс. Незважаючи на тривалість терапії варфарином, частка пацієнтів, які перебували в терапевтичному діапазоні МНВ 2-3, склала лише 29,3 %, МНВ ≥ 3 мали 7,1 % хворих, < 2 – 63,6 %.

Отже, беручи до уваги незадовільний лабораторний контроль, результати аналізу Кокса продемонстрували відсутність вірогідної залежності між встановленням ФСК 4+ у ВЛП та тривалістю АКТ в реальній клінічній практиці: частота виявлення ФСК 4+ в об'єднаній групі АКТ склала 20 (12,27 %) проти 10

(10,9 %) без неї (критерій Кокса 1,18; $p=0,32$). Також не спостерігалось достовірної залежності між частотою встановлення тромбу у ВЛП та тривалістю АКТ: частота виявлення тромбу у ВЛП в групі АКТ становила 15 (8,88 %) проти 10 (10,42 %) без неї (критерій Кокса 1,16; $p=0,36$).

У проспективному обсерваційному дослідженні були вивчені 39 хворих на ФП-ТП, в яких при першому ЧСЕХО були виявлені тромб або сладж у ВЛП. Тромб у ВЛП мали 27 пацієнтів, сладж – 22, причому в 10 (45,45 %) випадках він визначався одночасно з тромбами у ВЛП. Після виявлення тромбу/сладжу хворим призначалася АКТ, середня тривалість якої складала $(51,8 \pm 10,7)$ діб. З метою розрідження тромбів варфарин був прописаний 12, НОАК – 15 пацієнтам. Лізис тромбів відбувся у 18 (66,7 %) з 27 випадків загалом. У групі варфарину тромби лишилися в 4 (33,3 %) з 12 осіб, НОАК – 5 (33,3 %) з 15. У всіх випадках тромби були зменшеними в розмірі та нерухомими. Пацієнтам зі сладжем варфарин був призначений в 11 випадках, НОАК – 11. Частота резолюції сладжу в загальній групі становила 9 (40,9 %): у групі варфарину він повторно виявлявся в 7 (63,64 %) з 11 випадків, НОАК – 6 (54,55 %) з 11. КВ відбулася в 14 (56 %) пацієнтів з резидуальним тромбом/сладжем, у 7 з них – резидуальним тромбом у ВЛП: у 3 випадках відмічалася спонтанна КВ протягом 30 діб АКТ, 4 симптомним хворим була виконана електрична КВ. Впродовж 30 діб спостереження випадків тромбоемболічних ускладнень не було. Усі пацієнти були прихильними до призначеної АКТ. Отже, можна зробити висновок, що резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній ЧСЕХО. КВ у хворих з резидуальними, нерухомими тромбами, які прихильні до адекватно призначеної АКТ, здається безпечною.

Ремоделювання міокарда після КВ, предиктори утримання СР та розвитку постійної форми аритмії в пацієнтів з персистентною формою ФП неклапанного походження. При спостереженні за 96 хворими після відновлення СР з медіаною 11,8 (НК 6,2 – ВК 23,5) міс. були виявлені особливості ремоделювання міокарда в пацієнтів, у яких після КВ утримувався СР (53; 55,2 %), порівняно з особами з повторним епізодом аритмії (43; 44,8 %). Хворі групи СР відрізнялися достовірно вищою ($p < 0,001$) ФВ ЛШ – $(59,6 \pm 11,7)$ % проти $(50,7 \pm 13,1)$ % на початку дослідження. ФВ ЛШ < 40 % виявлялася в 4 % пацієнтів із СР проти 24 % у тих же осіб під час епізоду ФП ($p = 0,01$). Спостерігалось достовірно ($p < 0,001$) зменшення порожнин обох передсердь: ЛП інд відповідав його невеликій дилатації та дорівнював $(35,2 \pm 6,2)$ мл/м², індекс правого передсердя – $(26,7 \pm 5,6)$ мл/м², тобто був у межах значень нормативного діапазону. Серед пацієнтів із СР тільки 1,9 % мали НУНА III-IV порівняно з 16,8 % на початку дослідження та 23,8 % в осіб з повторним епізодом ($p < 0,001$ для обох).

Для вивчення клінічних та ехокардіографічних предикторів утримання СР було проведено спостереження за 117 пацієнтами з персистентною формою ФП-ТП неклапанного походження з медіаною 13,4 (НК 7,35 – ВК 26,3) міс. Протягом вивчення в 69 (58,97 %) осіб зберігся СР, а в 48 (41,03 %) відбувся повторний епізод аритмії тривалістю більше 2 діб, що потребував медикаментозної або електричної КВ. Пацієнти обох груп були співставними за основними клінічними й ехокардіографічними показниками.

При аналізі окремих факторів було встановлено, що серед хворих з $\Delta\text{ФВ}_2\text{-ФВ}_1 \geq 10\%$ СР утримувався в 26 (86,67 %) випадках проти 42 (53,16 %) у групі осіб з $\Delta\text{ФВ}_2\text{-ФВ}_1 < 10\%$ ($p=0,0013$).

Результати дослідження вказують на те, що при ЛП інд <49 мл/м² СР лишався в 60 (64,52 %) хворих проти 9 (37,5 %) з індексом ЛП ≥ 49 мл/м² ($p=0,016$).

У межах моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса, коригованої за віком і статтю, індекс об'єму ЛП ≥ 49 мл/м² (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23); $p=0,03$) та $\Delta\text{ФВ}_2\text{-ФВ}_1 \geq 10\%$ (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,09-0,77); $p=0,015$) були незалежними предикторами повторного епізоду аритмії протягом спостереження.

Було визначено, що антиаритмічні засоби регулярно приймали лише 41,88 % пацієнтів: 33 (28,2 %) застосовували аміодарон, 16 (13,67 %) – інші ААП. У групі аміодарону СР утримувався протягом спостереження в 28 (84,85 %) хворих ($p<0,005$). В об'єднаній групі пропafenону, етацизину, соталолу повторний епізод аритмії виник у 7 (43,75 %) осіб ($p=0,19$).

Препарати груп ІАПФ/БРА тривало приймали 78 (66,67 %) хворих. Серед пацієнтів, які застосовували ІАПФ/БРА, утримання СР складало 56 (71,79 %) проти 13 (33,33 %) у хворих, які не приймали даної групи препаратів. У моделі мультivarіантної логістичної регресії, коригованої за віком і статтю, аміодарон (ВР 0,16 (95 % ДІ 0,05-0,52); $p=0,0017$) та ІАПФ/БРА (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,08-0,52); $p=0,001$) незалежно асоціювалися зі зниженням ризику повторного епізоду персистентної форми ФП-ТП.

При спостереженні за 262 пацієнтами з медіаною 37,36 (НК 25,1 – ВК 65,5) міс. у межах моделі мультivarіантної логістичної регресії, коригованої за віком, статтю, історією інсульту, ІМ, об'ємом ЛП, систолічною функцією ЛШ, застосуванням ІАПФ-БРА, предикторами, що впливали на зниження розвитку постійної форми ФП-ТП, було застосування ААП (ВР 0,21 (95 % ДІ 0,12-0,37); $p<0,001$) і симптомний перебіг аритмії, оскільки ці хворі частіше вимагали лікування (для ЕНРА III-IV ВР 0,45 (95 % ДІ 0,24-0,83); $p=0,01$). Предикторами розвитку постійної форми були гіпертензія (ВР 2,7 (95 % ДІ 1,08-6,78); $p=0,032$) та ФСК 3-4+ (ВР 3,74 (95 % ДІ 1,58-7,61); $p=0,002$).

