

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

На правах рукопису

БОРОДАЙ ЕЛІНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.12-008.313+616.831]-005.6+005.7

**ЗНАЧЕННЯ ЧИННИКІВ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УРАЖЕНЬ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФОРМОЮ
ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Сичов Олег Сергійович

Київ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	14
1.1. Фібриляція передсердь. Роль і місце в серцево-судинній патології	14
1.2. Фактори ризику розвитку фібриляції передсердь	15
1.3. Ускладнення фібриляції передсердь	17
1.4. Німі інфаркти головного мозку. Визначення, клінічне значення, прогноз	19
1.5. Взаємозв'язок німих інфарктів головного мозку з фібриляцією передсердь	24
1.6. Значення ехокардіографії та методів нейровізуалізації у визначенні кардіоемболічної етіології ураження речовини головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь	27
1.7. Стратифікація ризику хворих з фібриляцією передсердь	29
1.8. Антитромботична терапія у хворих з фібриляцією передсердь	30
1.9. Якість життя, тривога, депресія та когнітивна дисфункція у пацієнтів з фібриляцією передсердь і німим мозковим інфарктом	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36
2.1. Матеріали дослідження	36
2.2. Методи дослідження	38
2.2.1. Загально-клінічне обстеження	38
2.2.2. Коагулометричне дослідження	38
2.2.3. Біохімічне дослідження крові	39
2.2.4. Черезстравохідна та трансторакальна ехокардіографія	40
2.2.5. Дуплексне сканування судин шиї	43
2.2.6. Мультизрізова комп'ютерна томографія	44
2.2.7. Оцінка прихильності до антикоагулянтної терапії	46

2.2.8. Визначення якості життя, тривоги, депресії та когнітивної дисфункції	46
2.3. Статистична обробка результатів	54
РОЗДІЛ 3. РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, КЛІНІЧНІ Й ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПРЕДИКТОРИ НІМИХ МОЗКОВИХ ІНФАРКТІВ У ХВОРИХ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ	59
РОЗДІЛ 4. ПРИХИЛЬНІСТЬ І КОНТРОЛЬ ДОВГОТРИВАЛОЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ЇХНІЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З НІМИМИ ІНФАРКТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	79
РОЗДІЛ 5. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ТРИВОГА, ДЕПРЕСІЯ ТА КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА З НІМИМИ ІНФАРКТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	94
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	112
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АВК	антагоністи вітаміну К
АГ	артеріальна гіпертензія
АДА	атероми дуги аорти
АКТ	антикоагулянтна терапія
АСК	ацетилсаціцилова кислота
ВЛП	вушко лівого передсердя
ВШ	відношення шансів
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	довірчий інтервал 95 %
ЕКГ	електрокардіограма
знач.	значення
ЗСЛШ	задня стінка лівого шлуночка
ІМ	інфаркт міокарда
ІММ ЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
інд	індекс
ІХС	ішемічна хвороба серця
КДО	кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка
КІМ	комплекс інтима-медіа
КлКр	кліренс креатиніну
КСО	кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка
ЛП	ліве передсердя
ЛПД	діаметр лівого передсердя
ЛШ	лівий шлуночок
міс.	місяці
мм рт. ст.	міліметри ртутного стовпчика
МНВ	міжнародне нормалізаційне відношення
МРТ	магніто-резонансна томографія

МСКТ	мультиспіральна комп'ютерна томографія
МУ	Манна-Уїтні тест
МШП	міжшлуночкова перетинка
нд	недостовірно
НІМ	німий мозковий інфаркт
НОАК	новітні оральні антикоагулянти
ОАК	оральні антикоагулянти
ПК	постінфарктний кардіосклероз
ППТ	площа поверхні тіла
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СВ	стандартне відхилення
СН	серцева недостатність
СР	синусовий ритм
СТЛА	сistolічний тиск у легеневій артерії
СШВЛП	середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя
ТЕУ	тромбоемболічні ускладнення
ТІА	транзиторна ішемічна атака
ТП	тріпотіння передсердь
ТТЕ	трансторакальна ехокардіографія
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФК	функціональний клас
ФП	фібриляція передсердь
ФСК	феномен спонтанного контрастування
ХСК	хвороби системи кровообігу
ХСН	хронічна серцева недостатність
ЦД	цукровий діабет
ЧСЕХО	черезстравохідна ехокардіографія
ЧСС	частота серцевих скорочень
ЯЖ	якість життя

AFSS	Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale
ATRIA	the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CHA ₂ DS ₂ -VASc	шкала стратифікації ризику інсульту
CHS	the Cardiovascular Health Study
E	рання швидкість наповнення лівого шлуночка в імпульсному режимі
E/Em	співвідношення ранньої швидкості наповнення лівого шлуночка та ранньої діастолічної хвилі на латеральному та медіальному сегменті кільця мітрального клапана
EHRA	функціональна шкала симптомності фібриляції передсердь
EHS-AF	The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation
Em	рання діастолічна хвиля тканинного доплера в імпульсно-хвильовому режимі на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана
EuroQOL 5D	опитувальник для вимірювання якості життя, залежної від здоров'я
GDS	Geriatric Depression Scale
GLDS	Global Deterioration Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS D	депресивний компонент Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS T	тривожний компонент Hospital Anxiety and Depression Scale
HeartQol	генеричний психометричний інструмент оцінки якості життя
HeartQol фіз.	фізичний домен генеричного психометричного інструменту оцінки якості життя HeartQol

HeartQol ем.	емоційний домен генеричного психометричного інструменту оцінки якості життя HeartQol
HIS	Hachinski Ischemic Score
MMSE	Mini Mental State Examination
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
Sm	систолична швидкість на латеральному сегменті кільця мітрального клапана
Stc	систолична хвиля тканинного доплеру в імпульсно - хвильовому режимі на вільному сегменті кільця тристулкового клапана

ВСТУП

Актуальність теми.

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним порушенням ритму серця, яке реєструють у 1-2 % осіб у загальній популяції, однією з причин тимчасової непрацездатності, госпіталізації та смертності [1, 2]. Проблема тромбоемболічних ускладнень фібриляції передсердь завжди актуальна, її вирішенню приділяється багато уваги в усьому світі, адже інсульт при ФП має дуже тяжкі наслідки та часто призводить до інвалідизації людей працездатного віку [3].

Однією з найбільш “сірих зон” у дослідженні тромбоемболічних ускладнень є питання, що стосуються визначення та клінічного значення так званих “німих” інфарктів центральної нервової системи у хворих з фібриляцією передсердь [3].

Під німим інфарктом головного мозку (НІМ) розуміється візуалізація чи нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, яка б відносилася до ділянки ураження. Зміщення до діагнозу інсульту, що ґрунтується на аналізі структури, а не тільки на одній лише клінічній картині, потребує критичного перегляду часто використовуваних термінів “німий інфаркт” і “німий інсульт” [4]. Розвиток концепції німого мозкового інфаркту відображає розпізнавання тих порушень головного мозку, які узгоджуються з ішемічним ураженням і можуть бути виявлені при клінічних проявах або за допомогою технологій нейровізуалізації у хворих без анамнезу інсульту чи транзиторної ішемічної атаки (ТІА) [5]. На даний момент не існує стандартного чи загальноприйнятого визначення німого інфаркту мозку, частково це пов’язано з відсутністю згоди відносно того, що означає “німий”. Розуміння терміну “німий” може значно відрізнятися між поглядом хворого та лікаря. Так, хворий може не знати, що симптоми, які виникали раніше, пов’язані з виявленими вогнищами, чи вони не були виявлені в момент розвитку

клінічної картини, отже, діагноз інсульту ніколи не був встановлений. Таким чином, німий інфаркт може бути непоміченим мозковим інфарктом, пропущеним або проігнорованим. Безсимптомні хворі з випадково виявленими інфарктами можуть мати ледь помітні знахідки при клінічному дослідженні, такі як парез лицьового нерва, дрейф пронатора, рефлекторні порушення, дефекти полів зору чи інші зміни [6].

З іншого боку, існує достатньо обмежена кількість досліджень, які вивчали НІМ у хворих з ФП. Так, у дослідженнях Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators, метааналізі Framingham study, CHS, а також інших невеликих дослідженнях було виявлено, що основними предикторами НІМ є артеріальна гіпертензія, похилий вік, стабільна стенокардія напруги, когнітивні порушення [6-8]. Проте в даних дослідженнях не проводився аналіз даних стосовно розмірів вогнищ ураження, черезстравохідної ехокардіографії, взаємозв'язку НІМ з сумою балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc та іншими клінічними показниками. Зокрема, відкритим залишається питання щодо походження НІМ, чи можуть вони бути асоційовані з емболічним механізмом походження, чи пов'язані лише з пошкодженням малих пенетруючих артерій мозку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України згідно з планом науково-дослідної роботи відділу порушень ритму та провідності серця й є фрагментом загальної теми відділу “Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензивної системи та інтенсивності системного запалення” (№ держреєстрації 0114U000025), термін виконання 2014-2016 рр. Здобувач є співвиконавцем вказаної теми.

Мета і завдання дослідження.

Оцінка значення клінічних даних, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, даних доплерівського сканування сонних артерій і візуалізації головного мозку у виявленні німих мозкових інфарктів у хворих з

персистою формою фібриляції передсердь неклапанного походження.

Для вирішення даної мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Визначити частоту НІМ у хворих з персистою формою ФП неклапанного походження.
2. Визначити інструментальні та клінічні показники, асоційовані з НІМ у обстежених хворих.
3. Визначити зв'язок суми балів шкали CHA₂DS₂-VASc з НІМ в анамнезі.
4. Визначити взаємозв'язок між прихильністю до антикоагулянтної та/або антитромбоцитарної терапії і виявленням НІМ у хворих з персистою формою ФП неклапанного походження.
5. Оцінити показники якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з ФП неклапанного походження, наявність у них тривоги, депресії та когнітивної дисфункції, а також виявити їхній взаємозв'язок з НІМ.

Об'єкт дослідження: персистуюча форма фібриляції передсердь неклапанного походження.

Предмет дослідження: особливості взаємозв'язку між різними клінічними, ультразвуковими показниками та НІМ у хворих з персистою формою ФП неклапанного походження.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальне обстеження), двомірна черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕХО), трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ), дуплексне сканування судин ший, мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) головного мозку, лабораторні методи дослідження біохімії крові та системи гемостазу, опитувальники прихильності до антикоагулянтної терапії (АКТ), ЯЖ та когнітивного статусу пацієнтів, математичні та статистичні методи обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

На основі проведеного зрізового дослідження вперше вивчена частота виявлення НІМ у хворих на персистуючу ФП передсердь неклапанного

походження.

Визначені предиктори НІМ як у цілому, так і для різних їхніх груп.

Визначений зв'язок між сумою балів шкали CHA₂DS₂-VASc і НІМ.

Проведена диференціація між потенційно кардіоемболічними та неемболічними НІМ.

Показаний взаємозв'язок між прихильністю до антитромботичної терапії та виявленням НІМ у цих хворих.

Оцінені показники ЯЖ, наявність тривоги, депресії та когнітивної дисфункції у пацієнтів з ФП неклапанного походження.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведене дослідження дозволило визначити ехокардіографічні фактори, які асоціювалися з виникненням НІМ (знижена середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя (СШВЛП) <30 см/с, Sm<7 см/с, акінез/гіпокінез стінок лівого шлуночка (ЛШ)), при виявленні яких пацієнтам доцільно рекомендувати прийом антикоагулянтних засобів, навіть за відсутності інших відомих факторів ризику. Також у роботі було показано, що за виявлення при нейровізуалізації у хворих з ФП великих кортикально-субкортикальних НІМ ≥ 15 мм їм також необхідно рекомендувати прийом антикоагулянтів з метою вторинної профілактики емболій.

Отримані результати низької прихильності та недостатньої ефективності контролю прийому антикоагулянтів свідчать про потребу більш детального роз'яснення необхідності регулярного контролю міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) при застосуванні антагоністів вітаміну К.

У роботі визначено, що ФП може негативно впливати майже на всі аспекти життя пацієнтів, тому при обстеженні таких осіб доцільно рутинно визначати рівні ЯЖ та емоційного стану.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення порушень ритму та провідності серця, поліклініки ДУ ННЦ "Інститут

кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, лабораторії електрофізіологічних, гемодинамічних та ультразвукових методів дослідження з рентген операційною Державної установи “Національного Інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова” НАМН України, кардіологічного відділення Броварської центральної районної лікарні, а також використовуються в навчальному процесі кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота виконана автором на базі Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України. Здобувач самостійно сформулювала мету та завдання роботи, здійснила пошук літературних джерел і аналіз літературних даних. Особисто провела обробку літературних джерел, архівних історій хвороби, створила бази даних, брала участь в аналізі даних МСКТ головного мозку, в проведенні трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії обстежених хворих, здійснила статистичну обробку матеріалу, брала участь у підготовці статей. Автором самостійно написаний і оформлений текст, таблиці та рисунки дисертаційної роботи. Формулювання висновків і практичних рекомендацій роботи проведено спільно з науковим керівником. Здобувачем не використані ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення роботи та її результати були заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України (2015 р.).

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей і друкованих робіт на: XV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.); П’ятій науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (м. Київ, 19-20 травня 2015 р.); конкурсі

молодих вчених у рамках П'ятої науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, де автор зайняла перше місце (м. Київ, 19-20 травня 2015 р.); XVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23-25 вересня 2015 р.); конкурсі молодих вчених у рамках XVI Національного конгресу кардіологів України, де автор зайняла друге місце (м. Київ, 23-25 вересня 2015 р.); конференції молодих вчених у рамках науково-практичної конференції “Микола Дмитрович Стражеско – цінність ідей та клінічних поглядів”, присвяченої 140-річчю від дня народження М.Д. Стражеска, на якій автор посіла друге місце (м. Київ, 3-4 березня 2016 р.).

Публікації.

Положення основного тексту дисертаційної роботи опубліковані у 11 наукових друкованих роботах, серед яких 4 статті у рекомендованих фахових виданнях України, 1 стаття у іноземному фаховому виданні, 5 статей входять до міжнародних наукометричних баз, 2 статті у інших спеціалізованих виданнях України. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 тези, з яких 1 в зарубіжному науковому виданні.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Фібриляція передсердь. Роль і місце в серцево-судинній патології

Хвороби системи кровообігу (ХСК), посідаючи перше місце за поширеністю, зумовлюють більше половини всіх випадків смерті та становлять третину причин інвалідності. Вони суттєво впливають на тривалість і якість життя населення, показники смертності, саме тому є однією з основних проблем охорони здоров'я сьогодення [9-11].

В Україні ХСК діагностуються в трьох чвертей населення, в двох третин вони є причиною смерті [12].

Одним з ускладнень захворювань серцево-судинної системи є порушення ритму та провідності серця, серед яких ФП є найбільш частим порушенням серцевого ритму. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів, ФП визначається як “суправентрикулярна тахіаритмія, яка характеризується некоординованою активацією передсердь з погіршенням внаслідок цього їхньої функції [13].

ФП виявляється в 10 разів частіше, ніж інші варіанти пароксизмальної надшлуночкової тахікардії [14-16].

Епідеміологічна ситуація розповсюдження ФП досі достовірно не визначена. Згідно з даними найбільш відомих американських епідеміологічних досліджень Framingham і CHS, поширеність ФП у загальній популяції становить 0,4 % і збільшується з віком від 0,2 % у 50-59 років до 1,1 % у 60-69, досягаючи 5 % серед хворих 70-79-річного віку та 9 % після 80 років [1, 14-18].

За даними популяційних епідеміологічних досліджень розповсюдженість ФП при одномоментній реєстрації ЕКГ серед міського

населення складає 0,9 % (0,9 % серед чоловіків і 1 % серед жінок), серед мешканців села – 0,6 % (0,8 % у чоловіків і 0,4 % у жінок) [19].

ФП займає перше місце серед усіх порушень ритму серця за частотою госпіталізації та кількістю днів, проведених у стаціонарі [20]. Частота госпіталізації залежить від форми ФП. Найбільша їхня кількість та найвища смертність визначаються серед пацієнтів з постійною та персистуючою формами ФП [21].

ФП також є серйозною соціально-економічною проблемою, оскільки пов'язана з витратами внаслідок тимчасової непрацездатності, інвалідності та передчасної смертності [22].

Таким чином, ФП є дуже поширеною патологією серцевого ритму, яка виступає однією з причин тимчасової непрацездатності, госпіталізації та смертності в різних вікових групах населення, а також важливою економічною проблемою охорони здоров'я.

1.2. Фактори ризику розвитку фібриляції передсердь

Європейська асоціація кардіологів у своїх рекомендаціях виділяє первинну (ідіопатичну або ізольовану) та вторинну ФП [13]. Первинна ФП діагностується в 12-30 % пацієнтів без структурного захворювання серця [23-27]. Ця форма переважно спостерігається в осіб молодше 60 років за відсутності клінічних і ехокардіографічних ознак серцево-судинної або легеневої патології.

Аналізуючи патогенетичні механізми, слід зазначити, що суттєво зменшилася роль ревматичних вад і порушень функції щитоподібної залози як етіологічних факторів виникнення ФП. Так, клапанні вади серця виявляються не більше, ніж у 5 % хворих з ФП [28, 29]. У той же час порушення функції щитоподібної залози у вигляді гіпертиреозу мають 9,2 % осіб [29].

За результатами багатьох досліджень етіологічними факторами розвитку ФП частіше виступають артеріальна гіпертензія (АГ) та різні форми ішемічної хвороби серця (ІХС). Важлива роль АГ підтверджена у Фремінгемському дослідженні, згідно з даними якого АГ діагностовано в 44,1 % чоловіків і 51,7 % жінок з ФП. За даними ATRIA (2001) артеріальна гіпертензія виявлена в 49,3 % пацієнтів з різними формами ФП, згідно з EHS-AF (2005) АГ діагностована в 63,1 % осіб. Слід відзначити, що середній вік хворих у дослідженні ATRIA був на 5 років меншим, ніж у обстежених за даними EHS-AF (71,2 та 66,6 років відповідно) [29, 30].

Згідно з даними ALFA (Atrial Fibrillation in general practice in France) (1999) і CARAF Study (Canadian Registry of Atrial Fibrillation) (2001), ФП зустрічається на тлі ІХС у 16-42 % випадків [31, 32]. Згідно з іншими джерелами, розвиток постійної форми ФП відмічається в 20 % пацієнтів з ІХС [15, 16].

До основних факторів ризику ФП також відносять цукровий діабет (ЦД), гіперхолестеринемію й ожиріння. Показано, що АГ і ЦД збільшують ризик виникнення ФП у 1,5 рази кожний [33]. У свою чергу гіперхолестеринемія призводить до розвитку атеросклерозу, асоціюється із запаленням та спричиняє підвищене тромбоутворення. За даними EHS-AF вона констатується в 35,1 % хворих з різними формами фібриляції передсердь [29, 34]. Протягом останніх десятиріч детально вивчається взаємозв'язок між ожирінням та ФП. Так, у проспективному дослідженні Фремінгемської когорти виявлено, що ризик розвитку ФП в осіб з надлишковою масою тіла на 37 % більший, ніж у обстежених з нормальною вагою [29, 35]. Окремі дослідження свідчать, що ожиріння та метаболічний синдром є незалежними предикторами виникнення післяопераційної ФП у хворих після 50 років, у той час як у пацієнтів молодшого віку таким незалежним фактором виявляється тільки метаболічний синдром [36]. Дослідження хворих із синдромом

обструктивного апное уві сні демонструють дуже часте виявлення ФП (до 51 % осіб цієї групи), а відношення шансів між ФП та обструктивним апное складає 2,2 [37, 38].

У проспективному дослідженні, в якому брали участь 13430 хворих, виявлено, що хронічна обструктивна хвороба легень зі зниженням пікової швидкості видиху є незалежним фактором ризику виникнення першого епізоду ФП. Крім того, встановлено, що ФП підвищує ризик смертності в осіб із загостренням хронічної обструктивної хвороби легень [39].

Отже, ФП, за винятком ідіопатичної, найчастіше виникає у хворих з одним або більше помірними факторами ризику ускладнень і потребує диференційованого підходу до лікування та застосування антитромботичної терапії перед плановим відновленням синусового ритму.

1.3. Ускладнення фібриляції передсердь

Основними ускладненнями ФП є розвиток та/або прогресування серцевої недостатності (СН), загроза тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) (ішемічні інсульты, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда), ризик раптової смерті [40-45].

Згідно з даними Medicare 2009, у хворих ФП протягом першого року найчастіше з'являються серцева недостатність (36,7 %) і порушення мозкового кровообігу (23,1 %), у порівнянні з пацієнтами без ФП. Також хворі з ФП більш схильні до загруднинного болю (22,1 %) і гострого інфаркту міокарда (5 %) [46].

При ФП істотно зростає ризик розвитку хронічної серцевої недостатності кровообігу [47]. У 6-8 % хворих з ФП щорічно розвивається СН, при цьому частота її розвитку залежить від тяжкості ФП [48]. З іншого боку, поширеність ФП збільшується від 10 до 50 % у міру прогресування хронічної СН від I до IV функціонального класу [49].

Іншим з найбільш небезпечних ускладнень у хворих на ФП є

розвиток порушень мозкового кровообігу. Згідно з сучасними уявленнями, інсульт головного мозку розділяють на п'ять основних груп відповідно до критеріїв TOAST (Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment): 1) пов'язаний з атеросклерозом артерії великого діаметра (артеріо-артеріальний ембол, атеротромбоз артерії великого діаметра); 2) кардіоемболічний; 3) оклюзія невеликої артерії головного мозку (лакунарний); 4) інсульт, пов'язаний з іншою виявленою рідкісною причиною (наприклад, дисекція артерії, васкуліт тощо); 5) криптогенний [50, 51]. З огляду на тему, що розглядається, цікаві характеристики саме кардіоемболічного та криптогенного ураження речовини мозку.

Найбільш частими причинами кардіогенного інсульту є: ФП, дисфункція лівого шлуночка (із застійною серцевою недостатністю), клапанна патологія та клапанні протези, внутрішньосерцеві шунти справа наліво та тромбоз атером дуги висхідної аорти. Причому всі наступні після ФП причини можуть бути виявлені у хворого з цією аритмією. Згідно з епідеміологічними даними [52, 53], ФП є причиною інсульту в половині, клапанна патологія – в чверті, тромб у лівому шлуночку – в третині випадків. Наявність потенційного джерела емболій або ознак і симптомів серцевої недостатності збільшує ризик інсульту в 2-3 рази [54-56].

Сімнадцятиразове збільшення ризику у хворих з ФП і ревматичним ураженням клапанів серця було зареєстровано ще багато років тому. Але навіть у випадку неревматичної ФП ризик тромбоемболії зростає в 5,6 разів у порівнянні зі здоровими особами й асоціюється з 15-25 % від усіх цереброваскулярних подій [57-59]. Для інсульту, що розвинувся на тлі ФП, властиві більші смертність, інвалідизація, тривалість госпіталізації у порівнянні з хворими без ФП [60-65].