НІМ та ФП. За результатами проспективного зрізового МРТ-дослідження, в якому взяли участь 88 пацієнтів, 39 (44,3 %) з яких були з ФП, 49 (55,7 %) – без історії ФП із СР, було визначено, що хворі на ФП достовірно відрізнялися наявністю крупних кортикально-субкортикальних НІМ ≥ 15 мм: 9 (23,08 %) проти 3 (6,12 %) (ВШ 4,6 (95 % ДІ 3,75-5,44); $p=0,02$). При виключенні з дослідження пацієнтів з інсультами в анамнезі було встановлено, що при ФП було 2 (5,7 %) лакунарних НІМ та 9 (25,7 %) НІМ ≥ 15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією. Частота НІМ для хворих без історії ФП та інсульту в анамнезі склала 2 (4,1 %) для нещодавніх лакунарних НІМ, 3 (6,1 %) – лакун, 3 (6,1 %) – великих кортикально-субкортикальних вогнищ. Отже, пацієнти з ФП без історії інсульту достовірно відрізнялися від осіб із СР без історії ФП саме за наявністю НІМ ≥ 15 мм (ВШ 4,2 (95 % ДІ 2,0-8,8); $p=0,01$).

За результатами МЗКТ дослідження 157 хворих без інсульту в анамнезі (124 з неклапанною ФП, 33 з СР без історії ФП) НІМ були виявлені в 7 (21,2 %) осіб без ФП, 41 (33,1 %) – з ФП. У рамках моделі логістичної регресії предикторами НІМ були сума балів за шкалою CHA₂DS₂VASc (ВР 1,4 (95 % ДІ 1,1-1,86); p=0,009), офісний САТ \geq 160 мм рт. ст. (ВР 3,3 (95 % ДІ 1,18-9,3); p=0,02) та ФП (ВР 3,1 (95 % ДІ 1,1-8,8); p=0,03).

При обсерваційному проспективному спостереженні за 103 пацієнтами з ФП неклапанного походження без історії ГПМК з медіаною 25,9 (НК 24,0 – ВК 51,4) міс. НІМ, визначені за допомогою МЗКТ, відмічалися в 33 (32,04 %), НІМ \geq 15 мм – 10 (9,71 %). ККТ була досягнута в 14 (13,6 %) випадках: ІІ – 8 (7,77 %), смерть – 6 (5,83 %), зокрема 3 (2,9 %) за рахунок фатального інсульту, 1 (0,97 %) – серцевої недостатності, 2 (1,94 %) – раптової смерті, в усіх випадках у чоловіків молодше 60 років, тромбоз периферійних артерій – 1 (0,97 %), тромбоз артерій сітківки ока – 1 (0,97 %), тромбоемболія легеневої артерії – 1 (0,97 %). ККТ виникла в 6 (18,18 %) пацієнтів з НІМ проти 8 (11,4 %) без них (ВШ 1,6 (95 % ДІ 0,68-3,7); p=0,3). У групі НІМ інсульт розвинувся в 5 (15,15 %) випадках проти 3 (4,29 %) без НІМ (ВШ 3,53 (95 % ДІ 1,4-8,87); p=0,14).

Серцево-судинні ускладнення в пацієнтів з ФП-ТП. При обсерваційному спостереженні з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) міс. за 293 хворими середній вік складав (60,7 \pm 9,97) років, а частота ККТ – 56 (19,11 %) випадків.

На рис. 1 продемонстрована частота виникнення окремих ускладнень у пацієнтів протягом спостереження.

Як видно з отриманих даних, основним ускладненням був ІІ, частота якого складала 32 (10,92 %), друге місце посідала смерть від серцевої недостатності або раптова смерть (14; 4,78 %), третє – тромбоз периферійних артерій (5; 1,7 %), смертність від інших причин (5; 1,7 %), четверте – геморагічний нефатальний інсульт (1; 0,34 %).

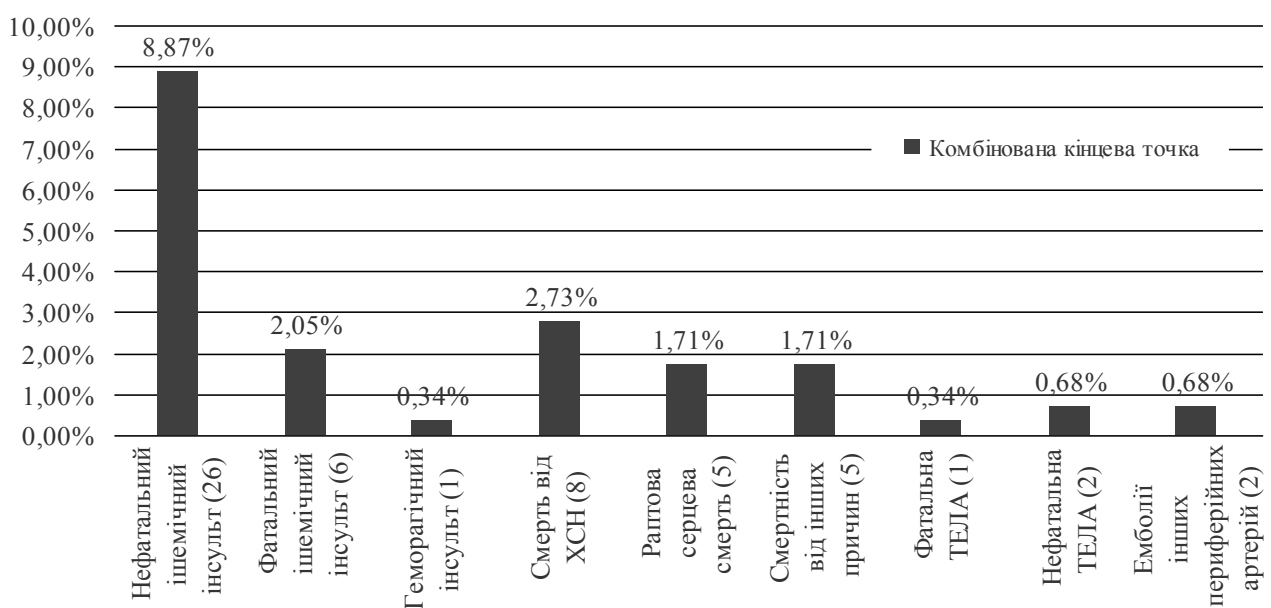


Рис. 1. Частота виникнення ускладнень у досліджуваній групі пацієнтів протягом періоду спостереження

Отже, основними компонентами ККТ були ІІ та СС смертність, частота якої становила 20 (6,83 %).

Частота інсульту в групі ЕНРАm III-IV була значно більшою – 22 (18,8 %) проти 10 (5,68 %) в ЕНРАm I-IIb ($p < 0,001$).