За даними ATRIA study, тромбоемболи з вушка лівого передсердя (ВЛП) є джерелом ішемічного інсульту та системних артеріальних емболій у двох третин осіб з ФП [66, 67]. Більше 25 % інсультів у хворих ФП пов'язані

з безпосередньо цереброваскулярною патологією, іншими джерелами емболії або атероматозу з висхідної аорти [66, 68].

Останнім часом, активно обговорюється питання «німих» інфарктів головного мозку та їх зв'язок з ФП, оскільки проведені дослідження продемонстрували, що в пацієнтів з ФП, у порівнянні з хворими з синусовим ритмом, пошкодження головного мозку виявляються достовірно частіше.

1.4. Німі інфаркти головного мозку. Визначення, клінічне значення, прогноз

Під “німим” інфарктом мозку розуміється візуалізація або невропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що відносилася б до ділянки ураження [4]. Розвиток концепції німого мозкового інфаркту відображає розпізнавання тих порушень головного мозку, які узгоджуються з ішемічним ураженням і можуть бути виявлені при клінічних проявах або за допомогою технологій нейровізуалізації у хворих без анамнезу інсульту чи ТІА. Наприклад, ще в 1965 р. С.М. Fisher показав, що невеликі інфаркти виникають у глибоких структурах мозку в пацієнтів без симптомів у анамнезі [69]. У NINCDS Stroke Data Bank у хворих з інсультом виявляли безсимптомні поверхневі коркові пошкодження, частіше в правій гемисфері мозку [70]. Ці пошкодження зазвичай відносили до німих, оскільки вони не супроводжувалися класичними синдромами, характерними для інсульту. Проте вони не обов'язково є безсимптомними, оскільки хворі можуть мати когнітивні порушення, порушення ходи або інші прояви функціонального дефіциту. За відсутності синдрому інсульту, що гостро розвивається, таких пацієнтів можна розглядати з точки зору наявності підгострих або хронічних симптомів та/або ознак інсульту [71, 72].

Навіть виходячи з лікарської точки зору, інтерпретація

безсимптомності може відрізнятися, відображаючи інтереси лікаря чи дослідника. З іншого боку, в деяких випадках клінічні порушення, що виявляються, можливо, не слід пов'язувати з ураженням, яке є дійсно безсимптомним. Якщо піти далі, то незрозуміло, як класифікувати інфаркти, не пов'язані з будь-якими симптомами при неврологічному дослідженні, зі складно помітним когнітивним дефіцитом, що виявляється при детальному нейропсихологічному дослідженні. Оскільки виявлення цих інфарктів залежить від чутливості дослідника, інколи вважають, що використання слів “прихований”, “субклінічний” або просто “в анамнезі” прийнятніше терміну “німий”, бо відображає той факт, що ці ділянки насправді мають клінічні наслідки [73].

Виявлення німого інфаркту залежить від можливості виявлення структурного ураження тканини, що безпосередньо залежить від способу візуалізації й інших засобів. Навіть магніторезонансна томографія (МРТ) високої роздільної здатності може не зафіксувати “мікроінфаркти”, які видно при аутопсії, хоча у великій кількості вони можуть мати важливе клінічне значення. Саме тому аутопсія є більш чутливою, ніж МРТ чи МСКТ. Деякі невеликі дослідження продемонстрували вимірювані функціональні порушення у відповідь на провокаційні проби зі скороминущою ішемією, які не вдавалося візуалізувати [73].

Огляд діагностичних критеріїв німих інфарктів мозку виявив значну варіабельність серед 45 досліджень на цю тему, проте більшість використовували межу більше/дорівнює 3 мм з високим рівнем надійності, оскільки вогнища менше 3 мм важко диференціювати від розширених просторів Робіна-Вірхова чи неспецифічних змін білої речовини головного мозку [74].

Виявлення німого інфаркту є важким завданням, особливо за наявності в багатьох хворих і учасників обсерваційних досліджень ділянок білої речовини мозку, що зливаються, вони називаються ділянками “підвищеної інтенсивності білої речовини” або “лейкоареозу”

[75]. Ці ділянки часто виявляються при КТ та МРТ дослідженнях і так само часто розглядаються як наслідки ішемії [76]. Також вони асоціюються з факторами судинного ризику, віком і гіпертензією та можуть бути пов'язані з ризиком інсульту [77-79]. Проте вони можуть бути наслідком неішемічної патології [80], включаючи набряк, запалення, демієлінізацію та гліоз, і тому більше не розглядаються в якості німих уражень головного мозку ішемічної етіології.

Структурно ідентифікований інфаркт мозку, включаючи невеликі, глибокі (лакунарні) інфаркти, поверхневі ураження, що розташовані в корі, або мікроінфаркти, може маніфестувати різноманітними клінічними проявами, як і будь-який очевидний інсульт. Поверхневі ураження без симптомів швидше за все менші, ніж пошкодження, що виявляються клінічно, оскільки більшість великих кортикальних інсультів будуть проявлятися будь-якими симптомами. Німі інфаркти можуть локалізуватися в будь-якій структурі центральної нервової системи, включаючи стовбур мозку, мозочок і спинний мозок [70].

Було продемонстровано, що в літніх людей НІМ виявлялися у 18 % випадків за відсутності анамнезу інсульту (середній вік 69 років) [81]. Використання сучасних технологій візуалізації мозку дозволяє рутинно ідентифікувати німі інфаркти й оцінювати їхню розповсюдженість у більш репрезентативних популяціях хворих. Оскільки такі пошкодження виявляються досить часто, вимагається серйозний розгляд їхнього місця в церебральній нозології [82].

КТ дослідження серед хворих, які надійшли з гострим інсультом, але без його анамнезу, продемонстрували, що від 10 до 38 % цих пацієнтів мають докази попереднього інфаркту [70, 83, 84]. В одному дослідженні німі інфаркти виявлялися на КТ у 15 % хворих з безсимптомним стенозом сонних артерій [85].

Згідно з даними огляду S.E. Vermeer і співавт., більшість дослідників виявляли інфаркти як T1 гіпоінтенсивні ураження розміром більше/дорівнює

3 мм і виключали великі кортикальні інфаркти. Тільки в двох дослідженнях бралися до уваги інфаркти більше/дорівнює 15 мм. Розповсюдженість німих інфарктів у різних МРТ дослідженнях становила від 8 до 28 % [4].

Поширеність німих інфарктів визначає цінність їхнього виявлення. Їхня частота за даними МРТ у 5 разів перевищує частоту клінічних інсультів, які виявляються в ≈ 3 % населення [86]. Загальний перегляд визначення інсультів з включенням таких вогнищ ураження одразу призведе до значного збільшення хворих з інсультом до 15-20 % у популяції.

Німі інфаркти на 30-40 % частіше виявляються в жінок [87-89]. Це може бути відображенням більшого ризику таких невеликих інфарктів у жінок, більшою тривалістю їхнього життя з німими інфарктами або з відмінностями в підході до діагностики та лікування неврологічних симптомів у порівнянні з чоловіками [4].

У серійних дослідженнях МРТ частка виникнення нових німих інфарктів дорівнювала приблизно 3 % за рік серед учасників похилого віку в 2 обсерваційних дослідженнях [90]. На відміну від поширеності, частота виникнення була однаковою як у групі жінок, так і чоловіків. Це підтверджує гіпотезу про те, що жінки з німими інфарктами живуть довше за чоловіків. Частота виникнення також збільшувалася з віком, за наявності попереднього інфаркту мозку, гіпертензії та перевищувала частоту виникнення інсульту, як і у випадку з розповсюдженістю, в 5 разів [4].

Якими б невеликими та німими не були інфаркти речовини мозку, проте великі дослідження відмічають наявність різного ступеня вираженості неврологічного дефіциту та когнітивних порушень у даній категорії хворих, хоча їх буває достатньо важко виявити в рутинних умовах [6, 91]. Ці наслідки включають у себе порушення рухливості, фізичної активності, депресію, когнітивні порушення, деменцію та клінічний інсульт. У популяційних дослідженнях НІМ збільшують ризик клінічного інсульту в 2-4 рази. Так, С. Bernick і співавт. у Cardiovascular Health Study за участю 3324 хворих з періодом спостереження 4 роки

продemonстрували, що в групі НІМ виникнення симптомного інсульту становило 18,7 на 1000 осіб на рік, у порівнянні з 9,5 на 1000 – у групі без НІМ [92]. За результатами Rotterdam Scan Study, що включало 1077 літніх хворих без інсульту в анамнезі з середнім періодом спостереження 4,2 роки, НІМ були незалежним предиктором інсульту та збільшували його ризик більше ніж у 3 рази [79].

Даний ризик, здається, не залежить від інших судинних факторів і факторів ризику інсульту та демонструє те, що НІМ можуть слугувати маркером схильності до інсульту, який не можна на даний момент визначити існуючими методами обстеження [79, 92].

Німі інфаркти збільшують ризик невеликої когнітивної дисфункції та вдвічі ризик деменції [93, 94]. Обсерваційні дослідження також показали більш низький рівень здібностей до мислення у хворих з німими інфарктами мозку [95]. Крім того, виявлення НІМ пов'язують з розвитком хвороби Альцгеймера та судинної деменції. Мозкова амілоїдна ангіопатія – мікроваскулопатія, яку частіше за все виявляють в осіб з хворобою Альцгеймера, зараз широко розглядається в якості одного з додаткових факторів мозкових мікроінфарктів і мікрокровотеч [96-98]. Хоча мікрогеморагії можливо виявити за допомогою спеціальних МРТ режимів, їхній розмір може бути переоцінений, а надійних методів нейровізуалізації мікроінфарктів не існує. Мікроінфаркти можуть виявлятися при аутопсії, особливо з використанням спеціальних імуногістохімічних методів для виявлення ділянок мікрогліозу/макрофагів чи астроцитів, достатньо надійних “слідів” мікрофокусних ішемічних змін [99]. Ці дані підтримують концепцію щодо того, що судинні фактори ризику й ішемічні пошкодження роблять значний внесок у розвиток хвороби Альцгеймера, що це захворювання розвивається раніше у хворих з судинним ураженням мозку, а мікроінфаркти в старіючому мозку можуть бути наслідком мікроваскулопатії й амілоїдної ангіопатії мозку, пов'язаним з хворобою

Альцгеймера.

Також існують докази того, що німі інфаркти асоціюються як з розповсюдженістю, так і вираженістю паркінсонізму [100].

Через ці причини напрошується висновок, що більшість “німих інфарктів” насправді не є німими, хоча й асоційовані з ними симптоми можуть бути важко помітними та вислизнути від уваги при рутинному неврологічному обстеженні.

1.5. Взаємозв’язок німих інфарктів головного мозку з фібриляцією передсердь

В одному з перших великих досліджень виявлення німих інфарктів головного мозку у хворих з ФП за допомогою МСКТ ураження речовини мозку спостерігалися в 14,7 % з 516 осіб, причому в 7,75 % цих хворих виявлялися великі, більше 2 см, ураження. За допомогою мультиваріантного аналізу було продемонстровано, що основними факторами, які асоціювалися з пошкодженнями мозку, були вік, анамнез гіпертензії, стенокардія напруги та підвищений артеріальний тиск. Хоча німі ураження мозку не були предикторами симптомного інсульту за результатами трирічного періоду спостереження, слід уточнити, що половина хворих, які брали участь у дослідженні, приймали варфарин. Крім того, в цьому дослідженні не проводився аналіз неврологічних і когнітивних порушень, які пов’язані з виявленими пошкодженнями мозку [7].

Популяційне дослідження CHS 3660 хворих віком ≥ 65 років, яким виконувалося МРТ, показало, що інфаркти ≥ 3 мм були виявлені в 31 % випадків після перенесеного інсульту та 28 % – без інсульту в анамнезі. Великі вогнища ураження ≥ 15 мм спостерігалися в 7,1 %. У хворих без інсульту в анамнезі німі ураження речовини мозку були пов’язані з віком, анамнезом мігрені та когнітивними порушеннями. Проте наявність ФП не

виявилася незалежним предиктором НІМ у обстежуваних пацієнтів, але в даному дослідженні аналізувався зв'язок різних факторів з усіма (здебільшого лакунарними) виявленими інфарктами ≥ 3 мм [6].

За даними Фремінгемського дослідження 2040 хворих без порушень мозкового кровообігу в анамнезі НІМ були виявлені в 10,7 % випадків, причому у 84 % з них спостерігалися одиничні ураження. У 52 % випадків НІМ локалізувалися в базальних гангліях, у 35 % – у інших підкоркових структурах, в 11 % – у корі. Виявлення НІМ асоціювалося з 1 стадією артеріальної гіпертензії, гіпергомоцистеїнемією, каротидним стенозом >25 %, потовщенням комплексу інтима-медіа. Важливо відмітити, що в мультिवаріантній моделі фібриляція передсердь була незалежним предиктором виявлення НІМ (ВШ: 2,16; ДІ: 1,07-4,40). У результаті автори дійшли висновку, що ті ж фактори ризику, які асоціюються із загрозою інсульту, пов'язані з ризиком НІМ, а раннє виявлення та лікування цих факторів є важливою частиною стратегії профілактики інсульту. Отримані результати підтримують сучасні рекомендації, які надають особливе значення ранньому виявленню та лікуванню факторів ризику інсульту [8, 101].

У другому проспективному дослідженні 446 хворих протягом 24 місяців, у тому числі 226 з ТІА або інсультом в анамнезі, було продемонстровано, що ФП також асоціювалася з їх виявленням. Під час спостереження пацієнти з НІМ характеризувалися більш частими повторними порушеннями мозкового кровообігу. Проте і в цьому дослідженні в основному вивчалися глибокі невеликі ураження [102].

У дослідженні F. Gaita та співавт. було обстежено 270 осіб, з них 180 з пароксизмальною (50 %) і персистуючою (50 %) ФП, 90 – з синусовим ритмом. Метою дослідження було виявлення взаємозв'язку між ФП та німими мозковими інфарктами. Щонайменше одна зона ураження виявлялася у 89 % хворих з пароксизмальною формою, 92 % з персистуючою, всього у 46 % у контрольній групі ($p < 0,01$) під час

проведення МРТ. За результатами комплексного нейропсихологічного обстеження хворі з ФП набирали достовірно меншу кількість балів у порівнянні з пацієнтами з синусовим ритмом ($p < 0,01$) [103].

У своїй роботі, присвяченій виявленню кореляції між ФП та м'якою когнітивною дисфункцією, D. Руссіо та співавт. обстежили 42 пацієнтів з різними формами ФП. Контрольна група включала 40 осіб без ФП. Разом зі стандартним дослідженням хворі пройшли повне нейропсихологічне обстеження з використанням різноманітних шкал: Mini Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating Scale (CDR), Activity of Daily Living (ADL), Instrumental Activity of Daily Living (IADL), Global Deterioration Scale (GLDS), Geriatric Depression Scale (GDS), Hachinski Ischemic Score (HIS). У результаті дослідження було виявлено, що пацієнти з ФП мали достовірно більш низьку суму балів за шкалами GLDS ($P = 0,0001$), HIS ($P = 0,001$), CDR ($P = 0,07$), GDS ($P = 0,07$). Важливо відмітити, що хворі, які приймали варфарин, мали достовірно кращі показники за шкалами CDR ($P = 0,04$), GLDS ($P = 0,03$), GDS ($P = 0,007$) у порівнянні з пацієнтами, які приймали ацетилсаліцилову кислоту. На основі отриманих результатів автори зробили висновок, що виявлені зміни могли бути пов'язані з мікроемболічними феноменами й інтермітуючою гіперперфузією мозку, яка може призводити до прогресивних когнітивних уражень мозку та в кінцевому підсумку до судинної деменції. Також дослідники дійшли висновку, що антикоагулянтна терапія може грати захисну роль, проте для доведення цього необхідні ширші дослідження [104].

У своїй роботі A. Kobayashi та співавт. після проведення МРТ досліджень 71 хворому з ФП та 71 – з синусовим ритмом (СР) продемонстрували, що у пацієнтів з ФП НІМ у коркових/підкоркових структурах мозку виявлялися достовірно частіше та були пов'язані з сумою балів за шкалою CHADS₂. Зокрема, при корекції за віком та статтю невеликі (3-5 мм) та більші (>5 мм) безсимптомні мозкові інфаркти частіше за все

спостерігалися у хворих з ФП (74,6 % проти 57,7 % для невеликих, 49,3 % проти 28,2 % для більших). Крім того, у пацієнтів з ФП також була більш вираженою гіперінтенсивність речовини мозку [105].

При МРТ дослідженні німих інфарктів мозку до та через 24 години після кардіоверсії мікрovasкулярні, глибокі та безсимптомні пошкодження були виявлені в 56 % із 62 хворих з ФП до кардіоверсії. Після відновлення синусового ритму нові ділянки пошкоджень мозку не виявлялися [106].

Таким чином, за даними популяційних досліджень (які часто суперечливі) важко точно сказати, чи є ФП незалежним предиктором НІМ, зокрема, це може бути пов'язано з аналізом усіх лакунарних пошкоджень, починаючи з ≥ 3 мм, у той час як вважається, що ураження мозку при ФП проявляються більшими розмірами. Проте всі дослідження продемонстрували, що в пацієнтів з ФП, у порівнянні з хворими з синусовим ритмом, навіть лакунарні пошкодження виявляються достовірно частіше, а також, що НІМ не є просто безсимптомними знахідками, тому й викликають як клінічний, так і науковий інтерес.

1.6. Значення ехокардіографії та методів нейровізуалізації у визначенні кардіоемболічної етіології ураження речовини головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь

Орієнтація на кардіоемболічну причину інсульту з використанням ехокардіографії, в особливості черезстравохідної, є правомірною навіть у хворих з уже відомим атеросклерозом сонних артерій, захворюваннями невеликих судин головного мозку, оскільки часто в одного й того ж пацієнта можуть виявлятися конкуруючі причини інсульту. Беручи до уваги значне збільшення захворюваності в похилому віці, все рідше зустрічаються інсульти, які обумовлені однією причиною, в той час як правилом стають поліетіологічні порушення мозкового кровообігу [107].

Таким чином, візуалізація судин, серця та дуги аорти є критичною

частиною обстеження.

Радіологічні характеристики інфаркту, його протяжність і місце розташування при проведенні МСКТ або МРТ також можуть дати важливу інформацію для розуміння його механізму. Наприклад, інфаркти, що супроводжуються рецидивуючою симптоматикою, різні за часом виникнення, але, якщо вони виявляються в одному й тому самому регіоні, зумовлені оклюзією судини великого діаметра. Проте інфаркти, що виникають у різний час, але в різних артеріальних територіях, говорять про центральну емболічну етіологію, можливо кардіогенну. Інфаркти, однакові за часом виникнення з ураженням різних артеріальних областей, також пов'язані з емболізацією з серця, дуги аорти або наявністю шунта справа наліво. Множинні невеликі переважно кортикальні інфаркти, однакові чи різні за часом виникнення, можуть свідчити про системний процес, такий як васкуліт, але також можуть мати кардіоемболічне походження. Інфаркти перехідної зони чи водорозділу, особливо зовнішньої перехідної зони (включаючи фронтальну, потиличну кору та парамедіанну білу речовину (між передньою та середньою мозковими артеріями)), свідчать про проксимальну емболію чи стеноз судини великого діаметра, ускладнений гіпотензією, чи їх комбінацію. Емболічне походження інфарктів у цих ділянках мозку підтверджувалося як виявленням емболічного матеріалу в артеріях при аутопсії, так і в експерименті [107-109].

Дифузні або симетричні ураження виникають при гіпоксії чи аноксії, наприклад, при тривалій зупинці кровообігу. На практиці певна етіологія не завжди зрозуміла, інфаркт може мати декілька різних причин. У цілому лакунарні інфаркти рідко мають емболічне походження, хоча теоретично це можливо. У хворих з лакунарними інфарктами частими знахідками виявляються гіпертензія, візуалізація різних ознак атеросклерозу, включаючи деформації артерій шиї й ознаки лейкоареозу [86].

Кардіоемболічний інфаркт головного мозку характеризується наступними ознаками. Місце розташування – частіше кортикальне, проте частина субкортикальних інфарктів білої речовини (лентикулостріатний інфаркт >2 см, стріато-капсулярний інфаркт з розповсюдженням на територію передньої хороїдальної артерії), особливо при виключенні вираженого атеросклерозу внутрішньої сонної артерії та M1 середньої мозкової артерії, вказує на емболічну причину інсульту [110-112]. Множинність або білатеральність ураження з різноманітними за часом виникнення вогнищами. Вважається, що невеликі глибокі лакунарні інфаркти рідко мають кардіоемболічне походження (2,6-5 %). Проте, враховуючи навіть невеликі вищеперераховані дослідження хворих з ФП, на наш погляд, це ствердження потребує принаймні перегляду та подальших досліджень. Уже не раз було продемонстровано, що кількість лакунарних НІМ може значно збільшуватися у хворих після інвазивних процедур [113-117]. Також в одному з досліджень, присвячених МРТ діагностиці невеликих (≤ 15 мм) інфарктів півовального центру в порівнянні з лакунарними пошкодженнями базальних гангліїв, їхніми незалежними предикторами були ембологенні захворювання серця (34 % проти 12 %; $p=0,0054$), оклюзивні ураження сонних артерій та/або середньої мозкової артерії (53 % проти 19 %; $p=0,0004$), а симптоматика рідше проявлялася класичним лакунарним синдромом (50 % проти 81 %; $p=0,0009$) [118].

1.7. Стратифікація ризику хворих з фібриляцією передсердь

На даний момент відомо багато клінічних схем стратифікації ризику хворих з ФП. Найпоширенішою та частіше вживаною схемою є шкала CHA₂DS₂-VASc, в якій основними факторами ризику при ФП є: застійна серцева недостатність/дисфункція лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія, вік пацієнта понад 75 років, цукровий діабет,

інсульт/ТІА/тромбоемболія, судинна патологія (інфаркт міокарда, ускладнена аортальна атеросклеротична бляшка та захворювання периферичних артерій), вік 65-74 роки, жіноча стать. Максимальна кількість балів за цією шкалою становить 9. Так, вік ≥ 75 років дає пацієнту одразу 2 бали, так само як і перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака. 1 бал хворі отримують за наявності інших вищеперерахованих факторів [13]. Наявність 2 балів за цією шкалою є показанням до призначення антикоагулянтів.

Відносний ризик ішемічного інсульту, пов'язаного з окремими клінічними станами, за даними об'єднаного аналізу учасників 5 рандомізованих досліджень, які мали неклапанну ФП і не приймали антитромботичної терапії, наступний: перенесений інсульт або ТІА – 1,9-3,7; цукровий діабет – 1,7; похилий вік – 1,4; АГ – 1,6; застійна СН – 1,4 [26].

Профілактика цереброваскулярних подій може бути досягнута відновленням і утриманням СР, антикоагулянтною терапією, механічною ізоляцією ВЛП. Стосовно першого пункту п'ять рандомізованих досліджень не змогли довести зменшення ризику емболічних подій при порівнянні стратегії контролю ритму та контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) [119-122]. У той же час, дослідження механічної ізоляції та стемплування ВЛП ще продовжуються. Все це робить застосування антитромботичної терапії наріжним каменем у профілактиці цереброваскулярних подій у хворих з ФП.

1.8. Антитромботична терапія у хворих з фібриляцією передсердь

Схема стратифікації ризику, що наведена вище, потрібна для вчасного, доцільного та диференційованого призначення антитромботичної терапії. Ефективність профілактики кардіоемболічного інсульту антитромбоцитарними препаратами (ацетилсаліциловою кислотою або комбінацією ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю)

менша, ніж при застосуванні антикоагулянтів. В основному в профілактиці тромбоемболій більш ефективні оральні антикоагулянти (ОАК) будь-якої групи або антагоністи вітаміну К (із цільовим діапазоном міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) 2-3 та широким діапазоном терапевтичного впливу мінімум 70 %), або один з нових ОАК (НОАК). Результати різноманітних клінічних досліджень, присвячених контролю антикоагулянтної терапії у хворих з фібриляцією передсердь, демонструють, що приблизно половина осіб знаходяться за межами терапевтичного вікна антикоагуляції. Водночас ризик тромбоемболічних і геморагічних подій у хворих, які приймають антикоагулянти, сильно пов'язаний з її контролем [123]. Наразі дуже мало досліджень, що стосувалися б застосування та прихильності до антикоагулянтної терапії, її контролю та взаємозв'язку у хворих з НІМ, саме тому ці питання здаються дуже цікавими для подальшого вивчення.

1.9. Якість життя, тривога, депресія та когнітивна дисфункція у пацієнтів з фібриляцією передсердь і німим мозковим інфарктом

Незважаючи на велику кількість публікацій, проблема якості життя (ЯЖ), емоційного стану та когнітивних функцій у хворих з фібриляцією передсердь продовжує активно вивчатися. У пацієнтів з ФП часто зустрічаються тривожні та депресивні розлади [124].

У дослідженні T.S. Thompson та співавт. серед 378 хворих з ФП сума балів HADS T >7 була виявлена в 17,6 % випадків, 39,4 % пацієнтів мали невелику-помірну ступінь депресії, а 16,9 % – ознаки тяжкої депресії за даними опитувальника Patient Health Questionnaire-9. Автори зробили висновок, що виразність депресії та тривоги з високим рівнем достовірності асоціювалася з виразністю симптомів аритмії [125]. В дослідженні 118 пацієнтів з персистуючою формою ФП N. Kurper та співавт. продемонстрували, що не тільки ці хворі мають більш високий

рівень тривоги та депресії в порівнянні з загальною популяцією, але й пацієнти з депресією значно частіше відчувають симптоми ФП [126]. А.К. Gehi та співавт. при вивченні 300 хворих з ФП зробили висновок, що вони мали більш високий рівень симптомності за даними опитувальника Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale (AFSS) за наявності тривожного чи депресивного розладу незалежно від вираженості аритмії. Також такі хворі використовують для лікування значно більше ресурсів системи охорони здоров'я в порівнянні з пацієнтами без супутніх психологічних проблем. Був виявлений достовірний кореляційний зв'язок між депресією й опитувальником, в якому вимірювалася частота відвідування лікаря чи швидкої допомоги. Це й є ілюстрацією хибного кола, за допомогою якого деякі хворі здійснюють перенос психологічного дистресу, обумовленого захворюванням, у їхнє сприйняття тілесної дисфункції. Також у цьому дослідженні була виявлена схильність пацієнтів з ФП до соматизованих розладів [127].

У вищенаведеному дослідженні T.S. Thompson та співавт. також продемонстрували, що лікування ФП значно знижує вираженість симптомів і поліпшує ЯЖ. Проте в цьому дослідженні не було отримано достовірних змін рівня тривоги та депресії, пов'язаних зі зменшенням симптомів аритмії. Отримані результати вказують на те, що симптоми ФП самі собою не призводять до тривоги та депресії, а тривога та депресія посилюють симптоми ФП [125]. Це узгоджується з лінійною моделлю сучасних тривог, пов'язаних зі здоров'ям, згідно з якою схильність до соматосенсорних перебільшень призводить до суб'єктивних симптомів, що в свою чергу викликає занепокоєння здоров'ям [128]. Все це призводить до значного зниження якості життя.

У класичному дослідженні P. Dorian та співавт. порівнювали якість життя хворих з ФП з групою здорових людей, а також з групою кардіологічних пацієнтів після ангіопластики (через 6 місяців), після інфаркту міокарда, з хронічною серцевою недостатністю. Якість життя

хворих з ФП у деяких випадках була гіршою, а в деяких достовірно не відрізнялася від ЯЖ пацієнтів з більш вираженою структурною патологією серця, незважаючи на більш похилий вік і більш низьку ФВ ЛШ в цих групах. Основним результатом даного дослідження було те, що хворі з ФП мали значно гірші показники ЯЖ в порівнянні зі здоровою групою, а порівняно з кардіологічними захворюваннями, що характеризувалися більш вираженим структурним ураженням серця, ці показники в більшості були однаковими [129]. На основі отриманих результатів автори зробили висновок про те, що вплив ФП на ЯЖ, що суб'єктивно сприймається хворим, впливає не лише на фізичну сферу, а й на соціальні й емоційні аспекти життя та загальної якості здоров'я. Таким чином, ФП може призводити до погіршення в усіх аспектах ЯЖ незалежно від об'єктивної тяжкості основного захворювання.

ФП асоціюється з дисфункцією в когнітивній сфері. Вірогідний вплив ФП на зниження когнітивної функції є предметом активного вивчення. У комбінованому аналізі 14 досліджень, 9 з яких були проспективними, в яких вивчався зв'язок між ФП та деменцією чи когнітивною дисфункцією, доведено, що ФП значно асоціювалася з ризиком когнітивних порушень (відношення шансів (ВШ) 1,4; 95 % ДІ, 1,22-1,56). Навіть у випадку звуження аналізу до такої кінцевої точки, як розвиток деменції, діагноз якої встановлюється більш жорстко, якість цього взаємозв'язку суттєво не змінилася (ВШ 1,38; ДІ, 1,22-1,56) [94].

Саме тому, що у хворих з ФП ризик розвитку інсульту значно вищий у порівнянні з таким у популяції, частина дослідників пояснюють взаємозв'язок ФП і когнітивних порушень попередніми інсультами [93, 95].

Пояснень зв'язку між ФП і когнітивними порушеннями може бути декілька. По-перше, загальні фактори ризику, такі як гіпертензія, серцева недостатність і діабет, соціальна ізоляція, що накопичуються в міру старіння популяції, можуть пояснити взаємозв'язок між ФП і когнітивними

порушеннями. Іншим поясненням може бути стан гіперкоагуляції у хворих з ФП з подальшим формуванням тромботичних мас у ВЛП, які в свою чергу призводять до інсульту. Ще одним недоведеним механізмом може бути церебральна гіперперфузія чи прозапальний стан як при ФП, так і деменції [103, 104].

Також однією з причин можуть бути НІМ. Це питання бурхливо обговорюється в сучасній літературі, проте однозначних відповідей на нього й досі немає [95]. Тому нами було поставлене завдання дослідити, чи вплине суттєво поєднання НІМ з ФП на основні показники якості життя, тривожно-депресивні розлади та когнітивну дисфункцію, чи дійсно НІМ такі “німі” та які клінічні й ехокардіографічні показники найбільш тісно пов’язані з рівнем якості життя.

Висновки до розділу 1

Фібриляція передсердь є найбільш поширеним хронічним порушенням ритму серця, яке реєструють в 1-2 % осіб у загальній популяції. ФП, за винятком ідіопатичної, найчастіше виникає у хворих з одним або більше помірними факторами ризику ускладнень і потребує диференційованого підходу до лікування та застосування антитромботичної терапії перед плановим відновленням синусового ритму. Основними ускладненнями ФП є розвиток і прогресування СН, загроза тромбоемболічних ускладнень, ризик раптової смерті. ФП у 5 разів збільшує ризик розвитку інсульту. Сучасні методи візуалізації дозволяють виявляти інфаркти головного мозку у хворих без анамнезу інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, німі інфаркти головного мозку. Тому дуже гостро постали питання щодо основних причин їхнього виникнення, взаємозв’язку з іншою патологією, а саме фібриляцією передсердь як однією з основних причин виникнення кардіоемболічних інфарктів головного мозку. Важко точно сказати, чи є ФП незалежним предиктором НІМ, проте всі дослідження продемонстрували, що в

пацієнтів з ФП, в порівнянні з хворими з синусовим ритмом, пошкодження головного мозку виявляються достовірно частіше. Застосування антитромботичної терапії є головним чинником профілактики цереброваскулярних подій у хворих з ФП. Ефективність профілактики залежить від прихильності до терапії антитромботичними засобами, дотримання терапевтичних вікна та діапазону, контроль за якими в більшості лягає на плечі самих пацієнтів і залежить від їхньої обізнаності та дисциплінованості. Здається цікавим для дослідження взаємозв'язок прихильності до антикоагулянтної терапії, її контролю і наявності або відсутності НІМ, оскільки кількість досліджень, які проводилися з даної тематики, є дуже обмеженою. Також ФП може призводити до погіршення якості життя в усіх його аспектах, починаючи від фізичної та закінчуючи соціальною й емоційною сферами, до розвитку депресії, тривоги та когнітивної дисфункції. Усе це робить вищеперераховані пункти актуальними та цікавими для подальшого вивчення і дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

У зрізовому проспективному дослідженні було обстежено 156 хворих без інсульту в анамнезі на базі відділу порушень ритму та провідності серця Державної установи Національного наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України. У дослідження увійшли 123 пацієнти з фібриляцією передсердь неклапанного походження та 33 – з синусовим ритмом без історії ФП. Основні характеристики хворих з ФП представлені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Основні демографічні, клінічні, лабораторні й інструментальні характеристики обстежених пацієнтів з фібриляцією передсердь, n=123

Показник	Середнє знач. $\pm$ СВ	Показник	Середнє знач. $\pm$ СВ
Вік, роки	60,5 $\pm$ 9,4	ФВ ЛШ, %	55,2 $\pm$ 10,3
Анамнез ФП, роки	3,6 $\pm$ 4,5	СШВЛП, см/с	35,2 $\pm$ 16,3
Тривалість епізоду ФП, міс.	7,0 $\pm$ 14,4	ІММ ЛШ, г/м ²	107,4 $\pm$ 26,6
CHA ₂ DS ₂ -VASc, бал	2,1 $\pm$ 1,3	КДО інд, мл/м ²	51,6 $\pm$ 15,5
ЕНРА	2,5 $\pm$ 0,8	Em	12,0 $\pm$ 3,5
НУНА	1,9 $\pm$ 0,7	Sm	7,4 $\pm$ 1,8
МНВ	1,5 $\pm$ 0,5	Е/Em	9,2 $\pm$ 4,9
Глюкоза, ммоль/л	6,0 $\pm$ 1,5	Stc	11,6 $\pm$ 2,1
Холестерол, ммоль/л	5,3 $\pm$ 1,2	ЛП інд, мл/м ²	39,0 $\pm$ 9,0
КлКр, мл/хв	88,6 $\pm$ 29,3	ЛПД, см	4,7 $\pm$ 0,6
САТ, мм рт. ст.	132,7 $\pm$ 17,8	СТЛА, мм рт. ст.	33,3 $\pm$ 14,4
ДАТ, мм рт. ст.	83,9 $\pm$ 12,7	ІМТ, кг/м ²	30,6 $\pm$ 5,5

Пацієнти з СР за основними демографічними, клінічними, лабораторними й інструментальними характеристиками були співставними з хворими з ФП та не мали достовірної різниці за всіма переліченими показниками.

У дослідження не включали пацієнтів віком менше 18 років, осіб, які мали в анамнезі порушення мозкового кровообігу, травми головного мозку, вагітних, пацієнтів з гострими станами, несумісними з проведенням обстеження (гостра лівошлуночкова недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), некомпенсованим цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок 4 та вище стадії. Також виключали осіб, які мали хронічну ревматичну хворобу серця, виражений клапанний стеноз або виражену клапанну недостатність різної етіології, стеноз сонних артерій $\geq 50\%$, сімейну чи виражену гіперхолестеринемію, а також пацієнтів, які відмовлялися взяти участь у дослідженні.

Оскільки до кардіоемболічних ускладнень можуть призводити різноманітні патологічні стани, ретельне клінічне обстеження важливе для розуміння причини інфаркту мозку. Проте наявність потенціального вогнища емболії в серці не означає, що інсульт, транзиторна ішемічна атака чи інфаркт мозку автоматично з ним пов'язані, оскільки як захворювання серця, так і атеросклероз судин головного мозку часто виявляються в одного й того самого хворого. Саме тому, на етапі включення в дослідження хворим проведено клініко-інструментальне обстеження з метою виявлення причини ФП, факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, трансторакальну та черезстравохідну ехокардіографію, дуплексне сканування судин шиї, лабораторну діагностику загально-клінічного та біохімічного аналізів крові, а також показників системи згортання крові.

Усім пацієнтам було проведено анкетування, питання в якому були пов'язані з прихильністю до антикоагулянтної терапії та самостійною

оцінкою рівня якості життя та здоров'я хворих, наявністю в них тривоги та депресії, а також проведений тест з метою виявлення й оцінки когнітивних порушень.

Усім хворим була виконана мультизрізова комп'ютерна томографія з метою виявлення німих мозкових інфарктів.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загально-клінічне обстеження.

Усім хворим від моменту надходження в клініку здійснювали загально-клінічне обстеження, яке передбачало збір анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, вимірювання зросту, ваги, систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Кожний пацієнт був оглянутий неврологом з метою виключення будь-яких неврологічних симптомів, що відповідали б раніше перенесеним порушенням мозкового кровообігу. Також хворим проводилися наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (в якому оцінювалися показники рівню калію, натрію, загального білірубіну, АСТ, креатиніну, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів), реєстрація ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях, а за необхідності – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та щитоподібної залози, езофагогастродуоденоскопія.

2.2.2. Коагулометричне дослідження.

Параметри гемостазу у венозній крові досліджували перед виконанням ЧСЕХО всім обстеженим пацієнтам. Тривалість прийому та терапевтична доза антикоагулянтних засобів при цьому не враховувалися.

Дослідження показників системи гемостазу проводилися в лабораторії Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології

імені академіка М.Д. Стражеска”. Забір крові здійснювався зранку, натще, після 12-годинного голодування, в положенні хворого сидячи.

Обробка зразків крові полягала в центрифугуванні при 1400 об/хв протягом 3-5 хвилин при температурі $+20^{\circ}\text{C}$, після чого відбирали багату тромбоцитами плазму в пластикову пробірку. Кров, що залишилася, центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хвилин при температурі $+20^{\circ}\text{C}$, після чого відбирали отриману бідну тромбоцитами плазму. Визначення протромбінового індексу (ПТІ), МНВ, фібриногену проводили відразу.

ПТІ визначали за допомогою виконання протромбінового (тромбопластинового) тесту, при якому оцінювали час згортання рекальцифікованої плазми після додавання до неї тканинного тромбопластину за методом Квіка.

МНВ оцінювали як протромбіновий (тромбопластиновий) тест з використанням стандартизованого тромбопластину з міжнародним індексом чутливості до дії антикоагулянту.

Тромбіновий час визначали як час згортання плазми під дією тромбіну (стандартизованого за активністю на контрольній нормальній плазмі).

Також проводилося визначення кількості фібриногену в плазмі, для чого застосовувався гравіметричний метод (за Рутбергом), що ґрунтується на результатах зважування підсушеного фібрину, який утворився після згортання плазми.

2.2.3. Біохімічне дослідження крові.

Біохімічний аналіз крові здійснювався також в лабораторії Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” за допомогою біохімічного аналізатора “А-25” (ByoSystems, Іспанія). Забір крові проводився зранку, натще, після 12-годинного голодування, в положенні хворого сидячи.

Основними показниками біохімічного аналізу крові, що оцінювалися при виконанні роботи, були рівні загального холестерину та тригліцеридів, рівень глюкози натще, а також рівень креатиніну.

Для оцінки функції нирок визначали кліренс креатиніну (КлКр) відповідно до визначеного рівня креатиніну в плазмі крові. Розрахунок КлКр проводився за формулою Кокрофта-Голта:

$$\text{КлКр} = \frac{(140 - \text{Вік, років}) \times \text{Вага, кг} \times \text{Коефіцієнт}}{\text{Креатинін плазми крові, мкмоль/л}},$$

де коефіцієнт для чоловіків становить 1,23, для жінок – 1,04.

2.2.4. Черезстравохідна та трансторакальна ехокардіографія.

ЧСЕХО та трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) проводилися за загальноприйнятою методикою на апаратах “Toshiba applio XG” і “Philips HD 11 XE”. Перед виконанням процедури з кожним хворим проводилася бесіда, під час якої з’ясовувалися можливі порушення ковтання, попередні шлунково-стравохідні хірургічні втручання. Пояснювалися можливі ризики та переваги методу, необхідність місцевої анестезії, а також того, що після неї пацієнт має уникати прийому їжі протягом щонайменше двох годин. Роз’яснювалася необхідність голодування протягом не менш ніж чотирьох годин перед дослідженням (бажано 6, проте можливе вживання рідини за 2 години перед дослідженням), за виключенням ургентних випадків. ЧСЕХО проводили з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків 5 МГц і 2-7 МГц з одночасним ЕКГ моніторингом дослідження. Зубні протези знімалися, а для попередження пошкодження датчика хворому пропонувався загубник. Після проведення орофарингеальної анестезії пацієнт лягав на лівий бік для відтоку слини.

Будь-який виразний опір просуванню інструмента був причиною для припинення процедури та проведення ендоскопії перед повторним

дослідженням.

Після кожної процедури здійснювалися дезінфекція датчика, перевірка наявності пошкоджень та електричної безпеки згідно з рекомендаціями виробника.

Усім пацієнтам проводили двомірне сканування вушка лівого передсердя з реєстрацією в двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і поздовжній. Оцінювали середню швидкість вигнання з ВЛП, ступінь феномена спонтанного контрастування (ФСК), тромби у вушці лівого передсердя. Для вимірювання швидкості спорожнення ВЛП використовували імпульсно-хвильову доплерографію з розміщенням контрольного об'єму в усті ВЛП як середнє значення результатів 5-6 вимірів швидкостей послідовних кардіоциклів за спектральною кривою. Наявність і ступінь вираженості ФСК оцінювали відповідно до класифікації D. Fatkin і співавт. [130]. 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.

Об'ємні показники лівого шлуночка (кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та кінцевосистолічний об'єм (КСО)) обчислювали з двокамерної та чотирикамерної верхівкової позиції під час ТТЕ за формулою Сімпсона:

$$\text{КДО і КСО} = \frac{\pi}{4} \frac{h}{20} \sum_{i=20} a_i b_i,$$

де h – довга вісь довжини у діастолу або систолу;

a – діаметр кожного диску, що знаходиться за довгою віссю в двокамерній позиції;

b_i – діаметр кожного диску, що знаходиться за довгою віссю в чотирикамерній позиції.

Фракцію викиду лівого шлуночка визначали за формулою:

$$\Phi B = \frac{(KDO - KCO) 100\%}{KDO}.$$

Об'єми лівого та правого передсердь також вираховували з верхівкового доступу за формулою методом Сімпсона.

Під час оцінки об'ємних показників для врахування росту та маси тіла хворого проводилася індексація за допомогою їх відношення до площі поверхні тіла (ППТ) у метрах квадратних. ППТ визначали за наступною формулою:

$$ППТ = \frac{Зріст (см)^{0,725} \times Вага(кг)^{0,425} \times 71.84}{10000}.$$

Отримані показники об'ємів ділили на ППТ та вираховували наступні індекси в мілілітрах на метр квадратний (мл/м²): кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка; кінцевосистолічний індекс об'єму лівого та правого передсердь.

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за наступною формулою:

$$ІМТ = \frac{Маса тіла (кг)}{Зріст^2 (м^2)}.$$

Також визначали товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), вільної стінки правого шлуночка, діаметр правого шлуночка, довжину правого шлуночка в діастолу [131].

Для оцінки наповнення лівого шлуночка використовували імпульсний доплер в апікальній 4-камерній позиції для отримання ранньої швидкості наповнення ЛШ (Е хвиля (см/с)) і тканинний доплер для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Em (см/с)) на латеральному та медіальному

сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинного доплера також оцінювали систолічну хвилю (S_m (см/с)) на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції лівого шлуночка [132].

Тиск наповнення ЛШ визначався за емпіричною формулою [133]
 $2 + 1,3E/E_m$.

Для оцінки функції клапанного апарату використовувалися безперервнохвильова та кольорова доплерографії. Для кількісної оцінки ступеня мітральної й аортальної регургітації застосовувався показник *vena contracta*. *Vena contracta* – це найбільш вузька ділянка потоку регургітації всередині або відразу біля устя його отвору. Вона характеризується високою швидкістю, ламінарним потоком та, у зв'язку з крайовими ефектами, незначно меншим, ніж анатомічний, отвором регургітації [134].

2.2.5. Дуплексне сканування судин шії.

Усім хворим проводилося дуплексне сканування на ультразвукових апаратах “Toshiba applio XG” і “Phillips HD 11 XE” лінійним датчиком 5-12 МГц. Дослідження виконували в лежачому положенні на спині. Технологія дослідження включала в себе сканування в трьох площинах – двох поздовжніх (передній і задній) і одній поперековій. Датчик розташовувався за переднім краєм грудниноключично-сосцеподібного м'яза. Для візуалізації внутрішніх і зовнішніх сонних артерій отримували зображення біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА), якій відповідає ділянка з більш широким діаметром судини. При дослідженні внутрішньої сонної артерії датчик повертали у латеральний бік, зовнішньої сонної артерії – у внутрішній. Товщину комплексу інтима-медіа (KIM) визначали на 1-1,5 см вище біфуркації ЗСА за задньою стінкою, враховуючи розташування цієї ділянки під прямим кутом до ультразвукового променя. Вимірювання даної ділянки за передньою

стілкою неприпустиме через “викривлення” сигналу при подвійному (на межі адвентиція – медіа й інтима – просвіт) проходженні променя із середовищ з більш високою акустичною густиною до середовищ з більш низькою. Комплекс інтима-медіа в нормі рівної поверхні, однорідної ехоструктури й ехогенності складається з двох чітко диференційованих шарів: інтими (помірної ехогенності) та медії (низької ехогенності). Ехогенність адвентиції співставляється з ехогенністю навколишніх тканин. Оцінка КІМ проводилася в зоні його максимального візуального потовщення при орієнтації площини сканування паралельно поздовжній осі судини.