ІІ виник у 7 (23,33 %) хворих з групи з товщиною МШП $\geq 1,7$ см проти 25 (9,51 %) з меншою товщиною ($p = 0,02$).

ІІ протягом спостереження спостерігався в 11 (20,37 %) осіб з ЛП інд ≥ 49 мл/м² проти 21 (8,79 %) з ЛП інд < 49 мл/м² ($p = 0,01$).

ІІ виник у 19 (24,36 %) хворих з ФСК 3-4+ проти 9 (4,89 %) з ФСК 1-2+ ($p < 0,001$).

Враховуючи високу прогностичну здатність предикторів ФСК 3-4+, ЕНРАm III-IV, товщини МШП $\geq 1,7$ см і ЛП інд ≥ 49 мл/м², кожному з цих факторів була надана сума балів 1 і визначено, що дана шкала (скорочено ФЕМП) має прийнятну дискримінативну здатність щодо ризику порушення мозкового кровообігу протягом спостереження, що відображено на рис. 2.

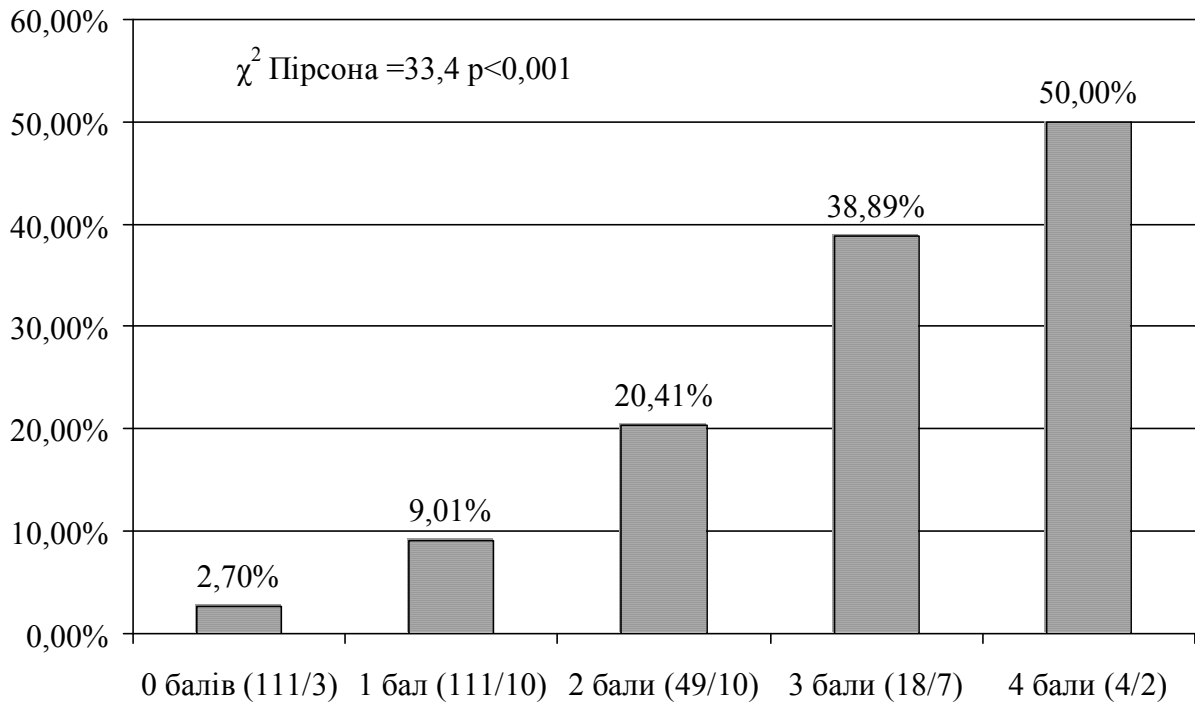


Рис. 2. Частота випадків інсульту в пацієнтів з різною сумою балів за шкалою ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+, ЕНРАm III-IV, товщина міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см, індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м²): у дужках наведено загальну кількість хворих/кількість тих, в яких відбувся інсульт

У межах моделей багатофакторної регресії сума балів ФЕМП (ФСК 3-4+ – 1 бал, ЕНРАm III-IV – 1 бал, товщина МШП $\geq 1,7$ см – 1 бал, ЛП інд ≥ 49 мл/м² – 1 бал) була незалежним предиктором подальшого розвитку інсульту від CHA₂DS₂VASc: ВР 1,28 (95 % ДІ 1,0-1,62) ($p = 0,045$) для CHA₂DS₂VASc і ВР 2,38 (95 % ДІ 1,68-3,37) ($p < 0,001$) для ФЕМП.

Прихильність до рекомендацій з АКТ та ризик ІІ. При аналізі структури антитромботичної терапії було виявлено, що лише 120 (40,96 %) пацієнтів приймали антикоагулянтні препарати протягом спостереження. За результатами опитування та розрахунку терапевтичного діапазону було визначено, що лише 48,8 % (41) хворих, які вживали варфарин, мали цей показник ≥ 65 %, а 51,2 % (43) – < 65 %.

Загалом при $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ з 94 пацієнтів групи АКТ інсульт трапився в 6 (6,38 %) проти групи без АКТ (106), де ІІ спостерігався в 21 (19,81 %) (критерій Кокса 3,4; ВР 0,32 (95 % ДІ 0,14-0,73); $p=0,002$).

У даному дослідженні найбільшу ефективність у зниженні ризику ІІ мала прихильність до рекомендацій з АКТ. Під прихильністю до рекомендацій розумілося наступне: прийом антикоагулянтних препаратів у пацієнтів із $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ з утриманням терапевтичного діапазону значень ≥ 65 % часу в разі застосування варфарину або прийом НОАК ≥ 90 % часу, за винятком випадків, обумовлених іншими медичними показаннями. За результатами детального опитування лише 64 (32,0 %) хворих із $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ були прихильними до рекомендацій з АКТ, інші 136 (68,0 %) – ні. Неприхильність до рекомендацій з АКТ відповідно достовірно асоціювалася з ризиком подальшого інсульту (ВР 12,32 (95 % ДІ 7,9-19,2); $p < 0,001$). У прихильній до АКТ групі інсульт трапився в 1 (1,56 %) випадку проти 27 (19,12 %) (критерій Кокса 13,7; ВР 0,082 (95 % ДІ 0,012-0,58); $p < 0,001$).

Контроль ритму та серцево-судинні ускладнення в пацієнтів з ФП-ТП. З хворих, які брали участь у дослідженні, протягом спостереження 140 (52,83 %) були віднесені до групи контролю ритму, 125 (47,17 %) – контролю частоти серцевих скорочень (скорочено – група контролю частоти). Лише 30,71 % осіб групи контролю ритму не приймали ААП або β -блокаторів після відновлення СР. Основними препаратами в групі контролю ритму були аміодарон (38; 27,14 %) і пропафенон (19; 13,57 %).