Розрахунок ступеня звуження просвіту артерії атеросклеротичною бляшкою відносно діаметра судини проводили за наступною формулою:

$$S = \frac{D_1 - D_2}{D_1} 100 \%,$$

де D_1 – величина внутрішньопросвітного діаметра незміненого просвіту судини;

D_2 – просвіт судини, вільної від патологічного утворення в місці максимального звуження.

2.2.6. Мультизрізова комп’ютерна томографія.

МСКТ без контрастування була виконана на 16-зрізовому комп’ютерному томографі “Light Speed-16” (General Electric Company, Японія) всім хворим даного дослідження до проведення кардіоверсії у відділенні ядерної медицини та променевої діагностики ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска”.

Згідно з сучасними уявленнями, під НІМ розумілася візуалізація (≥ 3 мм) або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що відносилася б до ділянки ураження [4]. Виявлені НІМ були розділені на великі ≥ 15 мм (максимальний

розмір області ураження в мм) та невеликі <15 мм [135]; поверхневі (включаючи інфаркти кори, семіовального центру) та глибокі/базальні (стріато-капсулярні інфаркти в базальних гангліях, променевому вінці, таламусі, мозочку та мості), що представлено на рис. 2.1 та 2.2.

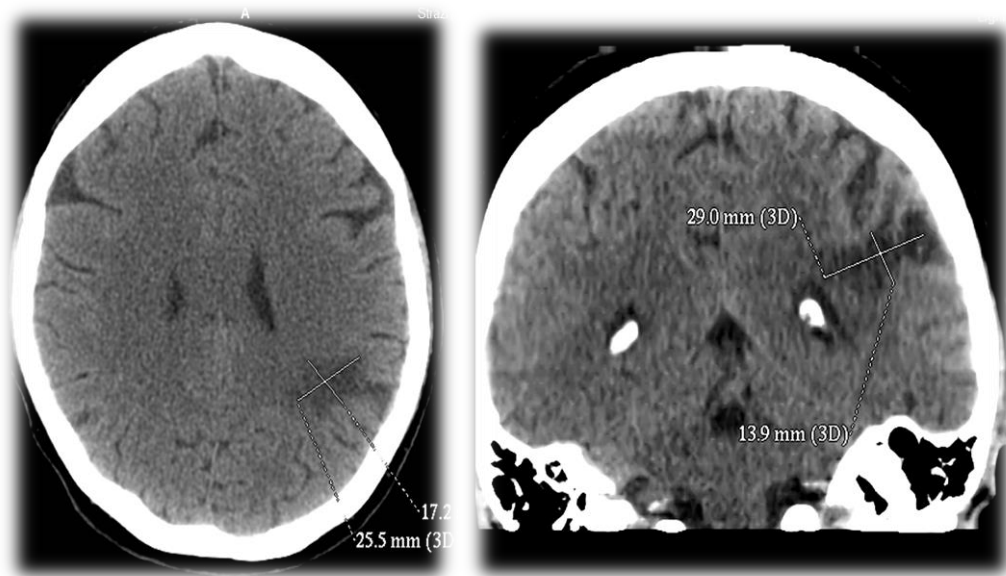


Рис. 2.1. Мультиспіральна комп'ютерна томографія зображення великих поверхневих німих мозкових інфарктів ≥ 15 мм.

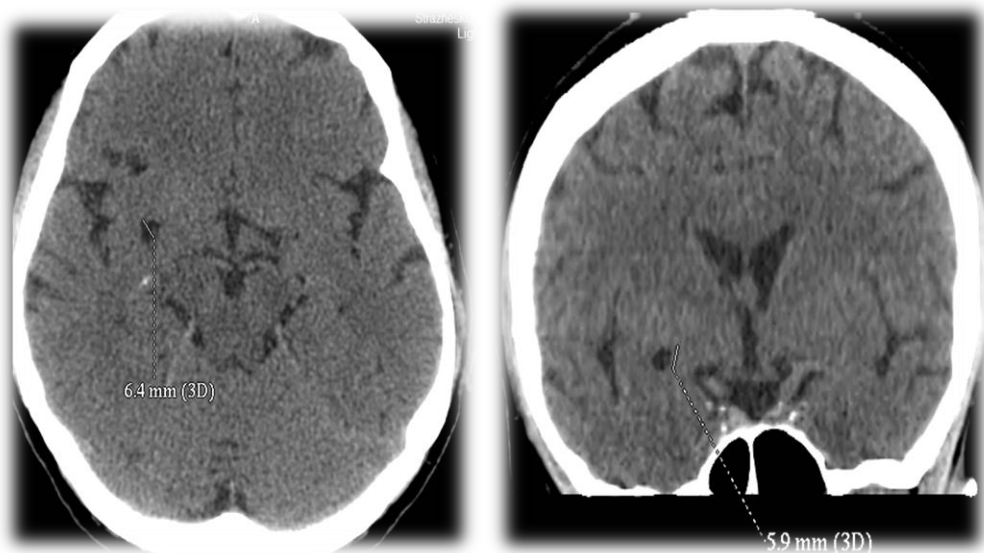


Рис. 2.2. Мультиспіральна комп'ютерна томографія зображення невеликих базальних німих мозкових інфарктів.

2.2.7. Оцінка прихильності до антикоагулянтної терапії.

У рамках дослідження хворі в перші дні поступлення в клініку заповнювали опитувальники, що стосувалися терапії антикоагулянтними препаратами до госпіталізації в стаціонар.

Ці опитувальники складалися з семи запитань:

- 1) Як довго Ви приймаєте варфарин?
- 2) Як часто Ви контролюєте МНВ?
- 3) Що Ви робите, якщо показник МНВ незадовільний?
- 4) У випадку, якщо Ви не приймаєте варфарин, то які препарати для “розрідження” крові Ви приймаєте безперервно?
- 5) Протягом останнього року як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?
- 6) Протягом останнього місяця як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?
- 7) Як швидко Ви відміняєте ліки після виписки зі стаціонару?

Аналізуючи відповіді на ці запитання, визначали прихильність до прийому антикоагулянтної терапії, регулярність контролю антикоагулянтних засобів та їх зв'язок з виявленими в подальшому німими мозковими інфарктами.

2.2.8. Визначення якості життя, тривоги, депресії та когнітивної дисфункції.

Усім хворим на початковому етапі включення в дослідження з метою оцінки якості життя та власного здоров'я було запропоновано відповісти на опитувальники, основу яких складали валідовані анкети HeartQoL та EuroQOL 5D, також пацієнтам пропонували самостійно оцінити ступінь впливу симптомів ФП на їхню щоденну активність згідно з функціональною класифікацією EHRA.

Опитувальник HeartQoL є генеричним психометричним інструментом оцінки якості життя з валідацією та доведеною надійністю на міжнародній когорті хворих зі стенокардією, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю ішемічного походження.

Опитувальник HeartQoL складається з 14 пунктів, 10 з яких представляють підшкалу оцінки фізичного функціонування, 4 – емоційного. Підрахунок здійснюється від 0 (погана ЯЖ) до 3 (краща ЯЖ) з можливою оцінкою глобального показника [136].

Питання анкети HeartQoL:

- I. Чи відчували Ви за останні чотири тижні труднощі з:
 1. ходьбою в приміщенні чи по рівній місцевості?
 2. роботою на городі, з пиломососом чи перенесенням продуктів з магазину?
 3. підйомом на невелику гірку чи один проліт сходового маршу без зупинки?
 4. проходженням більше 100 метрів у швидкому темпі?
 5. підняттям або переміщенням важких предметів?
- II. Чи турбували Вас останні чотири тижні:
 6. відчуття недостатності повітря?
 7. відчуття депресії (пригнічення духу)?
 8. обмеження фізичної активності?
 9. відчуття стомлюваності, слабкості, недостачі енергії?
 10. відчуття тривожності?
 11. неможливість розслабитися чи звільнитися від напруження?
 12. обмеження у виконанні фізичних вправ?
 13. відчуття розчарування?
 14. обмеження в виконанні хатньої роботи чи роботи у дворі?

Опитувальник EuroQOL 5D є генеричною описовою системою, що покриває 5 областей статусу здоров'я (рухливість, самообслуговування, звичайна активність, біль/дискомфорт, тривожність/депресія), кожна з яких

оцінюється трьома пунктами, починаючи з “відсутності симптомів” і закінчуючи “вираженими проблемами” [137].

Питання анкети EuroQOL 5D:

Будь-ласка, визначте, яке з тверджень краще за все описує Ваш стан здоров'я сьогодні:

1. Рухливість:
 - У мене немає проблем з ходьбою.
 - У мене є деякі проблеми з ходьбою.
 - Я прикутий до ліжка.
2. Догляд за собою:
 - У мене немає проблем по догляду за собою.
 - У мене є деякі проблеми по догляду за собою.
 - Я не здатний до самостійного туалету/одягання.
3. Щоденна активність (робота, навчання, хатня робота, активність з сім'єю чи під час відпочинку тощо):
 - У мене немає проблем з повсякденною активністю.
 - У мене є деякі проблеми з повсякденною активністю.
 - Я не здатний виконувати звичні повсякденні дії.
4. Біль/дискомфорт:
 - Я не відчуваю болю/дискомфорту.
 - Я відчуваю помірний біль/дискомфорт.
 - У мене сильні болі/дискомфорт.
5. Тривожність/депресія:
 - Я не страждаю тривожністю чи депресією.
 - Я відчуваю помірну тривогу чи депресію.
 - Я дуже тривожний / у мене виражена депресія.

Шкала EHRA розроблена для оцінки симптомів, пов'язаних з ФП. Вона включає в себе 4 класи від 1 (відсутність симптомів) до 4 (“інвалідизуючі” симптоми, виключають звичайну щоденну активність).

Ця шкала включає лише ті симптоми, які стосуються ФП та зникають або зменшуються після відновлення синусового ритму або на тлі ефективного контролю ЧСС [1].

Питання, на яке відповідали пацієнти з метою особистого визначення класу за шкалою EHRA, та відповіді, які пропонувалися:

Фібриляція передсердь у даний момент:

1. Ніяк не впливає на Вашу повсякденну активність.
2. Її симптоми не порушують звичайної щоденної діяльності.
3. Її симптоми призводять до обмеження звичайної щоденної діяльності.
4. Через симптоми аритмії звичайна щоденна діяльність просто неможлива.

Для оцінки тяжкості тривоги та депресії використовувалася шкала HADS [138].

Вона складається з 14 питань, 7 з яких відносяться до тривоги, інші 7 – до депресії. Підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Нижче наведені питання та відповіді шкали HADS:

1. Я відчуваю напруженість чи “збудженість”:
 - Більшу частину часу.
 - Значну частину часу.
 - Час від часу епізодично.
 - Ніколи.
2. Я так само отримую задоволення від того, від чого отримував раніше:
 - Однозначно так само.
 - Вже не так.
 - Лиш трохи.
 - Ніколи.
3. Я маю почуття переляку, ніби зі мною має статися щось жахливе:
 - Безперечно та сильно.

- Так, проте не дуже сильне.
 - Небагато, проте це мене зовсім не турбує.
 - Ніколи.
4. Я сміюся та бачу смішні сторони речей:
- Так само як і раніше.
 - Вже не так, як раніше.
 - Однозначно не так як раніше.
 - Ніколи.
5. Мені в голову приходять тривожні думки:
- Більшу частину часу.
 - Значну частину часу.
 - Час від часу, проте не дуже часто.
 - Лише зрідка.
6. Я відчуваю бадьорість:
- Ніколи.
 - Не часто.
 - Іноді.
 - Більшу частину часу.
7. Я можу спокійно сидіти та відчувати себе розслабленим:
- Безперечно.
 - Звичайно.
 - Не часто.
 - Ніколи.
8. Я відчуваю загальмованість:
- Майже весь час.
 - Дуже часто.
 - Іноколи.
 - Ніколи.
9. Я відчуваю переляканість (“відчуття метеликів у шлунку”):
- Ніколи.

- Іноді.
 - Достатньо часто.
 - Дуже часто.
10. Я втратив інтерес до своєї зовнішності:
- Однозначно.
 - Я вже не стежу за собою так, як слідкувало б.
 - Можливо, я не слідкую за собою так само, як і раніше.
 - Я стежу за своєю зовнішністю так само, як і завжди.
11. Я відчуваю непосидючість, ніби мені потрібно весь час куди-небудь рухатися:
- Дуже сильну.
 - У значній мірі.
 - Не особливо.
 - Ніколи.
12. Я смакую задоволення від улюблених речей:
- Так само, як і завжди.
 - Набагато рідше, ніж раніше.
 - Однозначно рідше, ніж раніше.
 - Практично ні.
13. Я відчуваю раптове почуття паніки:
- Дуже часто.
 - Достатньо часто.
 - Не дуже часто.
 - Ніколи.
14. Я можу отримувати задоволення від книжки, радіо- чи телепередачі:
- Часто.
 - Іноколи.
 - Не часто.
 - Дуже рідко.

Для оцінки когнітивних порушень хворі були протестовані за допомогою шкали оцінки психічного статусу (Mini-mental State Examination, MMSE), що представляє собою короткий опитувальник з 30 пунктів [139], відповіді на які дозволяють проаналізувати когнітивний стан пацієнта, провести оцінювання його орієнтації, сприйняття, уваги, рахунку, пам'яті, мови, виконання операцій з трьох дій, читання, письма та копіювання.

Під час неврологічного дослідження орієнтації оцінювалися питання за правильну відповідь на кожне пацієнт отримував по 1 балу, максимально ця частина тесту дає 10 балів. Питання виглядали наступним чином:

- Яке сьогодні число?
- Який зараз місяць?
- Який зараз рік?
- Який сьогодні день тижня?
- Яка зараз пора року?
- В якому місті ми з Вами знаходимося?
- В якій області ми знаходимося?
- Назвіть заклад, в якому Ви зараз знаходитесь?
- На якому поверсі ми знаходимося?
- В якій країні ми знаходимося?

Для неврологічного дослідження сприйняття пацієнта, йому говорять приблизно наступне: “Послухайте мене уважно, зараз ми будемо досліджувати Вашу увагу. Я назову три слова, а ваше завдання – запам'ятати ці слова. Я попрошу Вас повторити ці слова через деякий час. Коли я Вас попрошу – скажіть слова “м'яч”, “прапор”, “двері” повільно та чітко. ” Потім пацієнта необхідно попросити повторити ці слова. Необхідно повторювати тест до тих пір, поки пацієнт правильно не вимовить усі три слова (проте не більше 5 спроб). Фіксувати та оцінювати необхідно лише результат першої спроби. За кожну правильну відповідь пацієнту можна ставити по 1 балу, максимально 3 бали за усі вірні три слова.

Що стосується оцінки уваги та рахунку, пацієнта просять послідовно

від 100 віднімати 7. Після п'яти віднімань пацієнта потрібно зупинити. Правильно – 93, 86, 79, 72, 65. За кожен правильну відповідь пацієнту нараховується 1 бал. За правильність відповідей на увесь тест – максимум 5 балів.

Дослідження пам'яті заключається в правильному повторенні тих трьох слів, що обстежувач задавав раніше, в пункті обстеження сприйняття, тобто “м'яч”, “прапор”, “двері”. При оцінці відповідей, аналогічно за кожне слово пацієнт одержує по 1 балу, максимально при дослідженні пам'яті також можна отримати 3 бали.

Для оцінки функції мовлення пацієнту:

- Показують годинник та питають: “Що це? ”
- Показують пацієнту ручку та питають: “Що це? ”
- Просять пацієнта повторити речення “Не якщо, та, або ні ”.

При оцінці кожної відповіді пацієнт може отримати по одному балу. Максимум за оцінку функції мовлення – три бали.

Наступним оцінюється виконання операції з трьох дій: пацієнт повинен взяти листок паперу в праву руку, скласти його навпіл та покласти на ліве коліно. За виконання кожної дії пацієнт може отримати по одному балу. Загальна сума при правильному виконанні усіх дій становитиме 3 бали.

В подальшому оцінюється читання. Пацієнту показують листок паперу з надписом “Заплющіть очі”, потім пацієнта просять прочитати надпис та виконати написане. За правильне виконання, а саме, коли пацієнт заплющив очі, він отримує 1 бал.

Далі оцінюється написання. Пацієнта просять на чистому листку паперу написати речення, в якому має бути іменник та дієслово. Речення має бути осмисленим. За написання речення пацієнт отримує 1 бал.

Останнім, що оцінюють є копіювання. Пацієнту показують малюнок на якому зображені два п'ятикутники, що перетинаються. Просимо пацієнта точно перемалювати цей малюнок. При правильному виконанні, пацієнт зображує аналогічну картинку та отримує 1 бал за успішне виконання.

Для повної оцінки тесту підраховують загальну кількість балів, що отримав пацієнт за кожну відповідь, максимальна кількість балів, які може отримати пацієнт становить 30 балів.

У залежності від кількості правильних відповідей і правильно виконаних вправ оцінюється психічний статус пацієнта.

Когнітивна дисфункція рахувалася при $MMSE \leq 25$.

2.3. Статистична обробка результатів

Для кількісних показників первинна статистична обробка включала в себе розрахунок середнього арифметичного ($\bar{x}$), похибки середньоарифметичного значення (S_x), середньоквадратичного відхилення (σ).

Для бінарних змінних або шкали найменувань виконувався розрахунок середнього відсотка (p) за наступною формулою:

$$p = \frac{n}{N} 100 (\%),$$

де n – кількість об'єктів, що мають необхідну ознаку;

N – загальне число об'єктів (загальне число вибірки).

Похибка середнього відсотка (S_p) розраховувалася за наступною формулою:

$$S_p = \sqrt{\frac{p(100-p)}{N}} (\%).$$

Для всіх вибірок оцінювалася відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова та χ^2 -Пірсона.

Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом, оцінювалися за параметричним критерієм Стюдента (t):

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}},$$

де $\bar{x}_1$ та $\bar{x}_2$ – середні значення змінних шкали відношень або відсотка вибірок, що порівнюються;

S_1 та S_2 – відповідно показники відхилень одиничних значень від відповідних їм середніх величин (відсотків).

Також використовувався параметричний критерій Фішера (F):

$$F = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2},$$

де σ – середньоквадратичні відхилення вибірок, що порівнюються.

Достовірність відмінностей оцінювалася за рівнем значущості p .

Перед виявленням зв'язку між змінними використовували методи графічного аналізу (побудова Скетерплотів і вибір виду взаємозв'язку).

Взаємозв'язок між кількісними змінними визначався за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона.

Для рангових змінних взаємозв'язок визначався з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховувався за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 -Пірсона.

З використанням таблиць спряженості визначалися оцінки відносного ризику та відношення шансів з допоміжним розрахунком довірчих інтервалів.

Для лінійного однофакторного регресійного аналізу використовувалася модель наступного вигляду:

$$y = a + bx,$$

де a та b – параметри моделі; значення показника;
 x – значення фактора.

Моделі лінійної множинної регресії мали наступний вигляд:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_mx_m,$$

де $a_0, a_i, \dots, a_m$ – параметри (коефіцієнти) моделі для всіх m -факторів, що аналізуються.

Значення a_0 – “фонове” значення функції, тобто таке, яке має функція при нульових значеннях аргументів. Визначення коефіцієнтів супроводжувалося розрахунком їхніх похибок $S(a_i)$ і вірогідностей $t(a_i)$. Знак при коефіцієнті вказує на спрямованість впливу. Значення коефіцієнтів залежали від розмірностей і діапазонів змін відповідних змінних (аргументів), тому їх порівняльне співставлення не мало сенсу. Для виконання цього аналізу рівняння перераховувалося в стандартних змінних і представлялося до запису в так званих “бета-коефіцієнтах”:

$$y = \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_mx_m.$$

Коефіцієнти цього рівняння вже дозволяють проводити співставлення між собою різних факторів за ступенем їхнього впливу на кінцеву (остаточну) функцію. Зокрема, чим більше значення бета-коефіцієнта, тим більша залежність функції від відповідного фактора та навпаки.

Крім того, бета-коефіцієнти дозволяють оцінити відносний “внесок” факторів (d_i) у мінливість функції. Зокрема, мінливість, пов’язану з i -им фактором, можна вважати рівною частці квадрата відповідного бета-коефіцієнта від загальної суми всіх квадратів бета-коефіцієнтів.

Регресійні моделі також були використані для розрахунку “критичних значень” аргументів (або “порогів”), тобто таких значень, при яких функція стає рівною якомусь наперед заданому значенню.

Для оцінки зв’язку між набором незалежних змінних і німими інфарктами головного мозку було виконано нелінійне оцінювання за допомогою покрокової логіт регресії. З розглянутих моделей, в яких аналізувалися різні фактори для кожної групи, були вибрані моделі з найбільшим ступенем достовірності. Розраховані достовірні показники для кожної моделі неодноразово демонстрували достовірність у межах інших моделей з більш низьким рівнем достовірності.

Як допоміжні математичні методи на окремих етапах дослідження використовувалися дискримінантний аналіз, кластерний і факторний аналізи.

Факторний аналіз застосовувався для виявлення головних компонент (факторів), тобто віртуальних змінних, тобто встановлення внеску (зв’язку) реальних змінних на віртуальні фактори. Кластерний аналіз використовувався для графічного представлення зв’язків у багатовимірному просторі досліджуваних показників або індивідуумів (об’єктів дослідження). За результатами дискримінантного аналізу встановлювали інформативність (значущість) факторів, що обумовлюють результуючий ефект. У рамках дискримінантного аналізу обчислювали класифікаційну функцію та показники чутливості і специфічності, розраховували ймовірний прогноз.

Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків застосовувався пакет Excel (Microsoft Office 2010, США).

Основна частина математичної обробки виконувалася на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., Oklahoma, США).