Частота розвитку ІІ в пацієнтів з групи контролю ритму (10; 7,3 %) не відрізнялася від такої в групі контролю частоти (16; 12,8 %) (ВР 0,57 (95 % ДІ 0,3-1,09); $p=0,06$). Натомість серед хворих, в яких наприкінці спостереження виявився СР ($n=121$), ІІ реєструвався в 5 (4,13 %) випадках проти 27 (15,7 %) осіб, в яких була зареєстрована ФП-ТП ($n=172$) (ВР 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); $p=0,002$).

У моделі багатофакторної логістичної регресії при корекції за віком, статтю, цукровим діабетом, ІМ в анамнезі незалежним предиктором ІІ була історія інсульту (ВР 4,27 (95 % ДІ 1,35-13,5); $p=0,01$), а факторами, що знижували його ризик, – прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,013-0,27); $p < 0,001$) і наявність СР наприкінці дослідження (ВР 0,22 (95 % ДІ 0,08-0,64); $p=0,005$), тобто його тривале збереження.

ССС спостерігалася в 20 (6,83 %) випадках протягом спостереження. У межах моделі багатофакторного регресійного аналізу фактором, що незалежно від віку, статі, історії інсульту й ІМ, ФСК 3-4+, атером в аорті впливав на виникнення ССС в пацієнтів з ФП-ТП, була сума балів за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ (ВР 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); $p=0,004$).

У групі хворих із ССС 16 (80 %) були неприхильними до рекомендацій з АКТ, 4 (20 %) – прихильними. Варто зауважити, що частині пацієнтів прийом АКТ

рекомендувався навіть при $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} < 2$, що було пов'язано з ознаками ТУ в порожнинах серця, ішемічною хворобою серця. У групі хворих, які були прихильними до АКТ, ССС виникла в 4 (2,9 %) проти 16 (10,32 %) (критерій Кокса 3,64; ВР 0,28 (95 % ДІ 0,1-0,76); $p=0,004$). У групі ССС 19 (95 %) пацієнтів знаходилися в групі контролю частоти, 1 (5 %) – контролю ритму. При спостереженні лише в 1 (0,71 %) хворого з групи контролю ритму виникла ССС проти 19 (12,42 %) з групи контролю частоти. Отже, стратегія контролю ритму мала значні переваги над стратегією контролю частоти щодо зниження ССС протягом спостереження (критерій Кокса 18,0; ВР 0,06 (95 % ДІ 0,008-0,41); $p < 0,001$). Серед пацієнтів, у яких наприкінці спостереження був зафіксований СР, ССС трапилася в 1 (0,83 %) проти 19 (11,05 %) з ФП-ТП (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,01-0,53); $p < 0,001$).

У межах моделі з корекцією за віком, статтю, цукровим діабетом, інсультом та ІМ в анамнезі, ФВ ЛШ, класом NYHA незалежними предикторами ССС були історія ІМ (ВР 6,6 (95 % ДІ 1,7-25,4); $p=0,006$), інсульту (ВР 11,45 (95 % ДІ 2,44-53,7); $p=0,002$). Навпаки, прихильність до АКТ (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34); $p=0,001$) і стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48); $p=0,008$) призводили до зниження ризику ССС.

У межах моделі пропорційних інтенсивностей Кокса незалежними предикторами ККТ виявилися жіноча стать (ВР 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88); $p=0,02$), ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31); $p < 0,001$) і $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24); $p=0,001$).

У межах мультиваріантної моделі факторами, що асоціювалися зі зниженням ризику розвитку ККТ, були прихильність до рекомендацій з АКТ (ВР 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38); $p < 0,001$) і стратегія контролю ритму (ВР 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82); $p=0,01$). Слід зазначити, що серед пацієнтів, у яких наприкінці спостереження був зафіксований СР, ККТ спостерігалася в 7 (5,79 %) проти 48 (27,91 %) з ФП-ТП (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,1-0,44); $p < 0,001$).

Метою наступної частини дослідження було продемонструвати надійність, валідність і силу відгуку версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) для можливості її використання в популяції пацієнтів з ФП-ТП, для чого були обстежені 328 пацієнтів з ФП-ТП із середнім віком ($61,7 \pm 9,96$) років, 126 (38,4 %) з яких були жінками.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха складав $> 0,85$ для загального AFEQT і 4 доменів: симптоми (0,86), повсякденна активність (0,94), занепокоєння лікуванням (0,86), задоволення лікуванням (0,89), що підтверджує внутрішню надійність AFEQT. Домени AFEQT мали $r \geq 0,5$, добрі конвергентну та дивергентну, а також контрастну валідності. На відміну від відсутності змін у групі з повторним епізодом аритмії ($65,4 \pm 18,7$) проти ($62,5 \pm 20,0$); $p > 0,05$), загальний AFEQT у групі зі збереженим СР був достовірно вищим ($62,5 \pm 20,0$) проти ($50,8 \pm 20,0$); $p=0,004$). Достовірні зміни відбулися в кожному з доменів AFEQT і відповідали помірній та великій силі відгуку, що демонструвалося величиною ефекту 0,5-0,87.

Для вивчення надійності, валідності та сили відгуку опитувальника AF-QoL у популяції пацієнтів з ФП-ТП були обстежені 328 осіб.

Коефіцієнт надійності α Кронбаха складав $> 0,81$ для загального AF-QoL і 3 доменів: психологічний (0,86), фізичний (0,87), сексуальна активність (0,81),

що підтверджує внутрішню надійність AF-QoL. Цей опитувальник мав задовільні ($r \geq 0,45$) конвергентну та дивергентну валідності.

Дискримінативна валідність AF-QoL щодо відокремлення пацієнтів з різним ступенем навантаження симптомами аритмії виявилася посередньою, адже, на відміну від AFEQT, він не дозволяв відокремити осіб з EHRA I від хворих з EHRA IIa ($p=0,08$) і пацієнтів з EHRA IIb від осіб з EHRA III ($p=0,8$), хоча пацієнти з NYHA I та II, II та III достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,05$). Тільки хворі з класами NYHA III та IV мали приблизно однакову суму балів, різниця між ними була недостовірною ($p=0,49$).

Коефіцієнт надійності α Кронбаха для фізичного HeartQoL складав 0,94, психологічного – 0,88. За результатами дослідження були отримані достовірні сильні кореляції між доменами HeartQoL та іншими інструментами. Конструктна валідність була достатньою, оскільки HeartQoL мав помірні або сильні зв'язки з подібними доменами ($r \geq 0,55$) та слабші зв'язки ($r < 0,55$) з несхожими доменами опитувальників. HeartQoL мав добрі контрастну валідність і силу відгуку, що проявлялося його здатністю дискримінувати пацієнтів з різних клінічних груп і достовірним покращенням суми HeartQoL у хворих із CP (($1,52 \pm 0,7$) проти ($1,94 \pm 0,8$); $p=0,025$), величиною ефекту Кохена, що відповідала помірним змінам (0,57).

Отже, за результатами даного дослідження найкращі конструктну, дискримінативну валідності та силу відгуку мали специфічний опитувальник AFEQT і генеричний HeartQoL, опитувальник AF-QoL мав посередні значення.

Метою наступної частини роботи було оцінити предиктори зниженої ЯЖ в пацієнтів з ФП-ТП за даними опитувальників AFEQT, AF-QoL і HeartQoL.