РОЗДІЛ 3

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, КЛІНІЧНІ Й ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПРЕДИКТОРИ НІМИХ МОЗКОВИХ ІНФАРКТІВ У ХВОРИХ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ

У наш час, коли з'явилися високочутливі техніки візуалізації головного мозку, такі як комп'ютерна томографія чи магніто-резонансна томографія, існує й велика кількість повідомлень про потенційно патологічні знахідки (безсимптомні вогнища в головному мозку різних розмірів і локалізації) [140]. Хоча вони виявляються всюди, їхня розповсюдженість різна, а клінічне значення недостатньо вивчене [6]. Розвиток концепції німих інфарктів мозку пов'язаний з тим, що ці знахідки також можуть мати ішемічне походження та бути запідозрені як при неврологічному дослідженні, так і виявлені за допомогою методів нейровізуалізації у хворих без анамнезу інсульту чи транзиторної ішемічної атаки [141]. Сильний взаємозв'язок цих знахідок з віком та іншими факторами ризику інсульту підтверджує, що вони самі собою можуть бути факторами ризику, маніфестацією клінічно важливого цереброваскулярного захворювання та мати визначені нейропатологічні наслідки. Якими б невеликими та німими не були інфаркти речовини мозку, проте великі дослідження відмічають наявність різного ступеня вираженості неврологічного дефіциту та когнітивних порушень у даній категорії хворих, хоча їх буває достатньо важко виявити в рутинних умовах [6, 91]. Наслідки НІМ включають у себе порушення рухливості, фізичної активності, депресію, когнітивні порушення, деменцію та клінічний інсульт. У популяційних дослідженнях НІМ збільшують ризик клінічного інсульту в 2-4 рази. Так, С. Bernick і співавт. у Cardiovascular Health Study за участю 3324 хворих з періодом спостереження 4 роки продемонстрували, що в групі НІМ виникнення симптомного інсульту становило 18,7 на 1000 осіб на рік, у порівнянні з 9,5 на 1000 – у групі без НІМ [92]. За результатами Rotterdam

Scan Study НІМ були незалежним предиктором інсульту та збільшували його ризик більше ніж у 3 рази [79]. Даний ризик, здається, не залежить від інших судинних факторів і факторів ризику інсульту та демонструє те, що німі інфаркти можуть слугувати маркером схильності до інсульту, який не можна на даний момент визначити існуючими методами обстеження [79, 92]. Зв'язок фібриляції передсердь з НІМ досі невизначений та описаний в обмеженій кількості досліджень [7, 117]. За даними популяційних досліджень важко точно сказати, чи є ФП незалежним предиктором НІМ та чи є НІМ ускладненням ФП. Проте всі дослідження продемонстрували, що в пацієнтів з ФП, у порівнянні з хворими з синусовим ритмом, пошкодження головного мозку виявляються достовірно частіше, а НІМ не є просто безсимптомними знахідками. Фібриляція передсердь опосередковано, через мікроемболізацію та/або гіперперфузію мозку може призводити до пошкоджень головного мозку, що потребує подальшого вивчення. У проведених дослідженнях при визначенні прогнозу враховували виявлені німі вогнища, починаючи з найменшого розміру ≥ 3 мм (більшість), і не диференціювали їх з великими інфарктами. Орієнтація на кардіоемболічне походження НІМ є важливим етапом обстеження пацієнта, оскільки сучасні антикоагулянтна та “upstream” терапії дають можливість ефективно попереджати майбутні повторні інсульти при їхньому кардіоемболічному походженні.

Завданням даної частини дослідження було спробувати диференціювати німі інфаркти головного мозку з потенційно кардіоемболічним механізмом походження від обумовлених хворобою невеликих артерій, виявити клінічні й ехокардіографічні предиктори цих груп НІМ.

У дослідження увійшли 123 послідовних хворих з неклапанною фібриляцією передсердь без інсульту в анамнезі. Обстежені пацієнти мали середній вік $60,5 \pm 9,4$ роки, середній анамнез фібриляції передсердь становив $3,6 \pm 4,5$ роки, а середня тривалість епізоду ФП – $7,0 \pm 14,4$ місяці. Середній бал

за шкалою CHA₂DS₂-VASc у обстежених хворих складав $2,1 \pm 1,3$ бали, середній бал по шкалі симптомності аритмії EHRA становив $2,5 \pm 0,8$ бали, а функціональний клас (ФК) по NYHA – $1,9 \pm 0,7$. Систоличний артеріальний тиск в середньому становив $132,7 \pm 17,8$ мм рт. ст., а діастолічний – $83,9 \pm 12,7$ мм рт. ст. Індекс маси тіла складав $30,6 \pm 5,5$ кг/м². Що ж стосується лабораторних показників, отриманих на момент госпіталізації до стаціонару, то середній рівень МНВ становив $1,5 \pm 0,5$, середній рівень глюкози – $6,0 \pm 1,5$ ммоль/л, середній рівень холестеролу – $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, а середній кліренс креатиніну був $88,6 \pm 29,3$ мл/хв. Стосовно ехокардіографічних показників, середня фракція викиду лівого шлуночка становила $55,2 \pm 10,3$ %, середній індекс маси міокарду лівого шлуночка – $107,4 \pm 26,6$ г/м², середній індекс кінцево - діастолічного об'єму – $51,6 \pm 15,5$ мл/м², індекс лівого передсердя – $39,0 \pm 9,0$ мл/м², а його діаметр – $4,7 \pm 0,6$ см. Рання діастолічна хвиля тканинного доплера в імпульсно-хвильовому режимі на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана становила в середньому $12,0 \pm 3,5$, систолічна швидкість на латеральному сегменті кільця мітрального клапана – $7,4 \pm 1,8$ см/с, співвідношення ранньої швидкості наповнення лівого шлуночка та ранньої діастолічної хвилі на латеральному та медіальному сегменті кільця мітрального клапана було в середньому $9,2 \pm 4,9$, систолічна хвиля тканинного доплера в імпульсно - хвильовому режимі на вільному сегменті кільця тристулкового клапана дорівнювала в середньому $11,6 \pm 2,1$, а середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя, по даним черезстравохідної ехокардіографії, складала $35,2 \pm 16,3$ см/с. Систоличний тиск у легеневій артерії в середньому становив $33,3 \pm 14,4$ мм рт.ст.. Основні демографічні, клінічні, лабораторні й інструментальні характеристики пацієнтів у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення підсумовані в розділі 2 (див. табл. 2.1).

Відсоткові показники основних демографічних, клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик хворих підсумовані в табл. 3.1.

**Основні демографічні, клінічні, лабораторні й інструментальні
характеристики пацієнтів з фібриляцією передсердь у вигляді
відсоткового значення, n=123**

Показники	%	Кількість, n	Показники	%	Кількість, n
Вік ≥ 65 років	35	43	МНВ 2-3	13,8	17
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	61,8	76	ФВ <45 %	19,5	24
Чоловіки	70,7	87	Em <10	34,2	42
Жінки	29,3	36	Sm <7 см/с	48,4	59
Супутнє ТП	22,0	27	ЛП інд >45 мл/м ²	18,7	23
Вперше виявлена ФП	28,1	34	СШВЛП <30 см/с	44,7	51
Пароксизмальна ФП	15,5	19	Тромб у ВЛП	7	8
Персистуюча ФП	84,5	104	Тромб у ЛШ	2,5	3
КлКр <90 мл/хв	56,6	64	ФСК 4+	10,5	12
Артеріальна гіпертензія	80,5	99	Атероми в дузі аорти (АДА) >5 мм	27,8	32
Постінфарктний кардіосклероз	8,9	11	Акінез/гіпокінез стінок ЛШ	31,2	38
Діабет	24,4	30	Варфарин, міс. >6	13,8	17
ІМТ >30 кг/м ²	47,3	52			

КТ без контрастування була проведена всім хворим даного дослідження до виконання кардіоверсії. Згідно з сучасними уявленнями, під НІМ розумілася візуалізація ≥ 3 мм або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що відносилася б до ділянки ураження [141].

Німі мозкові інфаркти були виявлені в 34,2 % (n=42) випадків. Серед пацієнтів з НІМ ураження в 69 % (n=29) випадків спостерігалися в одній гемісфері, 31 % (n=13) – у двох. Однобічні НІМ частіше були правобічними (45,2 %; n=19) та рідше виявлялися в лівій гемісфері (23,8 %; n=10). 45,2 % (n=19) хворих мали одне вогнище, 54,8 % (n=23) – два та більше вогнищ.

Для виявлення факторів, які б достовірно асоціювалися з німими мозковими інфарктами, знайдені вогнища були розподілені на групи. Була виділена група великих, не лакунарних НІМ ≥ 15 мм, які спостерігалися у 8,1 % (n=10) хворих. Потім згідно з локалізацією ми розділили всі НІМ на поверхневі (10,6 %; n=13) (які включали в себе німі інфаркти з кортикально-субкортикальною локалізацією) та базальні (23,6 %; n=29) (включаючи променевий вінець, стріатопалідум та/або внутрішню та зовнішню капсули, мозочок, таламус і міст).

Основні характеристики хворих з різними типами НІМ наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Основні характеристики хворих з німим мозковим інфарктом ≥ 15 мм, поверхневими та базальними німими мозковими інфарктами

Показники	Середнє НІМ ≥ 15 мм $\pm$ СВ, n=10	Середнє поверхневі НІМ $\pm$ СВ, n=13	Середнє базальні НІМ $\pm$ СВ, n=29
Діаметр вогнища, мм	27,5 $\pm$ 10,6	20,3 $\pm$ 13,6	6,7 $\pm$ 3,8
МНВ	1,5 $\pm$ 0,7	1,61 $\pm$ 0,74	1,4 $\pm$ 0,3
СНА ₂ DS ₂ -VASc	2,6 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 1,3	2,7 $\pm$ 1,4
Тривалість епізоду, міс.	12,5 $\pm$ 20,9	4,1 $\pm$ 7,2	5,6 $\pm$ 13,1
Анамнез аритмії	3,4 $\pm$ 2,8	2,4 $\pm$ 2,0	4,7 $\pm$ 5,2
Вік, років	64,1 $\pm$ 7,9	61,3 $\pm$ 8,6	66,2 $\pm$ 7,1
КДО інд, мл/м ²	46,0 $\pm$ 4,4	52,1 $\pm$ 17,5	47,5 $\pm$ 12,2

Показники	Середнє НІМ ≥ 15 мм $\pm$ СВ, n=10	Середнє поверхневі НІМ $\pm$ СВ, n=13	Середнє базальні НІМ $\pm$ СВ, n=29
КСО інд, мл/м ²	21,0 $\pm$ 5,2	23,7 $\pm$ 9,7	21,6 $\pm$ 8,1
ФВ, %	54,6 $\pm$ 8,4	55,0 $\pm$ 8,4	55,2 $\pm$ 9,0
Em	12,5 $\pm$ 4,2	11,6 $\pm$ 3,9	11,4 $\pm$ 2,8
Sm	6,6 $\pm$ 1,8	7,2 $\pm$ 1,8	7,5 $\pm$ 1,7
E/Em	9,6 $\pm$ 1,4	10,2 $\pm$ 3,7	9,8 $\pm$ 4,6
ЛП інд, мл/м ²	38,5 $\pm$ 5,7	39,1 $\pm$ 9,2	38,6 $\pm$ 7,3
ЛПД, см	4,8 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,6	4,7 $\pm$ 0,5
ІММ ЛШ, г/м ²	102,8 $\pm$ 21,0	113,8 $\pm$ 31,2	107,5 $\pm$ 28,0
СШВЛП, см/с	26,2 $\pm$ 5,2	27,4 $\pm$ 6,4	31,3 $\pm$ 13,3
Глюкоза, ммоль/л	6,6 $\pm$ 2,4	6,7 $\pm$ 2,1	6,0 $\pm$ 1,5
Холестерол, ммоль/л	4,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 1,2
САТ, мм рт. ст.	133,8 $\pm$ 30,8	137,7 $\pm$ 19,2	135,0 $\pm$ 20,6
ДАТ, мм рт. ст.	85,0 $\pm$ 18,3	83,6 $\pm$ 10,5	86,2 $\pm$ 14,0
КІМ, мм	0,11 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,02
Кл/Кр, мл/хв.	77,0 $\pm$ 10,2	90,3 $\pm$ 36,6	72,5 $\pm$ 24,0
ІМТ >30 кг/м ²	28,6 $\pm$ 3,2	30,1 $\pm$ 4,8	30,8 $\pm$ 7,3

Ми не виявили достовірних відмінностей між групами у віці, сумі балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, тривалості епізоду й анамнезі аритмії, а також в ехокардіографічних показниках і таких біохімічних показниках, як МНВ, рівні холестеролу, кліренсу креатиніну та глюкози натще.

Єдиною відмінністю виявився діаметр вогнища ураження, який був достовірно більшим у групах НІМ ≥ 15 мм і поверхневих НІМ, у порівнянні з базальними ($p < 0,001$).

Після проведеного аналізу було отримано достовірний взаємозв'язок між поверхневими НІМ та НІМ ≥ 15 мм, які, на відміну від групи базальних

інфарктів, достовірно корелювали між собою. Акцент на отриманому взаємозв'язку між групами поверхневих НІМ та НІМ ≥ 15 мм здається важливим (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Кореляційний взаємозв'язок між різними групами німого мозкового інфаркту

Групи	НІМ ≥ 15 мм	Пірсон χ^2	р-значення
Поверхневі НІМ, ряд %	53,9	40,5	<0,0001
Базальні НІМ, ряд %	10,3	0,25	0,6

Важливим також здається той факт, що, незважаючи на відсутність гострої симптоматики при більш детальному неврологічному обстеженні, хворі з поверхневими НІМ та НІМ ≥ 15 мм часто мали неврологічний дефіцит різноманітного (звичайно незначного) ступеня вираженості, симптоми якого відносилися б до вогнища ураження.

У табл. 3.4 представлено відсоткове значення основних показників для хворих різних груп НІМ.

Таблиця 3.4

Відсоткове представлення деяких показників у хворих різних груп німого мозкового інфаркту

Показники	НІМ ≥ 15 мм, n=10		Поверхневі, n=13		Базальні, n=29	
	%	n	%	n	%	n
Вік ≥ 65 років	40	4	30,8	4	58,6	17
Жінки	50,0	5	30,8	4	41,4	12
Діабет	10,0	1	30,8	4	24,1	7
Артеріальна гіпертензія	90,0	9	100	13	82,8	24

Показники	НІМ ≥ 15 мм, n=10		Поверхневі, n=13		Базальні, n=29	
	%	n	%	n	%	n
Перший епізод	10	1	23,1	3	17,9	5
Тромб у ВЛП	0	0	0	0	3,9	1
ФСК 4+	12,5	1	10	1	19,2	5
СШВЛП < 30 см/с	88,9	8	81,8	9	42,3	11
Тромб у ЛШ	10,0	1	7,7	1	3,5	1
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	90,0	9	84,6	11	79,3	23
ФВ < 45 %	20	2	15,4	2	17,2	5
Sm < 7 см/с	80,0	8	53,9	7	44,8	13
АДА > 5 мм	55,6	5	45,5	5	42,3	11
КлКр < 90 мл/хв	80,0	8	63,6	7	85,7	24
Акінез/гіпокінез стінок ЛШ	60,0	6	53,9	7	27,6	8

Як видно з отриманих даних, хоча у хворих з НІМ ≥ 15 мм і поверхневими НІМ були відсутні тромби у ВЛП, виміри, пов'язані з емболічною причиною ураження мозку (СШВЛП < 30 см/с, тромб у ЛШ, Sm < 7 см/с, акінез/гіпокінез стінок ЛШ), частіше виявлялися в групах з НІМ ≥ 15 мм і поверхневими НІМ, що в подальшому було використано для оцінки предикторів.

На основі отриманих результатів основних характеристик було проведено уніваріантний аналіз і розраховані основні предиктори для всіх груп НІМ. Так, основними предикторами для НІМ ≥ 15 мм були СШВЛП < 30 см/с, Sm < 7 см/с, акінез/гіпокінез стінок ЛШ, кліренс креатиніну < 90 мл/хв, атерому в дузі аорти > 5 мм і високий бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . Основними предикторами для поверхневих НІМ були СШВЛП < 30 см/с, глікемія натще ≥ 7 ммоль/л. Зниження кліренсу креатиніну, акінез/гіпокінез стінок ЛШ, атерому в дузі аорти > 5 мм, високий бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 не асоціювалися з

групою поверхневих НІМ навіть при уніваріантному аналізі. Вік також не був предиктором ні для НІМ ≥ 15 мм, ні для поверхневих НІМ. Водночас вік ≥ 65 років, зниження кліренсу креатиніну, атероми в дузі аорти >5 мм асоціювалися з базальними НІМ, що сумарно вказує на їхню неемболічну причину. Всі ці показники наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Відношення шансів і 95 % довірчий інтервал для факторів, асоційованих з кожною з груп німих інфарктів головного мозку, виявлених за допомогою комп'ютерної томографії

Показники	НІМ ≥ 15 мм		Поверхневі НІМ		Базальні НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.
Вік ≥ 65 років	1,3 (-0,03-2,6)	0,7	0,8 (-0,4-2)	0,7	3,7 (2,9-4,5)	0,002
СШВЛП <30 см/с	1,5 (9,4-13,6)	0,006	6,5 (5,0-8,1)	0,009	0,9 (0,02-1,7)	0,8
КлКр <90 мл/хв.	3,5 (1,9-5,1)	0,01	1,4 (0,1-2,7)	0,6	6,8 (5,6-7,9)	0,0003
Глюкоза ≥ 7 ммоль/л	2,4 (0,8-4,0)	0,3	4,9 (3,6-6,1)	0,02	0,2 (-1,8-0,02)	0,1
АДА >5 мм	3,7 (2,3-5,0)	0,05	2,4 (1,2-3,6)	0,2	2,4 (1,5-3,2)	0,06
Sm <7 см/с	4,8 (3,2-6,4)	0,03	1,3 (0,1-2,4)	0,7	0,8 (0,01-1,6)	0,6
ФВ <45 %	1,0 (-0,5-2,6)	0,9	0,7 (-0,8-2,3)	0,7	0,8 (-0,2-1,8)	0,7
CHA ₂ DS ₂ - VASc ≥ 2	6,2 (4,1-8,2)	0,04	3,8 (2,3-5,4)	0,07	3,0 (2,0-3,9)	0,03

Показники	НІМ ≥ 15 мм		Поверхневі НІМ		Базальні НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.
Акінез/гіпокі нез стінок ЛШ	3,8 (2,5-5,0)	0,04	2,9 (1,8-4,1)	0,2	0,8 (-0,1-1,7)	0,6

У подальшому ми більш детально проаналізували зв'язок віку з іншими факторами ризику серцево-судинних хвороб і виявили, що вік був достовірно пов'язаний з атеромами в дузі аорти, кліренсом креатиніну, систолічним артеріальним тиском і товщиною комплексу інтима-медіа ($p=0,0001$), тобто тими показниками, які також пов'язують з лакунарними неемболічними інфарктами [79].

Далі був виконаний покроковий логістичний мультиваріантний регресійний аналіз для побудування математичної моделі, що включала б клінічні й ехокардіографічні параметри для оцінки незалежних предикторів, які б асоціювалися з різними групами НІМ. Метою було створення збалансованої моделі, яка б включала фактори з потенційно різним механізмом дії. Дана модель представлена в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Модель логістичної мультиваріантної регресії для різних груп німих
інфарктів головного мозку**

Показники	НІМ ≥ 15 мм		Поверхневі НІМ		Базальні НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.	ВШ (95 % ДІ)	р-знач.
CHA ₂ DS ₂ - VASc, бал	1,5 (0,9-2,5)	0,1	1,68 (1,1-2,7)	0,03	1,1 (0,8-1,6)	0,57
Вік ≥ 65 років	0,3 (0,1-1,6)	0,16	0,36 (0,1-1,7)	0,19	1,5 (0,5-4,6)	0,51

Показники	НІМ ≥ 15 мм		Поверхневі НІМ		Базальні НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	p-знач.	ВШ (95 % ДІ)	p-знач.	ВШ (95 % ДІ)	p-знач.
ФВ ЛШ <45 %	0,5 (0,1-2,4)	0,38	0,48 (0,1-2,1)	0,33	0,7 (0,2-2,6)	0,55
ЛП інд ≥ 45 мл/м ²	0,3 (0,04-1,6)	0,14	0,4 (0,1-1,85)	0,24	1,1 (0,3-3,5)	0,94
СШВЛП <30 см/с	5,1 (1,2-22)	0,03	5,2 (1,35-20)	0,02	0,57 (0,2-1,7)	0,31
АДА >5 мм	1,6 (0,4-7)	0,53	1,1 (0,3-4,4)	0,92	1,4 (0,5-4,2)	0,56
КлКр <90 мл/хв	4 (0,73-21,8)	0,11	1,4 (0,3-5,7)	0,66	3,6 (1,0-12,8)	0,04

У результаті виявлено, що шкала CHA₂DS₂-VASc була незалежним предиктором поверхневих НІМ (p=0,03), а низька СШВЛП <30 см/с незалежно пов'язана як з НІМ ≥ 15 мм (p=0,03), так і з поверхневими НІМ (p=0,02). Низька СШВЛП широко використовується в якості незалежного предиктора інсульту [142]. Дослідники SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) III розглядають СШВЛП ≤ 20 см/с в якості фактора ризику тромбоемболій [143]. Наше дослідження підкреслює ці результати, демонструючи, що навіть менш виражена дисфункція ВЛП зі швидкістю <30 см/с може розглядатися в якості незалежного фактора ризику великих і поверхневих уражень головного мозку. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень S.K. Thambidorai та співавт., Т. Kleemann та співавт., в яких ЧСЕХО дозволила значно збільшити додаткову цінність прогнозування тромбоемболічних ускладнень у порівнянні з одними лише клінічними показниками [144, 145].

У випадку з базальними НІМ кліренс креатиніну виявився єдиним незалежним предиктором (p=0,04). Цей взаємозв'язок і те, що група

базальних НІМ не була асоційована з низькою СШВЛП, систолічною дисфункцією ЛШ та порушенням сегментарної скоротливості ЛШ можуть підтверджувати, що невеликі базальні інфаркти у хворих з фібриляцією передсердь обумовлені стенозом або оклюзією невеликих артерій, або гемодинамічною нестабільністю, оскільки артерії в цій області мозку мають найнижчий перфузійний тиск та обмежене колатеральне кровозабезпечення [146]. Показано достовірний взаємозв'язок між розповсюдженістю НІМ у популяції та рівнем креатиніну (ВШ 1,5; ДІ 1,0-2,4) [4]. Проте, незважаючи на достовірність взаємозв'язку між хронічною хворобою нирок та НІМ, пацієнти з низьким кліренсом креатиніну часто страждають від багатьох супутніх захворювань, для яких також характерна асоціація з НІМ. Саме тому питання про те, що врешті решт призводить до НІМ – захворювання нирок або ступінь навантаження супутніми захворюваннями, залишається відкритим. Крім того, в нашому дослідженні за даними уніваріантного аналізу група базальних НІМ асоціювалася з віком ≥ 65 років, ВШ 3,6 (2,8-4,4) ($p=0,004$), практично єдиним доведеним демографічним предиктором НІМ за даними огляду J.P. Fanning та співавт. [147].

Для того, щоб виявити, чи можуть ехокардіографічні предиктори в загальній групі НІМ бути незалежними від клінічних, ми побудували модель множинної регресії, яка б включала в себе основні три параметри, що мали найбільшу значущість в окремих групах НІМ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Модель множинної мультиваріантної регресії предикторів загальної групи німих мозкових інфарктів

Предиктори	НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	р-значення
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,7 (1,1-2,5)	0,009
СШВЛП <30 см/с	0,8 (0,3-2,4)	0,6
КлКр <90 мл/хв	3,2 (1,1-8,9)	0,03

Як видно з отриманих даних, незалежними предикторами загальної групи НІМ у пацієнтів з ФП були сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і зниження кліренсу креатиніну <90 мл/хв. Знижена середня швидкість вигнання з ВЛП <30 см/с залежала від вказаних предикторів. Це може пояснюватися тим, що більшість НІМ мали некардіоеMBOLічну природу в загальній групі НІМ і тісно асоціювалися з відомими факторами ризику, які входять до шкали CHA₂DS₂-VASc.