У моделі мультиваріантної регресії статистично значущими незалежними предикторами ЯЖ за даними AFEQT виявилися функціональний клас NYHA ($p < 0,001$), рівень тривоги за шкалою HADS ($p < 0,001$), жіноча стать ($p < 0,001$) і пароксизмальна форма аритмії ($p=0,001$).

У моделі мультиваріантної регресії незалежними статистично значущими предикторами ЯЖ за даними AF-QoL були функціональний клас NYHA ($p < 0,001$), рівень тривоги та депресії за шкалою HADS ($p < 0,001$), пароксизмальна форма аритмії ($p=0,001$) і сума балів CHA₂DS₂VASc ($p=0,002$).

У моделі мультиваріантної регресії незалежними статистично значущими предикторами ЯЖ за даними HeartQoL були функціональний клас NYHA ($p < 0,001$), рівні тривоги ($p < 0,001$) та депресії ($p=0,002$) за шкалою HADS і жіноча стать ($p=0,0009$).

Результати цієї роботи мають свої обмеження, оскільки стосуються даних обстеження хворих з певними клінічними та морфо-функціональними характеристиками.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове рішення актуальної наукової та практичної проблеми кардіології: обґрунтування оптимальних підходів до лікування хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження на основі проведеного проспективного зрізового й

обсерваційного спостереження, аналізу демографічних і клініко-інструментальних даних, оцінки впливу стратегії контролю ритму та контролю частоти серцевих скорочень, прихильності до антикоагулянтної терапії на розвиток серцево-судинних ускладнень і створення прогностичних моделей перебігу захворювання.

1. Частота виявлення ознак тромбоутворення за даними черезстравохідної ехокардіографії при фібриляції передсердь та тріпотінні передсердь не відрізняється (5,15 % проти 8,6 % відповідно; $p=0,3$), а тромби в лівому шлуночку виявляються частіше на рівні тенденції (7,14 % проти 3,3 % відповідно для тріпотіння та фібриляції передсердь; $p=0,09$), що обумовлює необхідність підготовки хворих з тріпотінням передсердь до кардіоверсії за тими самими принципами, що й осіб з фібриляцією передсердь. Сума балів CHA₂DS₂VASc, фракція викиду лівого шлуночка <40 % дозволяють прогнозувати наявність тромбу або сладжу у вушку лівого передсердя. Модель середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя $=23,8+0,77 \times Em(\text{см/с})-0,15 \times \text{ЛПІ інд (мл/м}^2)$ дозволяє з прийнятними специфічністю (87,4 %) і чутливістю (61,6 %) віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤ 25 см/с.

2. Кардіоверсія, керована черезстравохідною ехокардіографією, або традиційна схема підготовки до відновлення синусового ритму за умови дотримання рекомендацій з антикоагулянтної терапії, що може бути поліпшена при використанні нових оральних антикоагулянтів, є найбільш оптимальним методом відновлення синусового ритму пацієнтам високого ризику. Резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній черезстравохідній ехокардіографії на тлі прийому антикоагулянтів: 33,3 % та 59,1 % відповідно для тромбу та сладжу. Відновлення синусового ритму у хворого з резидуальним, зменшеним у розмірі та нерухомим, пристінковим тромбом у вушку лівого передсердя можливе та безпечно за умови прихильності до сучасних рекомендацій з режиму антикоагулянтної терапії.

3. Об'єм лівого передсердя ≥ 49 мл/м² (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23); $p=0,03$) був незалежним предиктором повторного епізоду аритмії, а показник різниці між фракцією викиду після кардіоверсії та до кардіоверсії $-\Delta\text{ФВ}_2\text{-ФВ}_1 \geq 10$ % – контролю синусового ритму (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,09-0,77); $p=0,015$) протягом спостереження. Застосування аміодарону (ВР 0,16 (95 % ДІ 0,05-0,52); $p=0,0017$), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/блокаторів до рецепторів ангіотензину (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,08-0,52); $p=0,001$) було незалежним предиктором контролю ритму впродовж спостереження. Використання антиаритмічних засобів (ВР 0,21 (95 % ДІ 0,12-0,37); $p<0,001$) і симптомний перебіг аритмії з класами EHRA III-IV (ВР 0,45 (95 % ДІ 0,24-0,83); $p=0,01$) були незалежними предикторами зниження розвитку постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження. Наявність артеріальної гіпертензії (ВШ 2,7 (95 % ДІ 1,08-6,78); $p=0,032$), помірного-вираженого феномена спонтанного контрастування у вушку лівого передсердя (ВШ 3,74 (95 % ДІ 1,58-7,61); $p=0,002$) асоціювалася з подальшим розвитком постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь впродовж спостереження.

4. Фібриляція передсердь (ВШ 3,1 (95 % ДІ 1,1-8,8); $p=0,03$), офісний систолічний тиск ≥ 160 мм рт. ст. (ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,18-9,3); $p=0,02$) та CHA₂DS₂VASc (ВШ 1,4 (95 % ДІ 1,1-1,86); $p=0,009$) були незалежно пов'язані з німими інфарктами головного мозку. Причому з фібриляцією передсердь були

зв'язані німі інфаркти головного мозку та симптомні інсульти, що характеризувалися розміром ≥ 15 мм і кортикально-субкортикальною локалізацією.

5. Протягом спостереження в 26 (8,87 %) пацієнтів трапився нефатальний ішемічний інсульт, 6 (2,05 %) – фатальний. Запропонована шкала ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см – 1 бал, індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м² – 1 бал) стала незалежним предиктором від CHA₂DS₂VASc, віку, статі, цукрового діабету, історії інсульту, інфаркту міокарда, NYHA подальшого розвитку ішемічного інсульту (BP 2,38 (95 % ДІ 1,68-3,37); $p < 0,001$) і краще, ніж CHA₂DS₂VASc, виділяла пацієнтів низького та високого ризику.

6. Хворі з синусовим ритмом наприкінці спостереження мали достовірно нижчу частоту розвитку ішемічного інсульту (5 (4,13 %) проти 27 (15,7 %) пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь) (BP 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); $p = 0,002$). У межах моделі, коригованої за віком, статтю, цукровим діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA, незалежним фактором зниження ризику інсульту виявилася прихильність до антикоагулянтної терапії (BP 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3); $p < 0,001$), а не стратегія контролю ритму.

7. Серцево-судинна смерть трапилася в 20 (6,8 %) пацієнтів протягом спостереження з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) місяців. CHA₂DS₂VASc (BP 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); $p = 0,004$) може розглядатися як незалежний предиктор серцево-судинної смерті у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь. Стратегія контролю ритму (BP 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48); $p = 0,008$) і прихильність до антикоагулянтної терапії (BP 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34); $p = 0,001$) достовірно знижували ризик серцево-судинної смерті при корекції за віком, статтю, цукровим діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, фракцією викиду лівого шлуночка, класом серцевої недостатності NYHA.