У подальшому для відповіді на запитання, чи може бути ФП незалежним предиктором НІМ, був проведений такий самий аналіз для загальної групи пацієнтів, яку складали 123 хворих з неклапанною ФП та 33 – з СР. Група осіб із СР була достовірно співставна з групою ФП за основними базовими показниками (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Порівняння основних показників у пацієнтів з синусовим ритмом (n=33)
і фібриляцією передсердь (n=123)**

Показники	Пацієнти з СР, n=33	Пацієнти з ФП, n=123	p-знач.
Середній вік, роки	62,1±11,8	60,7±9,4	0,5
CHA ₂ DS ₂ -VASc, бал	2,5±1,3	2,1±1,2	0,1
ФВ ≤45 %	3,1 % (n=1)	8,1 % (n=10)	0,3
САТ ≥160 мм рт. ст	27,3 % (n=9)	12,9 % (n=16)	0,05
АГ	90,9 % (n=30)	81,5 % (n=100)	0,2
Діабет	15,2 % (n=5)	24,2 % (n=30)	0,3
КлКр <90 мл/хв	60,6 % (n=20)	57 % (n=65)	0,7

У загальній групі німі інфаркти головного мозку були виявлені в 31,4 % (n=49) випадків: серед хворих без ФП – у 21,2 % (n=7), з ФП – у 34,2 % (n=42) (p=0,15). Група НІМ ≥15 мм (8,1 %; n=10) (середній діаметр (27,5±10,6) мм) відмічалася лише у пацієнтів з ФП. Поверхневі НІМ були

виявлені у 10,6 % хворих з ФП (n=13), 9,0 % (n=3) – з СР (p=0,8), водночас група поверхневих НІМ у пацієнтів з ФП достовірно (p=0,01) відрізнялася більшим розміром вогнища. Базальні НІМ також однаково часто зустрічалися в групах з та без ФП (у 23,6 % (n=29) і 24,0 % (n=8) відповідно; p=0,9).

Відносно ураження гемісфер і кількості вогнищ у загальній групі хворих НІМ можна вказати, що 70,8 % вогнищ виявлялися в одній гемісфері. З усіх НІМ однобічні частіше виявлялися праворуч (45,8 %; n=22), рідше – ліворуч (25 %; n=12), 29,2 % пацієнтів мали ураження в обох гемісферах. До того ж, цей розподіл не відрізнявся в групах з ФП і СР. Також у загальній групі хворих у 14,0 % (n=22) випадків НІМ були виявлені у вигляді 1 вогнища, в 16,6 % (n=26) – ≥ 2 вогнищ.

Основні порівняльні характеристики при різних типах НІМ у хворих з ФП і СР наведені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Частота виявлення деяких показників у різних групах німого мозкового інфаркту серед хворих з фібриляцією передсердь і синусовим ритмом

Показники	Базальні з ФП		Базальні з СР		р - знач.	Поверхневі з ФП		Поверхневі з СР		р-знач.	НІМ ≥ 15 мм*	
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%
Вік ≥ 65 років	17	60,7	3	42,9	0,4	4	30,8	1	33,3	0,9	5	40
Стать (жіноча)	12	42,9	4	57,1	0,5	4	30,8	3	100	0,03	5	50
Діабет	7	25	0	0	0,14	4	30,8	0	0	0,2	1	10
САТ ≥ 160 мм рт. ст.	5	17,9	4	57,1	0,03	3	23,1	1	33,3	0,7	2	20

Показники	Базальні з ФП		Базальні з СР		p - знач.	Поверхн еві з ФП		Поверхн еві з СР		p- знач.	НІМ ≥ 15 мм*	
	п	%	п	%		п	%	п	%		п	%
СНА ₂ DS ₂ VAS с ≥ 2	23	82,1	6	85,7	0,8	11	84,6	3	100	0,5	9	90
КлКр <90 мл/хв.	23	85,2	2	28,6	0,002	7	63,6	0	0	0,06	10	100
ФВ ЛШ <45 %	1	3,6	0	0	0,5	1	7,7	0	0	0,5	1	10

Примітка. * – тільки для хворих з фібриляцією передсердь.

Відносно базальних НІМ ми не виявили достовірних відмінностей між групами в таких показниках, як вік ≥ 65 років, СНА₂DS₂-VASc ≥ 2 , стать, діабет, ФВ ЛШ <45 %. Водночас у пацієнтів з базальними НІМ без історії ФП достовірно частіше спостерігався офісний САТ ≥ 160 мм рт. ст. (p=0,03), а у хворих з ФП і базальними НІМ достовірно частіше виявлявся знижений КлКр <90 мл/хв (p=0,002). У порівнянні тих самих показників у групі поверхневих НІМ пацієнти без ФП достовірно відрізнялися лише тим, що всі були жінками (p=0,03).

У групі хворих з ФП були виділені дві відмінності. Діаметр вогнища ураження був достовірно більшим у групах НІМ ≥ 15 мм і поверхневих НІМ, у порівнянні з базальними (p<0,001). Наступною відмінністю було достовірно більш часте виявлення зниженої СШВЛП <30 см/с у групах НІМ ≥ 15 мм (88,9 %; n=8) і поверхневих НІМ (81,8 %; n=9), у порівнянні з базальними (42,3 %; n=11) (p=0,03 і p=0,04 відповідно).

Далі була побудована модель логістичної мультиваріантної регресії для

оцінки незалежних клінічних предикторів німих інфарктів головного мозку в загальній групі обстежуваних хворих (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Модель логістичної мультиваріантної регресії для оцінки незалежних клінічних предикторів німих інфарктів головного мозку в загальній групі обстежуваних хворих

Показники	ВШ (95 % ДІ)	р-значення
Стать (жіноча)	1,5 (0,6-3,5)	0,3
Вік ≥ 65 років	1,8 (0,7-4,4)	0,2
Діабет	0,7 (0,3-1,9)	0,5
ФП	4,5 (1,4-14,4)	0,01
CAT ≥ 160 мм рт. ст.	3,2 (1,0-9,9)	0,04
ФВ ЛШ < 45 %	0,3 (0,06-1,9)	0,2
КлКр < 90 мл/хв	1,8 (0,7-4,6)	0,2

Як видно з наведених даних, у межах отриманої моделі основними предикторами НІМ були офісний CAT ≥ 160 мм рт. ст. ($p=0,04$) та ФП ($p=0,01$).

У подальшому для з'ясування того, чи була ФП предиктором НІМ, незалежним від суми балів CHA₂DS₂-VASc і CAT ≥ 160 мм рт. ст., була побудована модель, яка включала тільки дані показники (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Модель логістичної мультиваріантної регресії загальної групи німого мозкового інфаркту в пацієнтів з фібриляцією передсердь і синусовим ритмом

Предиктори	НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	р-значення
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1,5 (1,1-1,9)	0,006

Предиктори	НІМ	
	ВШ (95 % ДІ)	p-значення
ФП	3,3 (1,2-9,2)	0,02
CAT $\geq$ 160 мм рт. ст.	3,2 (1,1-9,1)	0,03

Як видно з даної моделі, ФП достовірно була предиктором НІМ, незалежним від суми балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і CAT $\geq$ 160 мм рт. ст. (p=0,02).

Отримані нами результати підтверджуються багатьма дослідженнями. Так, артеріальна гіпертензія є фактором серцево-судинного ризику, для якого в різних дослідженнях доведений найбільш сильний зв'язок з ризиком НІМ. У 14 з 15 популяційних досліджень за участі більше 1000 пацієнтів гіпертензія була незалежним фактором ризику НІМ з максимальним ВШ 4,04 (2,41-6,77) [147]. При цьому в своїй роботі Т. Adachi та співавт. показали, що інтракраніальні ураження, обумовлені гіпертензією, універсальні як при НІМ, так і клінічно явному інсульті, асоціюються з гіперінтенсивністю білої речовини головного мозку та розширенням периваскулярних просторів, перш за все пов'язані з ліпогіалінозом невеликих пенетруючих артерій [148].

Стосовно НІМ у хворих з ФП у дослідженні Framingham Offspring Study (n=2040) також був продемонстрований взаємозв'язок між фібриляцією передсердь та НІМ (ВШ 2,16; 1,07-4,4) (p=0,033) [8]. Виявлення НІМ в цьому дослідженні також асоціювалося з артеріальною гіпертензією, проте, важливо відмітити, що в мультиваріантній моделі фібриляція передсердь, так само як і в результатах нашого дослідження, була незалежним предиктором виявлення НІМ.

Ще однією роботою, що демонструє асоціацію між ФП і НІМ, є МРТ дослідження F. Gaita та співавт., у якому було обстежено 270 осіб, з них 180 з пароксизмальною і персистуючою фібриляцією передсердь та 90

осіб із синусовим ритмом. Так, в цьому дослідженні показано, що в пацієнтів з ФП достовірно частіше виявлялися НІМ, у порівнянні з контрольною групою синусового ритму ($p < 0,01$) [103].

У своєму невеликому МРТ дослідженні 142 пацієнтів, з яких одна половина була з фібриляцією передсердь, а інша з синусовим ритмом, А. Kobayashi та співавт. також продемонстрували, що у хворих з ФП німі інфаркти головного мозку локалізовані у коркових/підкоркових структурах виявлялися достовірно частіше, в порівнянні з пацієнтами з СР. Крім того, в пацієнтів з ФП була більш вираженою гіперінтенсивність речовини мозку, в порівнянні з пацієнтами з СР [105].

В одному великому метааналізі 5317 хворих з включенням даних МРТ та МСКТ досліджень ФП була асоційованою з НІМ у пацієнтів без симптомного інсульту в анамнезі (2,62; 1,8-3,8) і цей взаємозв'язок не залежав від форми ФП (пароксизмальної чи персистуючої) [149].

Висновки до розділу 3

Німі мозкові інфаркти виявляються в 34,2 % хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження. Великі та поверхневі НІМ достовірно та незалежно асоційовані з низькою середньою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя < 30 см/с та іншими ехокардіографічними факторами ризику емболій, такими як систолічна швидкість на латеральному сегменті кільця мітрального клапана < 7 см/с, акінез/гіпокінез стінок ЛШ та, за відсутності гемодинамічно значущих атеросклеротичних уражень сонних артерій та/або великих артерій мозку, мають емболічне походження, адже пов'язані з факторами, що асоціюються з емболічними ускладненнями. Незалежним предиктором невеликих базальних НІМ є знижений кліренс креатиніну < 90 мл/хв. Збільшення суми балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc асоціюється з усіма німими мозковими інфарктами без гострої клінічної картини в анамнезі, що відображає вплив суми кожного окремого фактора ризику цієї шкали на ступінь навантаження захворюванням і його наслідки.

Фібриляція передсердь і систолічний артеріальний тиск ≥ 160 мм рт. ст. є предикторами виявлення НІМ, незалежними від віку, статі, діабету, знижених систолічної функції ЛШ $< 45\%$ і кліренсу креатиніну < 90 мл/хв. ФП є предиктором виявлення НІМ, незалежним від шкали CHA₂DS₂-VASc і систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм рт. ст. ЧСЕХО та методи нейровізуалізації головного мозку є корисними інструментами для додаткової оцінки ризику кардіоемболій у хворих з ФП.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии / О. С. Сычев, А. А. Бородай, С. В. Федькив, Э. С. Бородай, Т. В. Гетьман, А. Ю. Рыбак // Укр. кардіол. журнал. – 2014. – № 5. – С. 65–73. *(Здобувачем самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз результатів, здобувач брала участь у написанні статті)*
2. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation / O. Sychoy, A. Borodai, S. Fedkiv, E. Borodai, T. Getman, A. Rybak // Semin. Cardiovasc. Med. – 2014. – N 20. – P. 10–17. *(Здобувачем самостійно проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз результатів, здобувач брала участь у написанні статті)*
3. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немymi инфарктами головного мозга / А. А. Бородай, С. В. Федькив, Э. С. Бородай, Т. В. Гетьман, А. В. Рыбак // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – № 2. – С. 71–81. *(Здобувач самостійно виконувала обстеження пацієнтів, брала участь у статистичному аналізі результатів і написанні статті)*
4. Silent cerebral infarcts and its association with clinical and echocardiographic factors in patients with non valvular atrial fibrillation / A. Borodai, O. Sychoy, S. Fedkiv, A. Rybak, T. Getman, E. Borodai // Eur. Heart

J. – 2014. – N 35, Abstract Suppl. – P. 1112. *(Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів і статистичний аналіз результатів дослідження, сформулювала текст тез)*

5. Evaluation of thromboembolic markers, carotid plaque and intima media thickness in patients with atrial fibrillation (AF) paroxysm more than 48 hours duration / A. Borodai, O. Sychev, E. Romanova, E. Borodai // Аритмологія. – 2014. – № 2. – С. 62–63. *(Здобувач самостійно проводила фізикальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів дослідження, брала участь у формулюванні тези)*

6. Evaluation of spontaneous echo contrast, carotid stenosis and its association with previous stroke in patients with persistent atrial fibrillation / A. Borodai, O. S. Sychoy, A. I. Frolov, E. N. Romanova, E. S. Borodai // Аритмологія. – 2014. – № 2. – С. 63. *(Здобувач самостійно проводила фізикальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів дослідження та брала участь у формулюванні тези)*

РОЗДІЛ 4

ПРИХИЛЬНІСТЬ І КОНТРОЛЬ ДОВГОТРИВАЛОЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ЇХНІЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З НІМИМИ ІНФАРКТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Відомо, що тривала АКТ необхідна хворим з механічними клапанними протезами, ФП, венозними тромбоемболіями, пацієнтам після кардіоемболічного інсульту та/чи оклюзії периферичних артерій. За деякими оцінками приблизно 1 % населення приймає антикоагулянти і ця цифра збільшується в популяції похилого віку [150]. У численних клінічних дослідженнях була отримана велика доказова база щодо необхідності застосування АКТ при ФП, що спричинила внесення цих засобів окремим підпунктом рекомендацій щодо безпечного ведення пацієнтів з ФП [1]. Саме тому проблеми прихильності до АКТ, адекватності їхнього контролю постають наріжним каменем у практиці кожного лікаря, вивчається в сучасних дослідженнях і обговорюється в різних роботах, літературних джерелах, на різноманітних форумах, з'їздах і конференціях. Так, наприклад, у своєму метааналізі, присвяченому якості контролю антагоністів вітаміну К (АВК) та оцінки кінцевих точок у хворих з ФП, E.S. Mearns та співавт. проаналізували 95 робіт. Було виявлено, що в цілому в 61 % (95 % ДІ, 53-59 %), 25 % (95 % ДІ, 23-27 %) і 14 % (95 % ДІ, 13-15 %) випадків МНВ знаходилося в межах або за межами терапевтичного вікна. Значення МНВ у хворих, які отримували АВК за місцем проживання, рідше знаходилося в межах терапевтичного вікна, в порівнянні з пацієнтами, які контролювали його на базі спеціалізованих антикоагулянтних клінік або брали участь у клінічних дослідженнях. Хворі, яким АВК призначалися вперше, також рідше знаходилися в межах терапевтичного вікна, в порівнянні з пацієнтами, які використовували їх повторно. 57 % (95 % ДІ, 50-64 %) тромбоемболічних подій і 42 % (95 % ДІ, 35-51 %) – геморагічних трапилися при МНВ <2,0 і

>3,0 відповідно. Водночас 56 % (95 % ДІ, 48-64 %) ішемічних інсультів і 45 % (95 % ДІ, 29-63 %) інтракраніальних геморагій також спостерігалися при МНВ <2,0 та >3,0 відповідно [151]. В іншому ретроспективному когортному дослідженні Східного Онтаріо С. van Walraven та співавт. [152] показали, що лише в 51,5 % пацієнтів був досягнутий ефективний контроль антикоагуляції. Хворі групи контролю, які не потребували АКТ, мали частоту тромбоемболічних і геморагічних подій 1,8 % і 1,5 % на рік відповідно. Усього 10020 осіб віком >65 років знаходилися на АКТ, у 14,2 % з них МНВ було занадто високим, у 26,7 % – занадто низьким. Надмірно високим ступенем антикоагуляції пояснювалися 25,6 % (95 % ДІ, 19-31,7) і 2,0 % відповідно всіх серйозних геморагічних подій у популяції АКТ та загальній популяції. Тобто у випадку, коли хворі похилого віку при прийомі АКТ уникали критично високих значень МНВ, це дозволило б зменшити частоту всіх серйозних геморагічних подій на 67 випадків (95 % ДІ, 50-82). Надмірно низьким ступенем антикоагуляції пояснювалися 11,1 % (95 % ДІ, 4,4-17,7) і 1,1 % усіх тромбоемболічних подій у популяції АКТ та загальній популяції відповідно. Це переводиться в зниження на 33 всіх тромбоемболічних подій у Східному Онтаріо (95 % ДІ, 4-18), якби хворі, які приймали АКТ, постійно уникали критично низьких значень МНВ. В іншому огляді 16 рандомізованих і 8 нерандомізованих досліджень М. Соппоск та співавт. зробили висновки, що самостійне моніторування терапії АВК було більш ефективним, у порівнянні з підбором доз під контролем сімейного лікаря, та практично таким самим ефективним, як в антикоагулянтних клініках. Не було зареєстровано різниці в ризику виникнення великих геморагічних подій між самостійним моніторингом і традиційним контролем, а зведений аналіз показав, що, в порівнянні з первинною допомогою чи контролем в антикоагулянтних клініках, саомоніторинг був статистично достовірно пов'язаний з меншою кількістю тромбоемболічних подій [153]. Таким чином, поліпшення контролю антикоагуляції шляхом навчання має

важливі переваги для здоров'я популяції хворих з ФП [154, 155]. Проте М. Сонпоск і співавт. зробили висновок, що зі 100 хворих тільки 24 % дадуть згоду проводити самомоніторинг, 17 (70 %) з них можна навчити самостійному моніторингу та лише 14 (80 %) будуть проводити тривалий самомоніторинг АКТ [153].

На жаль, у сучасній літературі дуже мало даних щодо зв'язку між АКТ та виявленням НІМ. Так, у дослідженні Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF) з періодом спостереження 3 роки щорічна частота виникнення НІМ у групі контролю становила 1,01 %, у групі варфарину – 1,57 %, але різниця виявилася недостовірною, при тому, що в цьому дослідженні аналізувалися низькі дози варфарину з витримуванням інтервалу МНВ 1,4-2,8 [7]. З іншого боку, в своєму дослідженні L. Di Biase та співавт. продемонстрували, що при проведенні радіочастотної абляції ФП з введенням болюсу гепарину перед транссептальною катетеризацією (n=146) у групі на тлі прийому варфарину з МНВ 2-3 виявлення НІМ за даними МРТ через 48 годин після процедури становило 2 %, в той час як у групі хворих з припиненням варфарину та мостом з низькомолекулярними гепаринами перед абляцією (n=148) на МРТ НІМ спостерігалися в 14 % випадків [156].

Враховуючи обмежену кількість подібних досліджень, ми прагнули виявити частоту вживаності, ефективність контролю та прихильність до АКТ в осіб з ФП неклапанного походження, оцінити їхній взаємозв'язок з німими інфарктами головного мозку.

У даній частині нашого дослідження були обстежені 123 пацієнти з ФП неклапанного походження без анамнезу гострого порушення мозкового кровообігу. У рамках дослідження хворі заповнювали опитувальники, що стосувалися терапії антикоагулянтними препаратами до госпіталізації в стаціонар. Оцінка міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) проводилася на момент госпіталізації. Усім пацієнтам було проведено

клінічне (в тому числі неврологічне) дослідження, а також трансторакальну ехокардіографію. Черезстравохідна ехокардіографія виконувалася для виключення тромбів у порожнинах серця перед спробою кардіоверсії, а мультизрізова комп'ютерна томографія – для виявлення німих мозкових інфарктів. Для досягнення поставленої мети всі хворі були поділені на групи в залежності від тривалості та прийому АКТ чи антитромбоцитарної терапії до дослідження, контролю МНВ у випадку терапії варфарином та оцінки можливого взаємозв'язку між АКТ та виявленням НІМ.

Основні клініко-анамнестичні, інструментальні та лабораторні показники досліджуваних хворих представлені у вигляді середнього значення в розділі 2 (див. табл. 2.1), а основні демографічні, клінічні, лабораторні й інструментальні характеристики пацієнтів – у вигляді відсоткового та кількісного значення в розділі 3 (див. табл. 3.1).

Згідно з даними, отриманими за допомогою МСКТ, виявлені НІМ були розділені на великі ≥ 15 мм (максимальний розмір області ураження в мм) та невеликі < 15 мм [135]; поверхневі (включаючи інфаркти кори, семіовального центру) та глибокі/базальні (стріато-капсулярні інфаркти в базальних гангліях, променевому вінці, таламусі, мозочку та мості). Виявлення НІМ у досліджуваній групі хворих становило 34,2 % ($n=42$), поверхневих НІМ – 10,6 % ($n=13$), НІМ ≥ 15 мм – 8,1 % ($n=10$), базальних НІМ – 23,6 % ($n=29$).

Для дослідження питань прихильності та контролю АКТ усі хворі заповнювали анкети, в яких відповідали на сім запитань:

1. Як довго Ви приймаєте варфарин?
2. Як часто Ви контролюєте МНВ?
3. Що Ви робите, якщо показник МНВ незадовільний?
4. У випадку, якщо Ви не приймаєте варфарин, то які препарати для “розрідження” крові Ви приймаєте безперервно?
5. Протягом останнього року як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?

6. Протягом останнього місяця як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?
7. Як швидко Ви відміняєте ліки після виписки зі стаціонару?

Після аналізу відповідей на вищенаведені питання було виявлено, що середня тривалість прийому АКТ становила $4,1 \text{ міс.} \pm 11,7$, проте рис. 4.1 демонструє, що до обстеження практично 40 % хворих взагалі не приймали жодних препаратів, що попереджують тромбоемболічні ускладнення, 11 % – приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК), а менше 50 % пацієнтів у сумі – варфарин або нові антикоагулянти.