8. Серцево-судинні події спостерігалися в 56 (19,11 %) випадках. При корекції за віком, статтю, цукровим діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, фракцією викиду лівого шлуночка, класом серцевої недостатності NYHA незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки виявилися жіноча стать (BP 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88); $p = 0,02$), ФЕМП (BP 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31); $p < 0,001$) і CHA₂DS₂VASc (BP 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24); $p = 0,001$). Стратегія контролю ритму (BP 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82); $p = 0,011$) і прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії (BP 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38); $p < 0,001$), кориговані за віком, статтю, цукровим діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA, були єдиними факторами, що впливали на зниження її ризику.

9. Результати початкової валідації специфічних інструментів вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя AFEQT і AF-QoL, а також генеричного опитувальника HeartQoL свідчать про можливість їх використання для ведення пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь як потенційного маркера якості лікування. Функціональний клас серцевої недостатності, симптоми тривоги, депресії, жіноча стать і пароксизмальна форма аритмії незалежно асоціювалися зі зниженою якістю життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь. Пацієнти після кардіоверсії мають достовірно кращий рівень якості життя порівняно з

хворими з повторним епізодом аритмії й особами з постійною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Шкала CHA₂DS₂VASc, що була розроблена для стратифікації ризику тромбоемболічних подій у пацієнтів з фібриляцією передсердь, може використовуватися для оцінки ризику сладжу, тромбу у вушку лівого передсердя та лівому шлуночку, прогнозування утримання синусового ритму, наявності німих інфарктів головного мозку та розвитку комбінованої кінцевої точки, що включає в себе зокрема серцево-судинну смертність і летальність від інших причин.

2. Модель непрямой оцінки середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя:

$$23,8+0,77 \times Em(\text{см/с})-0,15 \times \text{ЛП інд (мл/м}^2)$$

дозволяє зі специфічністю 87,4 % і чутливістю 61,6 % віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤ 25 см/с.

3. Трансторакальна ехокардіографія з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка за методом бі-план Сімпсона може бути рекомендована для стратифікації виявлення ознак тромбоутворення у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь: при значенні фракції викиду лівого шлуночка < 40 % пацієнт з фібриляцією-тріпотінням передсердь має високий ризик тромбоутворення.

4. Трансторакальна ехокардіографія з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка за методом бі-план Сімпсона до кардіоверсії та протягом місяця після відновлення синусового ритму з розрахунком різниці зі значенням $\Delta \text{ФВ}_2\text{-ФВ}_1 \geq 10$ % та індексу об'єму лівого передсердя за методом бі-план Сімпсона зі значенням індексу об'єму лівого передсердя < 49 мл/м² рекомендовані для стратифікації утримання синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь.

5. При повторному виявленні тромбу або сладжу у вушку лівого передсердя під час черезстравохідного дослідження відновлення синусового ритму можливе за умов, що резидуальний тромб є зменшеним у розмірі та нерухливим, а пацієнт прихильний до рекомендацій з антикоагулянтної терапії.

6. Застосування аміодарону та препаратів інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/блокаторів до рецепторів ангіотензину рекомендоване хворим з персистентною формою фібриляції передсердь та артеріальною гіпертензією для зменшення ризику повторного епізоду фібриляції передсердь після кардіоверсії.

7. Пацієнтам з фібриляцією-тріпотінням передсердь і випадково виявленим інфарктом головного мозку ≥ 15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією під час магнітно-резонансної томографії або мультизрізової комп'ютерної томографії необхідне призначення довготривалої антикоагулянтної терапії незалежно від суми балів CHA₂DS₂VASc.

8. Шкала ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см – 1 бал та індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м² – 1 бал) рекомендована для стратифікації

виникнення ішемічного інсульту та комбінованої кінцевої точки у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження.

9. Пацієнтам з пароксизмальною та персистентною формами фібриляції-тріпотіння передсердь рекомендовано дотримуватися стратегії контролю ритму для зниження ризику виникнення серцево-судинної смерті та комбінованої кінцевої точки, проте контроль синусового ритму не має застосовуватися в якості заміни антикоагулянтної терапії для зниження ризику ішемічного інсульту.

10. Специфічні для фібриляції-тріпотіння передсердь опитувальники AFEQT і AF-QoI, а також генеричного опитувальника HeartQoI доцільно використовувати для оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя та ведення хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь як потенційний маркер якості лікування. Лікування, спрямоване на зменшення навантаження симптомами аритмії, класу серцевої недостатності, рівнів тривоги та депресії, здатне покращити рівень якості життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бородай АА, Федьків СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АВ. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немными инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(2):71-78. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, проведено збір та опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання та їх аналіз, написання статті)

2. Бородай АА, Федьків СВ, Бородай ЭС, Шаповалов ТН, Бачинский АВ, Сычев ОС. Магнитно-резонансная диагностика поражений головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(4):87-95. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)

3. Зинченко ЮВ, Икоркин МР, Бородай АА. Предикторы эффективной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(5):55-61. (Здобувач приймав участь у наборі пацієнтів, проведена його статистична обробка, автор приймав участь у написанні статті)

4. Зинченко ЮВ, Бородай АА, Икоркин МР. Частота выявления признаков тромбообразования у больных с трепетанием предсердий. *Кровообіг та гемостаз.* 2013;(2):45-51. (Здобувач приймав участь у наборі пацієнтів, проведена його статистична обробка, автор приймав участь у написанні статті та формулюванні висновків)

5. Сычев ОС, Бородай АА. Эхокардиографические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(6):53-59. (Автором проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та її аналіз, підготовлений текст до друку)

6. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(1):62-66. (Здобувачем

проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовлено текст статті до друку)

7. Сычев ОС, Бородай АА, Гетьман ТВ. Определение дисфункции уха левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(2):81-85. *(Автором розроблено дизайн дослідження, здійснено відбір та обстеження пацієнтів, проведена статистична обробка, сформульовані висновки, здійснено редагування статті)*

8. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АЮ. Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(5):65-73. *(Автор приймав участь у наборі пацієнтів, виконував статистичне опрацювання даних, підготував статтю до друку)*

9. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Федькив СВ, Рыбак АЮ. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немymi инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(6):17-25. *(Здобувач приймав участь у розробки концепції дослідження, провів обстеження пацієнтів, виконав статистичне опрацювання даних, аналіз літературних посилань, написання та редагування статті)*

10. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Прогностические факторы сохранения синусового ритма и развития постоянной аритмии после кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. *Укр. кардіол. журн.* 2014;(3):68-76. *(Автор розробив концепцію і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

11. Сычев ОС, Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немymi инфарктами головного мозга. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(1):54-64. *(Здобувачем розроблено аналіз наукової літератури з проблеми, здійснено набір матеріалу, виконана його статистична обробка, написання та редагування статті)*

12. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(3):60-67. *(Автором проведений збір матеріалу, його статистична обробка, виконано написання та редагування статті)*

13. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2015;(5):63-70. *(Автором розроблено дизайн дослідження, проведено набір переважної частини пацієнтів, виконане його статистичне опрацювання та написання статті із формулюванням висновків)*

14. Сичов ОС, Бородай АО, Романова ОМ, Лизогуб СВ, Срібна ОВ, Левчук ОВ, Бородай ЕС. Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр.*

кардіол. журн. 2015;(6):64-71. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)

15. Сичов ОС, Бородай АО. Валідація російськомовної версії опитувальника AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн. 2016;(5):58-66. (Автор розробив концепцію дослідження, здійснив збір та опрацювання матеріалу, написано та підготовано до друку статтю)*

16. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС, Романюк ПБ, Міхалєва ТВ, Срібна ОВ. Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн. 2016;(4):97-106. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовлено текст статті до друку з його редагуванням та формулюванням висновків)*

17. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн. 2016;(6):64-75. (Автором розроблено дизайн дослідження, проведено набір переважної частини пацієнтів, виконане його статистичне опрацювання та написання статті із формулюванням висновків)*

18. Сичов ОС, Бородай АО, Вавілова ЛЛ. Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн. 2016;(2):31-37. (Автор розробив концепцію дослідження, здійснив збір та опрацювання матеріалу, написано та підготовано до друку статтю)*

19. Сичов ОС, Бородай АО, Федьків СВ, Бородай ЕС, Рибак АЮ, Вавілова ЛЛ. Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років. *Укр. кардіол. журн. 2016;(3):37-43. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

20. Сичов ОС, Бородай АО. Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. *Укр. кардіол. журн. 2016;(1):56-62. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, проаналізовані літературні джерела, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовлено текст статті до друку з його редагуванням та формулюванням висновків)*

21. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Валідація опитувальника якості життя HeartQoL у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн. 2017;(3):51-57. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)*

22. Сичов ОС, Бородай АО. Предиктори якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн. 2017;(1):51-58. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка, підготування тексту статті до друку)*

23. Сичов ОС, Бородай АО, Зінченко ЮВ, Бородай ЕС, Деяк СІ. Динаміка тромбу та/або сладжу у вушку лівого передсердя і відновлення синусового ритму в пацієнтів із фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження при повторній черезстравохідній ехокардіографії. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(3):86-92. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)

24. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Контроль синусового ритму, прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії та ризик серцево-судинної смерті в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(2):32-40. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, підготування статті до друку)

25. Сичов ОС, Бородай АО, Бородай ЕС. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження. *Укр. кардіол. журн.* 2018;(1):45-53. (Автором проведений збір матеріалу, його статистична обробка, виконано написання та редагування статті)

26. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Выявление признаков тромбообразования у больных с типичным трепетанием предсердий. *Кардиология.* 2015;55(3):56-60. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування статті)

27. Sychov O, Borodai A, Fedkiv S, Borodai E, Getman T, Rybak A. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2014;20(2):10-17. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та редагування статті)

28. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий. *Аритмологія.* 2014;(3):26-37. (Автор розробив концепцію дослідження, проводив аналіз даних літератури та включення пацієнтів, написав текст та проводив редагування статті, формулював висновки)

29. Сычев ОС, Бородай АА, Бородай ЭС. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий. *Аритмологія.* 2015;(1):44-60. (Автор розробив концепцію дослідження, провів всебічний аналіз літературних джерел, написав та проводив редагування статті, сформулював висновки)

30. Федьків СВ, Сычев ОС, Рыбак АЮ, Бачинский АВ, Ящук ЮИ, Гетьман ТВ, Лизогуб СВ, Бородай АА. МСКТ-диагностика перенесенных нарушений мозгового кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий. *Укр. кардіол. журн.* 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):231-232. (Автор приймав участь у наборі пацієнтів, виконував статистичне опрацювання даних, готував текст тез до друку)

31. Бородай АА, Сычев ОС, Федьків СВ, Рыбак АЮ, Гетьман ТВ. Выявление немых инфарктов головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий не клапанного происхождения. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17. (Здобувачем проаналізовані

літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовлено тези до друку)

32. Гетьман ТВ, Бородай АА, Сычев ОС. Опыт применения ривароксабана для лизиса тромбов у пациентов с фибрилляцией предсердий. В: Сб. тез. XI междунар. конгр. Кардиостим; 2014 Фев 27 – Мар 1; Санкт-Петербург. СПб.; 2014. с. 17. (Здобувачем проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, проведено редагування тексту тез до друку)

33. Borodai A, Sychoy OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Evaluation of CHA2DS2VASc score and it's association with thromboembolic markers in patients with persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012 Aug 1;33 Suppl 1:58-59. (Автор розробив дизайн дослідження, проводив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання тексту тез)

34. Borodai A, Sychoy O, Fedkiv S, Rybak A, Getman T, Borodai E. Silent cerebral infarcts and its association with clinical and echocardiographic factors in patients with non valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014 Sep 1;35 Suppl 1:1112. (Автор розробив дизайн дослідження, проводив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання тексту тез)

35. Borodai A, Sychoy O, Borodai E, Fedkiv S, Rybak A. Silent cerebral infarctions and risk of outcomes in patients with non valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016 Aug 1;37 Suppl 1:1307. (Автор розробив дизайн дослідження, проводив набір матеріалу, його статистичну обробку з аналізом отриманих результатів, підготовлено текст тез)

36. Патент України на винахід № 109306С2.МПК, 2015 Серп 10. «Спосіб віднесення до групи ризику порушення функції вушка лівого передсердя у хворих з епізодом фібриляції передсердь неклапанного походження». Сичов ОС, Бородай АО, винахідники; ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, патентовласник. Заявка № а 2013 10899; заявлено 11.09.2013р, опубліковано 10.08.2015р, бюл. №15. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснював набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування)

АНОТАЦІЯ

Бородай А. О. Предиктори ризику серцево-судинних подій, ефективність лікування та якість життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора 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.

У дисертації встановлена прогностична роль феномена спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, ЕНРА III-IV – 1 бал, товщини міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см – 1 бал, індексу лівого передсердя ≥ 49 мл/м² – 1 бал у межах шкали ФЕМП для прогнозування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь неклапанного походження (НФП-ТП). Вивчені

підходи до кардіоверсії у хворих високого ризику, предиктори контролю синусового ритму та прогресування в постійну форму НФП. Визначені особливості німих інфарктів головного мозку при НФП-ТП. Встановлені шляхи зниження ризику ішемічного інсульту та серцевої смерті. Визначені шляхи вимірювання та прогнозування рівня якості життя в пацієнтів з НФП-ТП.

Ключові слова: фібриляція-тріпотіння передсердь, німі інфаркти головного мозку, ішемічний інсульт, прихильність до терапії, антикоагулянти, якість життя.

SUMMARY

Borodai A. O. Predictors of cardio vascular events, treatment effectiveness and quality of life in patients with non-valvular atrial fibrillation-flutter. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for scientific degree of Doctor 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 devoted to estimation of a rate of thrombo-embolic events, cardiovascular and all-cause mortality and evaluation of their clinical and echocardiographic predictors, to create means for lowering a risk of these complications, to validate instruments for evaluation of health related quality of life and to perform analysis of its predictors in patients with non-valvular atrial fibrillation-flutter (AF-AFl).

In prospective study, were examined 548 patients with AF-AFl and 82 patients with sinus rhythm (SR) without history of AF-AFl. There were to parts of the study: cross-sectional and observational. The mean age of AF-AFl group was (60,1±9,9) years, 180 (32,85 %) were females. Patients with AF-AFl and SR were comparable with their baseline characteristics.