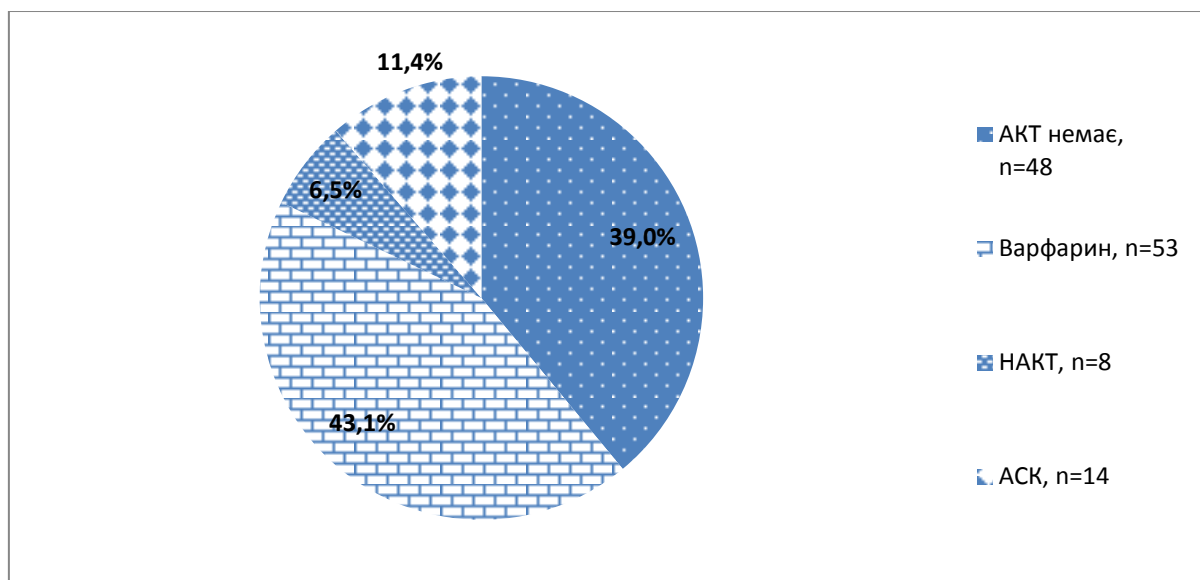


Рис. 4.1. Структура антикоагулянтної та/або антитромбоцитарної терапії в обстежених хворих.

Більше 50 % пацієнтів на момент дослідження не знали, що означає показник МНВ, і це все при тому, що середня тривалість історії ФП в обстежених осіб становила 3,2 роки, середня тривалість епізоду аритмії – 7,4 місяці; лише у 28,1 % хворих ФП була вперше виявлена. Це може бути поясненням тому, що тільки 14,25 % осіб, які взяли участь у дослідженні, мали показник МНВ у межах 2-3. Стосовно регулярності контролю антагоністів вітаміну К менше 20 % респондентів регулярно, хоча б 1 раз на місяць, контролювали МНВ (рис. 4.2).

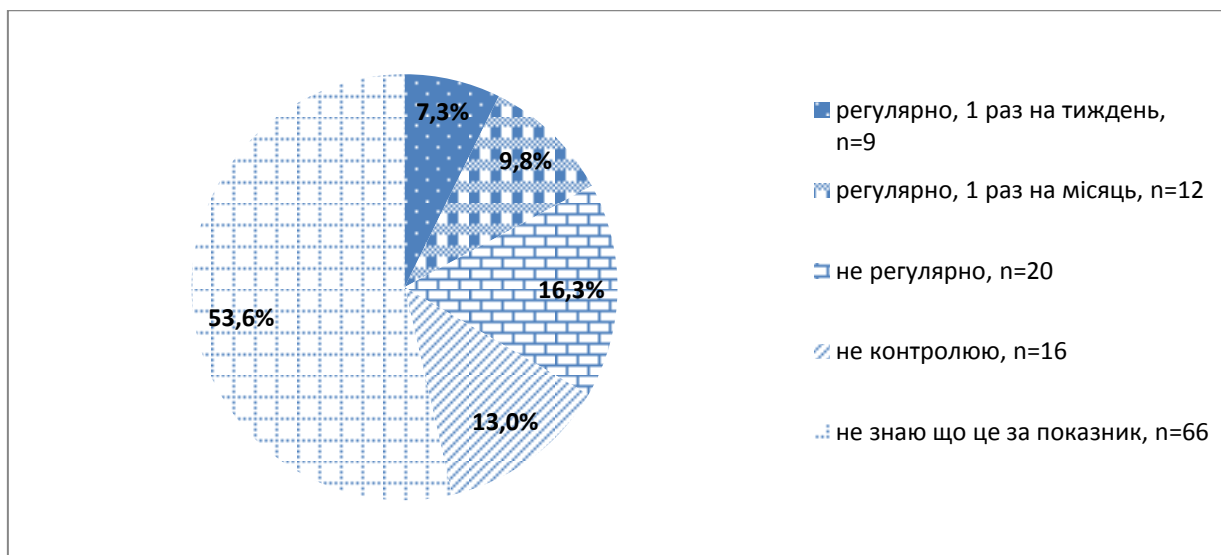


Рис. 4.2. Структура відповідей на питання “Як часто Ви контролюєте МНВ?” серед хворих, які приймали варфарин.

Середня тривалість прийому АКТ для груп пацієнтів, які контролювали МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць”, становила 9,25 місяців, для групи “не регулярно” – 12,9, “не контролюю” – 0,4, а для групи “не знаю що це за показник” – 0,5. Середня тривалість епізоду аритмії для груп контролю МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць” мала значення 6,9 місяців, для групи “не регулярно” – 11,7, “не контролюю” – 4,4, а для групи “не знаю що це за показник” – 6,4. Середня тривалість історії аритмії для груп контролю МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць” становила 3,8 років, для групи “не регулярно” – 5,6, “не контролюю” – 3,3, а для групи “не знаю що це за показник” – 3,1.

Наступним оцінювалося питання “Що Ви робите, якщо показник МНВ незадовільний?”. 69,9 % респондентів, які приймали варфарин, хоч і контролювали МНВ, але нічого не здійснювали у випадку, коли його показник був незадовільним, причому середній анамнез аритмії у цій групі становив 3,8 роки, тривалість епізоду аритмії – 7 місяців, тривалість прийому АКТ – 10,9 місяців. Середній анамнез аритмії в групі пацієнтів “зв’язуюсь з лікарем”, яка складалася лише з 30,1 % опитаних, мав значення 4,4 роки, середня тривалість епізоду – 8 місяців, тривалість прийому АКТ – 3,1 місяці (рис. 4.3).

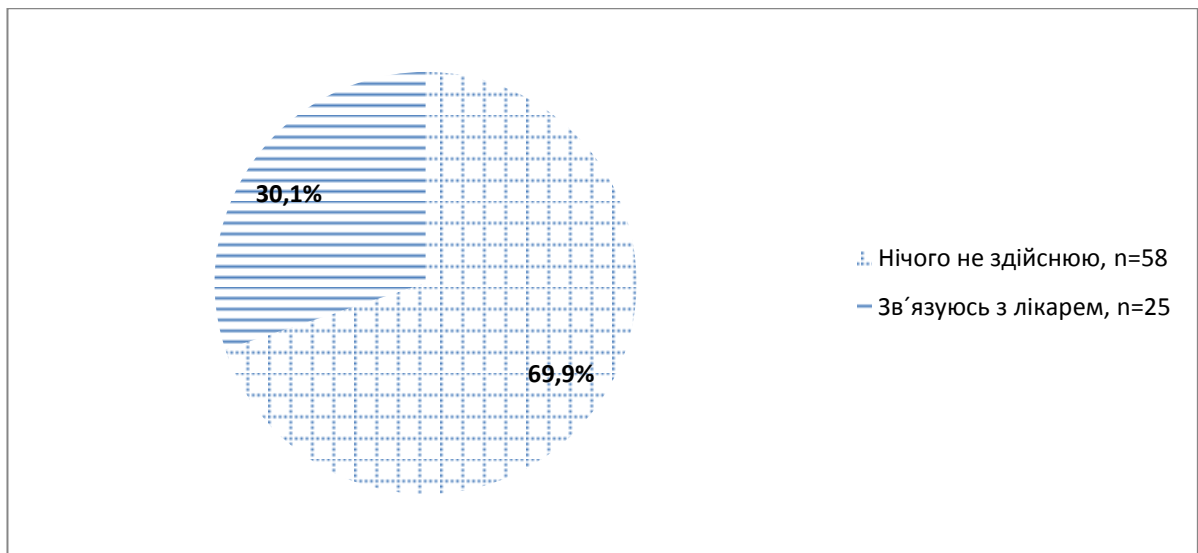


Рис. 4.3. Структура відповідей на запитання “Що Ви робите, якщо показник МНВ незадовільний?”.

Це знайшло відображення в результатах МНВ: його середнє значення в групі “нічого не здійснюю” дорівнювало $1,66 \pm 0,5$, “зв'язуюсь з лікарем” – $2,0 \pm 0,4$ ($p=0,2$).

Загалом зв'язок між МНВ 2-3 та тривалістю і частотою контролю пацієнтами ефективності АКТ підсумований у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Зв'язок результату міжнародного нормалізаційного відношення на момент дослідження з тривалістю та контролем прийому варфарину

Показник	МНВ <2	МНВ 2-3	Рядок – Усього
Варфарин <6 місяців	94	12	106
Стовпчик	88,68 %	70,59 %	
Рядок	88,68 %	11,32 %	
Загальний %	76,42	9,76	86,18
Варфарин ≥ 6 місяців	12	5	17
Стовпчик	11,32 %	29,41 %	$p=0,04$
Рядок	70,59 %	29,41 %	$\chi^2=4,03$
Загальний %	9,76	4,07	13,82

Продовження табл. 4.1

Показник	МНВ <2	МНВ 2-3	Рядок – Усього
Загальна сума	106	17	123
Загальна сума %	86,18	13,82	100,0
Вимірював МНВ регулярно	14	7	21
Стовпчик	13,21 %	41,18 %	
Рядок	66,67 %	33,33 %	
Загальний %	11,38	5,69	17,07
Нерегулярно	14	6	20
Стовпчик	13,21 %	35,29 %	
Рядок	70,0 %	30,0 %	
Загальний %	11,38	4,88	16,26
Не вимірював	15	1	16
Стовпчик	14,15 %	5,88 %	
Рядок	93,75 %	6,25 %	
Загальний %	12,2	0,81	13,01
Не знаю, що це за показник	63	3	66
Стовпчик	59,43 %	17,65 %	p=0,008
Рядок	95,45 %	4,55 %	$\chi^2=16,6$
Загальний %	51,22	2,44	53,66
Загальна сума	106	17	123
Загальна сума %	86,18	13,82	100,0
Що ви робите, якщо МНВ незадовільний?			
Нічого не здійснюю	54	4	58
Стовпчик	76,06 %	33,33 %	
Рядок	93,1 %	6,9 %	
Загальний %	65,06	4,82	69,88
Змінюю дозування самостійно чи звертаюсь до лікаря	17	8	25

Продовження табл. 4.1

Показник	МНВ <2	МНВ 2-3	Рядок – Усього
Стовпчик	23,94 %	66,67 %	p=0,003
Рядок	68,0 %	32,0 %	$\chi^2=8,9$
Загальний %	20,48	9,64	30,12
Загальна сума	71	12	83
Загальна сума %	85,54	14,46	100,0

Як видно з отриманих даних, серед хворих, які приймали варфарин більше 6 місяців, у 29,41 % показник МНВ на момент дослідження становив 2-3, тоді як показник у групі <6 місяців мав значення лише 11,32 % (p=0,04). Регулярність контролю також достовірно впливала на результат МНВ у момент госпіталізації – серед пацієнтів, які регулярно контролювали МНВ, 33,33 % мали показник МНВ 2-3, у групі “не контролюю” – 6,25 % (p=0,008). Крім того, серед хворих, які регулювали дозу самостійно чи радилися з лікарем, МНВ 2-3 був виявлений у 32,0 % випадків, у групі “нічого не здійснюю” – 6,9 % (p=0,003).

Низьку обізнаність пацієнтів з ФП про необхідність тривалої АКТ та неадекватність її контролю демонструє рис. 4.4.

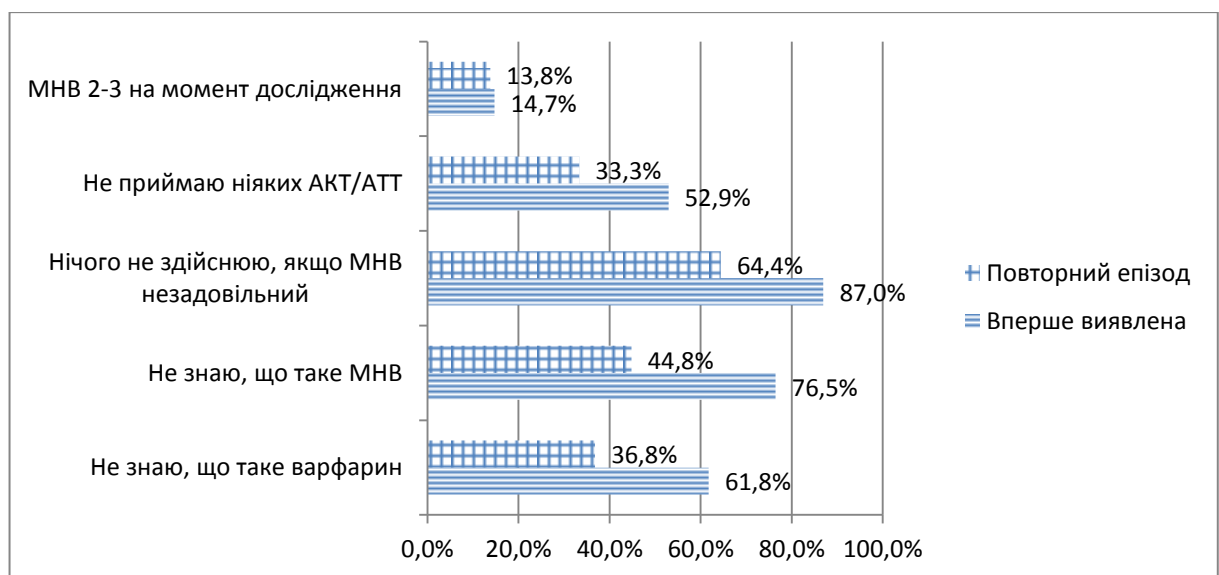


Рис. 4.4. Негативні відповіді на ключові питання про антикоагулянтну терапію у хворих з вперше виявленою та повторною фібриляцією передсердь.

З отриманих даних добре видно, що навіть хворі з повторним епізодом фібриляції передсердь із середньою тривалістю історії аритмії 4,7 років, проти вперше виявленої фібриляції передсердь 0,8 року, достатньо часто не приймають ніяких АКТ, не знають, що таке варфарин і МНВ, не здійснюють нічого, якщо МНВ незадовільний.

На нашу думку, одним з основних факторів, які можуть вплинути на зміну ситуації, є навчання та постійна мотивація хворих приймати та регулярно контролювати антикоагулянтні засоби з поясненням користі їхнього прийому та ризиків за відсутності контролю.

У подальшому, аналізуючи відповіді на питання “Протягом останнього року як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?” та/або “Протягом останнього місяця як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?”, ми визначили структуру прихильності до загальної терапії протягом останнього року та/або останнього місяця в опитаних пацієнтів (рис. 4.5, 4.6).

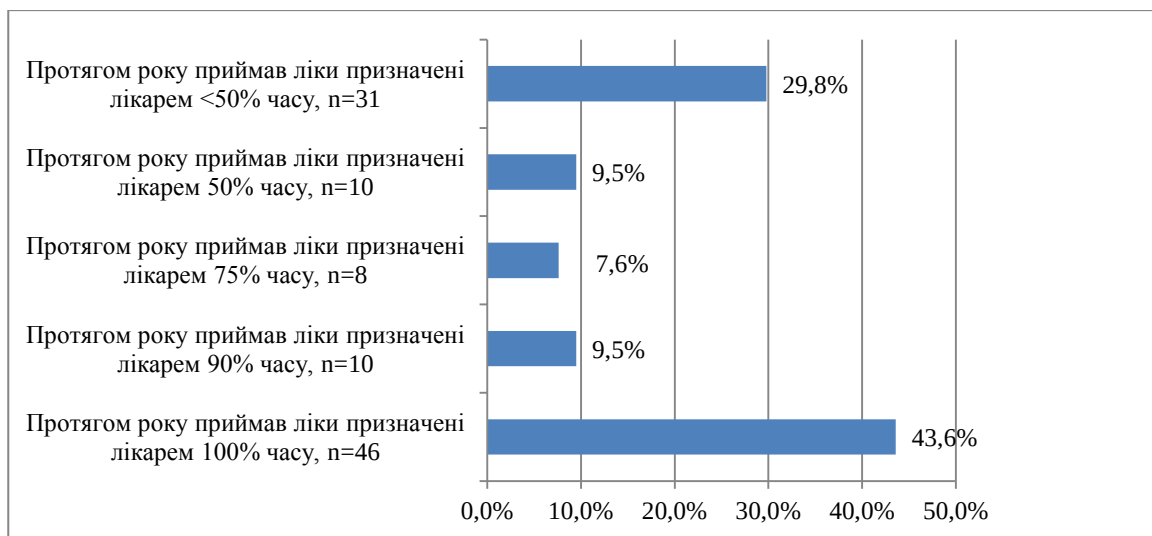


Рис. 4.5. Структура відповідей на запитання “Протягом останнього року як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?”.

Як видно з отриманих даних, протягом останнього року майже третина пацієнтів приймали призначену терапію менше 50 % часу, 9,5 % осіб приймали ліки, призначені лікарем, 50 % часу, стільки ж пацієнтів приймали терапію, призначену лікарем, 90 % часу, 7,6 % осіб – 75% часу, а майже 44 % пацієнтів приймали всі ліки, призначені лікарем, цілий рік, тобто 100 % часу.

Стосовно прихильності до прийому препаратів, призначених лікарем, протягом останнього місяця структура відповідей виглядає наступним чином: майже 65 % пацієнтів приймали ліки, призначені лікарем, увесь місяць, по 7,6 % осіб – 90 % і 75 % часу, половину місяця терапію, призначену лікарем, приймали майже 5 % пацієнтів, менше половини місяця – 15,2 % пацієнтів (рис. 4.6).

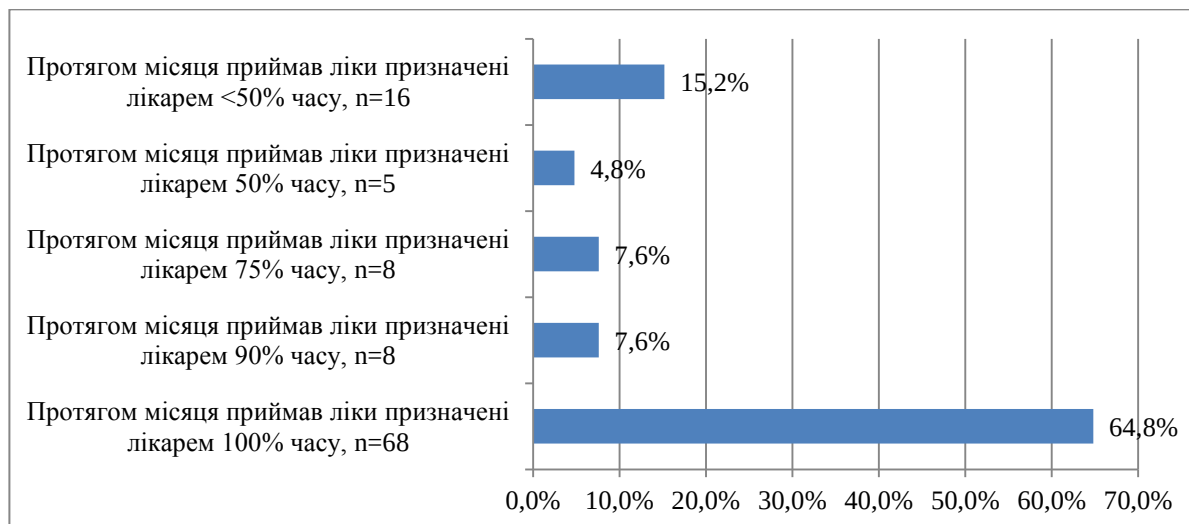


Рис. 4.6. Структура відповідей на запитання “Протягом останнього місяця як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?”.

Також пацієнти відповідали на питання “Як швидко Ви відмінюєте ліки після виписки зі стаціонару?”. Відповіді на дане запитання представлені на рис. 4.7.

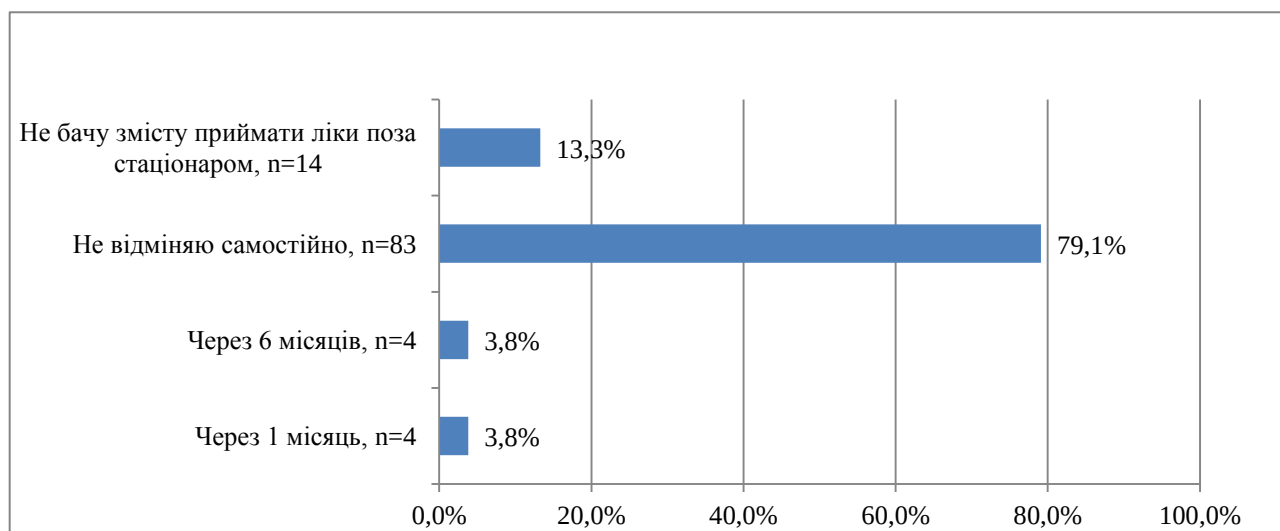


Рис. 4.7. Структура відповідей на запитання “Як швидко ви відмінюєте ліки після виписки зі стаціонару?”.

Як видно з отриманих даних, майже 80 % пацієнтів не відмінюють ліки

самостійно, через 6 і через 1 місяць відмінюють по 4 % хворих, не бачать сенсу приймати ліки поза стаціонаром 13 % осіб.

Після аналізу всіх відповідей стає зрозумілим, чому питання прихильності до терапії досі виявляється наріжним каменем для сучасної медицини та потребує подальшого дослідження, пояснення та правильного інформування пацієнтів про необхідність постійного прийому лікарських засобів.

Наступним підкроком нашої роботи було відкрити зв'язок між прихильністю до АКТ і виявленими НІМ. Враховуючи те, що дане дослідження було трансверзальним, а не поздовжнім, і невеликим за розподілом груп НІМ, робити однозначні висновки про вплив прихильності до АКТ на розповсюдженість НІМ складно. Ми не виявили достовірного взаємозв'язку між прихильністю до АКТ і виявленням НІМ, що, на нашу думку, обумовлено тим, що пацієнти на час проведення дослідження мали незадовільну прихильність та обізнаність щодо АКТ. Також ми не знайшли достовірного зв'язку між НІМ і прихильністю до призначеної лікарем терапії протягом року, адже, зі слів хворих, 61,1 % осіб з НІМ приймали призначені лікарем медикаменти 100 % часу, лише 25 % – менше половини часу. Проте був отриманий достовірний взаємозв'язок між низькою прихильністю до прийому препаратів зі зниженням скоротливої функції лівого шлуночка та ділянками гіпо- й акінезу (рис. 4.8, 4.9).