It was found that the rate of left atrial appendage (LAA) thrombus and sludge and left ventricle (LV) thrombus were the same in groups with AF and AFl. For indirect estimation of LAA velocity (LAAV) was created a formula $LAAV = 23,8 + 0,77 \times Em - 0,15 \times LAVI$, where Em is the early diastolic velocity on the lateral segment of mitral valve and the LAVI is the left atrial volume index. It was proved that CHA₂DS₂VASc score and LV ejection fraction (EF) <40 % independently associated with LAAT, sludge and LV thrombus. It was found that complete resolution rate for thrombus was 66,7 % and for sludge 40,9 %, so residual thrombi are frequent founding on repeated transoesophageal echocardiography and it seems to be that cardioversion may be considered in patients with reduced and immobile thrombi and who are adherent to anticoagulation therapy. It was found that $LAVI \geq 49 \text{ ml/m}^2$ (odds ratio (OR) 2,14 (95 % confidence interval (CI) 1,08-4,23); p=0,03) was independently associated with recurrence of arrhythmia episode and $\Delta EF_2 - EF_1 \geq 10 \%$ was independently associated with SR maintenance (OR 0,27 (95 % CI 0,09-0,77); p=0,015). It was also found that amiodarone use (OR 0,16 (95 % CI 0,05-0,52); p=0,0017) and angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin-receptor antagonists use (OR 0,2 (95 % CI 0,08-0,52); p=0,001) were independently associated with SR maintenance. On the other hand arterial hypertension (OR 2,7 (95 % CI 1,08-6,78); p=0,032), LAA spontaneous echo contrast (SEC) 3-4+ (OR 3,74 (95 % CI 1,58-

7,61); $p=0,002$) and EHRA I-II were independently associated with arrhythmia progression into permanent form.

It was found that silent cerebral infarctions (SCI) were associated with AF (OR 3,1 (95 % CI 1,1-8,8); $p=0,03$) and that the SCI related to AF had diameter ≥ 15 mm and cortical-subcortical localization. There was no association between cardiovascular events and SCI in 2 years follow up.

The SEIL scale was invented (SEC 3-4+ – 1 point, EHRAm III-IV – 1 point, interventricular septal thickness (IVS) $\geq 1,7$ cm – 1 point, LAVI ≥ 49 ml/m² – 1 point) and it was an independent predictor of occurrence of ischemic stroke (IS) relative risk (RR) 2,38 ((95 % CI 1,68-3,37); $p<0,001$). Adherence to recommendations to anticoagulation therapy (ACT), but not a rhythm control strategy was independently associated with reduction of the risk of IS (OR 0,072 (95 % CI 0,016-0,3); $p<0,001$). On the other hand, rhythm control strategy (RR 0,06 (95 % CI 0,01-0,48); $p=0,008$) as well as adherence to recommendations to ACT (OR 0,07 (95 % CI 0,014-0,34); $p=0,001$) were independently associated with reduction of the risk of cardio-vascular death. Moreover, patients who had a SR at the end of the study had significantly lower rate of stroke 5 (4,13 %) vs 27 (15,7 %) in patients with arrhythmia ($p=0,002$). For the first time, specific and generic instruments for evaluation of health related quality of life in patients with AF-AfI were validated and predictors of reduced quality of life were estimated.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, silent brain infarction, ischemic stroke, adherence to therapy, anticoagulants, quality of life.

АННОТАЦИЯ

Бородай А. А. Предикторы риска сердечно-сосудистых событий, эффективность лечения и качество жизни у больных фибрилляцией-трепетанием предсердий неклапанного происхождения. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

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

В диссертации установлена прогностическая роль феномена спонтанного контрастирования 3-4+, EHRA III-IV, толщины межжелудочковой перегородки $\geq 1,7$ см, индекса левого предсердия ≥ 49 мл/м² в рамках шкалы ФЭМП (для каждого 1 балл) для оценки риска тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией-трепетанием предсердий неклапанного происхождения (НФП-ТП). Изучены подходы к кардиоверсии у больных высокого риска, предикторы контроля синусового ритма и развития постоянной формы НФП. Определены особенности «немых» инфарктов головного мозга при НФП-ТП. Установлены пути снижения риска ишемического инсульта и сердечной смерти. Определены пути измерения и прогнозирования уровня качества жизни у пациентов с НФП-ТП.

Ключевые слова: фибрилляция-трепетание предсердий, немые инфаркты головного мозга, ишемический инсульт, приверженность к терапии, антикоагулянты, качество жизни.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААП	антиаритмічні препарати
АКТ	антикоагулянтна терапія
БРА	блокатори рецепторів ангіотензину
ВЛП	вушко лівого передсердя
ВР	відносний ризик
ВШ	відношення шансів
ГПМК	гостре порушення мозкового кровообігу
ДІ	довірчий інтервал
ІАПФ	інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІІ	ішемічний інсульт
ІМ	інфаркт міокарда
КВ	кардіоверсія
ККТ	комбінована кінцева точка
ЛП	ліве передсердя
ЛП інд	індекс об'єму лівого передсердя
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МЗКТ	мультизрізова комп'ютерна томографія
МНВ	міжнародне нормалізаційне відношення
МШП	міжшлуночкова перетинка
НІМ	німий інфаркт головного мозку
НОАК	нові оральні антикоагулянти
СР	синусовий ритм
СС	серцево-судинний
ССС	серцево-судинна смерть
СШВЛП	середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя
ТП	тріпотіння передсердь
ТТЕ	трансторакальна ехокардіографія
ТУ	тромбоутворення
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФЕМП	феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки $\geq 1,7$ см – 1 бал та індекс об'єму лівого передсердя ≥ 49 мл/м ² – 1 бал (шкала оцінки ризику інсульту та комбінованої кінцевої точки в пацієнтів з фібриляцією передсердь)
ФП	фібриляція передсердь
ФСК	феномен спонтанного контрастування
ЧСЕХО	черезстравохідна ехокардіографія
ЯЖ	якість життя
AFEQT	Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life (ефект фібриляції передсердь на якість життя)
AF-QoI	Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation (Опитувальник якості життя для пацієнтів з фібриляцією передсердь)

CHA ₂ DS ₂ VASc	C – Congestive heart failure (or left ventricular systolic dysfunction) (серцева недостатність (або систолічна дисфункція ЛШ)), H – hypertension (артеріальна гіпертензія), A ₂ – age (вік) ≥75 years (вік ≥75 років), D – diabetes mellitus (цукровий діабет), S ₂ – prior stroke, TIA or thromboembolism (історія інсульту, ТІА або тромбоемболії), V – vascular disease (захворювання судин), A – age 65-74 years (вік 65-74 роки), Sc – female sex (жіноча стать) (шкала оцінки ризику інсульту в пацієнтів з фібриляцією передсердь)
EHRAm	модифікована функціональна шкала симптомів фібриляції передсердь
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпітальна шкала тривоги й депресії)
HeartQol	Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease (Опитувальник пов'язаної зі здоров'ям якості життя для пацієнтів з ішемічною хворобою серця)

Підписано до друку 20.08.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 59.

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