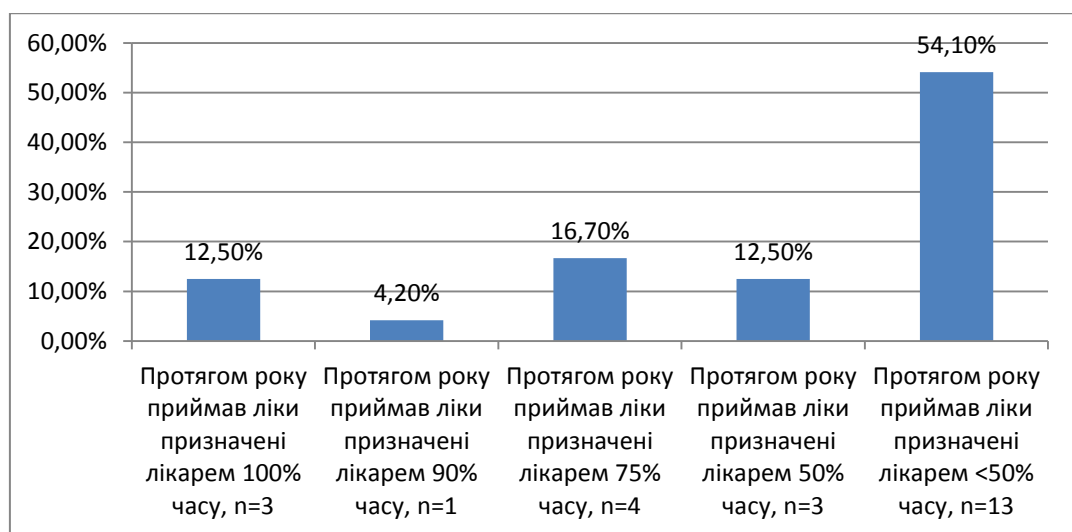


Рис. 4.8. Взаємозв'язок між відповіддю на запитання щодо прихильності до терапії протягом року та зниженою <45 % скоротливою функцією лівого шлуночка в обстежених хворих ($p < 0,0001$).

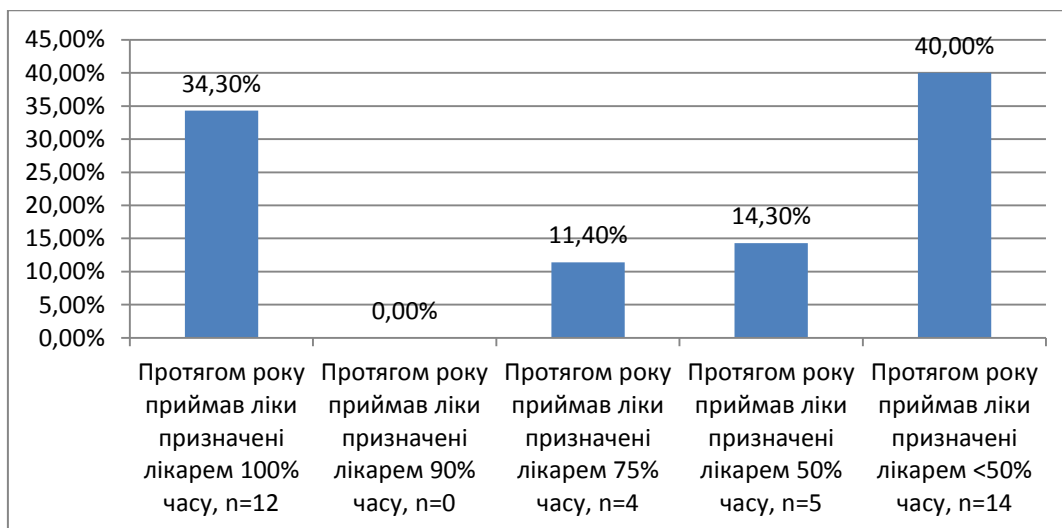


Рис. 4.9. Взаємозв'язок між відповіддю на запитання щодо прихильності до терапії протягом року та виявленням ділянок гіпо/акінезу лівого шлуночка в обстежених хворих ($p=0,035$).

Висновки до розділу 4

Оскільки наше дослідження було сконцентровано на прихильності до тривалої АКТ у хворих з ФП для первинної профілактики інсульту, підсумовуючи даний розділ, можна сказати, що в амбулаторних умовах недостатня кількість пацієнтів тривало приймали антикоагулянти та ще менша їхня кількість регулярно й ефективно контролювали МНВ: 40 % осіб не приймали жодних препаратів, 11 % – ацетилсаліцилову кислоту, сумарно менше 50 % – варфарин або нові антикоагулянти. Незважаючи на переважну кількість хворих з $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ у дослідженні, багаторічну історію ФП, як опитування, так і початкове вимірювання МНВ вказують на неадекватність прийому та контролю АКТ, оскільки більше 50 % пацієнтів не знали, що таке показник МНВ, причому тривалість прийому антикоагулянтів для груп осіб, які контролювали МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць”, становила 9,25 місяців, лише 14,5 % мали показник МНВ у межах 2-3. На нашу думку, настільки низький відсоток МНВ на момент скринінгу пов'язаний як з низькою обізнаністю населення про необхідність тривалої АКТ, так і з низькою прихильністю лікарів первинної ланки до сучасних рекомендацій, а також з доступністю та

зручністю виконання регулярних вимірювань МНВ. Наші результати співпадають з даними різноманітних клінічних досліджень, присвячених контролю АКТ у хворих з фібриляцією передсердь, які демонструють, що приблизно половина пацієнтів знаходяться за межами терапевтичного вікна антикоагуляції. Проте у хворих, які приймали антикоагулянтні засоби тривало, а саме більше 6 місяців, регулярно контролювали МНВ та регулювали дозу антагоністів вітаміну К або радилися з цього приводу з лікарем, достовірно частіше виявлявся показник МНВ у межах терапевтичного діапазону 2-3.

Водночас ризик тромбоемболічних і геморагічних подій у пацієнтів, які приймають антикоагулянти, може бути пов'язаний з її контролем [123]. У нашому дослідженні не було отримано достовірного взаємозв'язку між НІМ і показниками МНВ, а також тривалістю прийому варфарину на момент дослідження, що може бути обумовлено низькою прихильністю й обізнаністю хворих щодо необхідності прийому антикоагулянтів при високих ризиках тромбоутворення, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ балів, у пацієнтів з ФП і відносно невеликою кількістю великих кортикально-субкортикальних НІМ, які асоціюються з кардіоемболічним походженням, у нашій вибірці.

Також ми виявили достовірний взаємозв'язок між низькою прихильністю до “upstream” терапії та зниженням скоротливої функції лівого шлуночка і ділянками гіпо- й акінезу.

На наш погляд, такі результати роботи ще раз звертають увагу на необхідність подальших досліджень щодо виявлення НІМ у пацієнтів з ФП, прихильності та контролю антикоагулянтів і препаратів “upstream” терапії у цих хворих, перегляду значення НІМ з потенційно емболічними характеристиками (великі, поверхневі, множинні) та можливості включення їх до рубрики явного інсульту для проведення вже вторинної профілактики тромбоемболій у цій популяції хворих з ФП, а також на необхідність більш ретельного контролю прийому АКТ як одного з методів профілактики порушень мозкового кровообігу (як явних, так і німих).

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немymi инфарктами головного мозга / О. С. Сычев, А. А. Бородай, Э. С. Бородай, Т. В. Гетьман, С. В. Федькив, А. Ю. Рыбак // Укр. кардіол. журнал. – 2014. – № 6. – С. 17–26. *(Здобувачем самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження, брала участь у написанні статті)*
2. Сычев О. С. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий / О. С. Сычев, А. А. Бородай, Э. С. Бородай // Аритмологія. – 2014. – № 3. – С. 26–37. *(Здобувач проводила пошук літературних джерел, брала участь в їх аналізі та написанні статті)*

РОЗДІЛ 5

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ, ТРИВОГА, ДЕПРЕСІЯ ТА КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА З НІМИМИ ІНФАРКТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Незважаючи на велику кількість публікацій, проблема якості життя, емоційного стану та когнітивних функцій у хворих з ФП продовжує активно вивчатися, що видно з сучасної наукової літератури. Цікавість до оцінки ЯЖ у пацієнтів з ФП пов'язана з подальшим вивченням антиаритмічних засобів та інвазивних або мікрохірургічних методів лікування ФП, необхідністю тривалої антикоагулянтної терапії та, нарешті, зі ступенем симптомності і формою аритмії, що навіть у невеликому часовому проміжку може змінюватися від зрідка персистуючої до часто пароксизмальної та навпаки. З іншого боку, ЯЖ стосується безпосередньо хворого та його світосприйняття, тому кінцева оцінка може лежати в іншій площині в порівнянні з розрахунками впливу факторів ризику на абсолютний і відносний ризик кінцевих точок. У дослідженні T.S. Thompson та співавт. продемонстрували, що лікування ФП значно знижує виразність симптомів і поліпшує ЯЖ [125]. Проте в цій роботі не було отримано достовірних змін рівня тривоги та депресії, пов'язаних зі зменшенням симптомів аритмії. Ці результати вказують на те, що симптоми ФП самі собою не призводять до тривоги та депресії, а саме тривога та депресія посилюють симптоми ФП, оскільки дослідники виявили, що виразність депресії та тривоги з високим рівнем достовірності асоціювалася з виразністю симптомів аритмії.

Незважаючи на те, що більшість досліджень, які вивчали тривожні та депресивні розлади у кардіологічних хворих, проводилися на популяції ішемічної хвороби серця, подібні результати були отримані в інших роботах, присвячених ФП. При порівнянні пацієнтів з гіпертензією (n=97) та ФП (n=101) 38 % осіб з ФП відповідали критеріям депресії за шкалою Beck

Depression Inventory. Більш того, 28 % і 38 % хворих знаходилися в стані чи були схильні до тривожних розладів згідно зі State-Trait Anxiety Inventory. Депресія, тривога та схильність до тривоги у пацієнтів з гіпертензією були виявлені в 30 %, 23 % і 22 % відповідно. Таким чином, хоча кількість хворих з депресією достовірно не відрізнялася в двох групах, схильність до тривоги була значно вищою в пацієнтів з ФП ($p=0,03$). Крім того, у хворих з ФП на початку дослідження симптоми депресії ($p<0,001$), тривоги ($p<0,001$), а також жіноча стать ($p=0,01$), етнічна приналежність ($p=0,01$) і відсутність роботи ($p=0,03$) достовірно корелювали з ЯЖ через 6 місяців, а в рамках множинного регресійного аналізу саме депресія була найбільш значущим предиктором [124]. У своєму дослідженні G. Thrall та співавт. показали, що у пацієнтів з ФП значно підвищена розповсюдженість психологічного дистресу [124]. Автори відзначили, що причиною поганих результатів є віднесення пацієнтами непропорційно більшої частини дистресу до органічного захворювання, а не до реального перебігу та тяжкості ФП.

ФП призводить до значного зниження ЯЖ. Згідно з даними дослідників HeartQol, які проводили аналіз серед хворих з ішемічною хворобою серця, то, в порівнянні з пацієнтами зі стенокардією напруги (2,2), постінфарктним кардіосклерозом (2,4) і серцевою недостатністю (2,0), у досліджуваних осіб з ФП HeartQol у цілому був достовірно нижчим (1,7), ніж у кожній з перерахованих груп. Емоційний компонент HeartQol також був значно нижчим від аналогічного у вищеперерахованих групах [136]. P. Dorian та співавт. порівнювали якість життя хворих з ФП з групою здорових людей, а також з групою кардіологічних пацієнтів після ангіопластики (через 6 місяців), після інфаркту міокарда, з хронічною серцевою недостатністю. Якість життя хворих з ФП у деяких випадках була гіршою, а в деяких достовірно не відрізнялася від ЯЖ пацієнтів з більш вираженою структурною патологією серця, незважаючи на більш похилий вік і більш низьку ФВ ЛШ в цих групах. При порівнянні з групою ангіопластики за даними шкали SF-36 як фізичні, так і ментальні компоненти достовірно не

відрізнялися. У хворих з ХСН показники фізичної активності були гіршими, за виключенням життєвої активності (тут рахунок не відрізнявся в обох групах). Водночас психологічне здоров'я та соціальне функціонування були значно кращими в групі ХСН. При порівнянні з хворими після ІМ пацієнти з ФП мали однаковий рахунок у фізичному, рольовому функціонуванні, рольовому функціонуванні, обумовленому емоційним станом, та інтенсивності болю, а з загальним здоров'ям, життєвою активністю та соціальним функціонуванням мали більш виражені порушення. За даними опитувальника Specific Activity Scale хворі з ФП мали більш низьку глобальну задоволеність життям, а також більші частоту та інтенсивність симптомів у порівнянні з групою пацієнтів після ангіопластики. Основним результатом даного дослідження було те, що хворі з ФП мали значно гірші показники ЯЖ в порівнянні зі здоровою групою, а порівняно з кардіологічними захворюваннями, що характеризувалися більш вираженим структурним ураженням серця, ці показники в більшості були однаковими [129].

ФП асоціюється з дисфункцією в когнітивній сфері. Вірогідний вплив ФП на зниження когнітивної функції є предметом активного вивчення. Так, у дослідженнях, присвячених когнітивним порушенням або деменції після інсульту, ФП була взаємозв'язана з більш ніж двократним збільшенням ризику (ВШ 2,7; 95 % ДІ, 1,8-4,0) [94, 95]. При чому, хворі з пароксизмальною формою ФП та постійною ФП мають приблизно однаковий ризик виникнення інсульту. Так, у хворих, молодших 60 років, щорічний ризик складає 1,5 %, у той час як у пацієнтів, старших 80 років – 23,5 %. У віці 80-89 років 36 % інсультів трапляються серед осіб з ФП, оскільки приблизно половина хворих похилого віку мають гіпертензію (найбільший ризик-фактор виникнення цереброваскулярної патології) та біля 12 % – атеросклероз сонних артерій [66].

Через те, що у хворих з ФП ризик розвитку інсульту значно вищий у порівнянні з таким у загальній популяції, оскільки у пацієнтів з ФП може

виникати стан гіперкоагуляції з подальшим формуванням тромботичних мас у ВЛП, частина дослідників пояснили взаємозв'язок ФП і когнітивних порушень попередніми інсультами.

Інші стверджують, що загальні фактори ризику (гіпертензія, серцева недостатність і діабет, соціальна ізоляція), які накопичуються в міру старіння популяції, можуть пояснити взаємозв'язок між ФП і когнітивними порушеннями. Ще одним недоведеним механізмом може бути церебральна гіперперфузія чи прозапальний стан як при ФП, так і деменції.

Також однією з причин когнітивних порушень і деменції можуть бути НІМ. У сучасній літературі на даний момент немає переконливих даних на підтримку зв'язку НІМ з когнітивною дисфункцією, але така гіпотеза потребує подальших досліджень [157, 158].

Саме тому подальшою метою даної роботи було проаналізувати рівень якості життя, частоту виявлення тривоги, депресії та когнітивної дисфункції у хворих з персистуючою формою ФП, оцінити їхній взаємозв'язок з конкретними клінічними, ехокардіографічними показниками та НІМ.

У цій частині дослідження було опитано 101 хворого з ФП неклапанного походження без анамнезу гострого порушення мозкового кровообігу. Основні клініко-анамнестичні, інструментальні та лабораторні показники пацієнтів представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Основні характеристики досліджуваних хворих

Показник	Середнє значення $\pm$ СВ	Показник	%	n
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,1 $\pm$ 1,4	НІМ усі	34,7	35
Вік, років	60,5 $\pm$ 9,6	НІМ поверхневі	10,9	11
Анамнез ФП, років	3,3 $\pm$ 4,3	НІМ базальні	23,8	24
Тривалість епізоду, міс.	7,1 $\pm$ 15,6	НІМ $\geq$ 15 мм	7,9	8
MMSE	27,7 $\pm$ 1,9	CHA ₂ DS ₂ -VASc $\geq$ 2	63,4	64

Показник	Середнє значення $\pm$ СВ	Показник	%	n
HADS загальний	9,8 $\pm$ 5,2	Вік $\geq$ 65 років	36,2	36
HADS T	5,8 $\pm$ 3,0	Жінки	27,2	28
HADS Д	4,1 $\pm$ 3,1	Діабет	25,7	26
HeartQol загальний	1,7 $\pm$ 0,7	Перший епізод	31,7	32
HeartQol фіз.	1,6 $\pm$ 0,8	Персистуюча форма	88,1	89
HeartQol ем.	2,0 $\pm$ 0,9	EHRA III-IV	55,5	56
EHRA	2,5 $\pm$ 0,8	NYHA III-IV	12,9	13
NYHA	1,7 $\pm$ 0,7	Супутнє ТП	25,7	26
MHB	1,5 $\pm$ 0,5	АГ	79,2	80
ІМТ, кг/м ²	30,4 $\pm$ 4,8	ПІК	8,9	9
САТ	132,2 $\pm$ 17,9	Варфарин >6 міс.	15,8	16
ДАТ	83,7 $\pm$ 12,9	Не приймає АКТ	59,4	60
КДО інд, мл/м ²	51,1 $\pm$ 14,4	ІМТ >30 кг/м ²	48	47
ФВ ЛШ, %	55,6 $\pm$ 10,4	ФВ ЛШ <45 %	20,8	21
Em	11,8 $\pm$ 3,6	А-/гіпокінез стінок ЛШ	33	33
Sm	7,5 $\pm$ 1,9	МШП >1,5 см	18,8	19
E/Em	9,3 $\pm$ 4,2	ВЛП тромб	7	6
ЛП інд, мл/м ²	38,6 $\pm$ 9,3	СШВЛП <30 см/с	40,2	37
ЛПД, см	4,7 $\pm$ 0,6	ЛШ тромб	3	3
ІММЛШ, г/м ²	108,1 $\pm$ 27,4	ФСК 4+	12	11
СШВЛП, см/с	36,2 $\pm$ 16,2	Em <10	33,8	39
СТЛА, мм рт. ст.	34,2 $\pm$ 12,8	Sm <7 см/с	48	48
Глюкоза, ммоль/л	6,0 $\pm$ 1,5	ЛП інд >45 мл/м ²	16,8	17
Холестерол, ммоль/л	5,3 $\pm$ 1,2	Атероми в дузі аорти >5 мм	29,3	27
КлКр, мл/хв	88,7 $\pm$ 30,4	КлКр <90 мл/хв	55,5	56

Як видно з таблиці, середній вік пацієнтів склав $60,5 \pm 9,6$ років, вік ≥ 65 років мали 36,2 % (n=36) пацієнти, 27,2 % (n=28) осіб були жіночої статі. В середньому, індекс маси тіла становив $30,4 \pm 4,8$ кг/м², а ІМТ >30 кг/м² мали 48 % (n=47) хворих. Середній САТ дорівнював $132,2 \pm 17,9$ мм рт. ст., а середній ДАТ – $83,7 \pm 12,9$ мм рт. ст.. Середній анамнез аритмії дорівнював $3,3 \pm 4,3$ роки, середня тривалість епізоду – $7,1 \pm 15,6$ місяців. Більшість хворих (88,1 %; n=89) були з персистуючою формою ФП, вперше виявлена ФП зареєстрована в 31,7 % (n=32) випадків, а супутні тріпотіння передсердь та артеріальна гіпертензія виявлялися в 25,7 % (n=26) та 79,2 % (n=80) випадках відповідно. Постінфарктний кардіосклероз визначався в 8,9 % (n=9) пацієнтів.

Середнє значення СШВЛП склало $(36,2 \pm 16,2)$ см/с, але в той самий час хворих зі СШВЛП <30 см/с було 40,2 % (n=37), з ФСК 4+ було 12 % (n=11), а тромб у ВЛП виявлявся у 7 % (n=6) пацієнтів. Пацієнтів з ФВ ЛШ <45 % було 20,8 % (n=21), з акінезом/гіпокінезом стінок ЛШ – 33 % (n=33), хоча в середньому ФВ ЛШ була збережена і становила $55,6 \pm 10,4$ %. Середнє значення діаметру ЛП становило $4,7 \pm 0,6$ см, індексу ЛП – $38,6 \pm 9,3$ мл/м², а показник ЛП інд >45 мл/м² визначався у 16,8 % (n=17) пацієнтів. Середній індекс маси міокарду був $108,1 \pm 27,4$ г/м², а товщина МШП $>1,5$ см виявлялася у 18,8% (n=19) хворих.

Середня сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc становила $2,1 \pm 1,4$, а пацієнтів з CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 було 63,4% (n=64). Середнє значення МНВ на момент госпіталізації до стаціонару дорівнювало $1,5 \pm 0,5$, при чому не приймали антикоагулянти, в середньому, 59,4 % (n=60) пацієнтів, а приймали варфарин >6 місяців – 15,8 % (n=16) пацієнтів. Середній рівень глюкози становив $6,0 \pm 1,5$ ммоль/л, а цукровий діабет виявлявся у 25,7 % (n=26) хворих. Середній рівень холестеролу становив $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, а атероми в дузі аорти >5 мм виявлялися в 29,3 % (n=27). Середній кліренс креатиніну складав $88,7 \pm 30,4$ мл/хв, а зниження КлКр <90 мл/хв спостерігалось у 55,5% (n=56) хворих.

НІМ у цілому були виявлені в 34,7 % (n=35) хворих, поверхневі НІМ – 10,9 % (n=11), базальні НІМ – 23,8 % (n=24), а НІМ ≥ 15 мм – у 7,9 % (n=8).

Середній функціональний клас EHRA (оцінений хворим самостійно) був $2,5 \pm 0,8$, середній ФК по NYHA – $1,7 \pm 0,7$, при чому, пацієнтів з EHRA III-IV було 55,5 % (n=56), а пацієнтів з NYHA III-IV – 12,9 % (n=13). Середній бал за шкалою оцінки когнітивної дисфункції MMSE складав $27,7 \pm 1,9$ балів, середній загальний рахунок оцінки тривоги та депресії за HADS – $9,8 \pm 5,2$ балів, середній бал в домені тривоги HADS – $5,8 \pm 3,0$, а в домені депресія – $4,1 \pm 3,1$. Середня кількість балів в загальному HeartQoL становила $1,7 \pm 0,7$, в фізичному компоненті HeartQoL – $1,6 \pm 0,8$, а в емоційному компоненті HeartQoL – $2,0 \pm 0,9$.

Усім пацієнтам були виконані стандартне клінічне дослідження, біохімічне дослідження крові, електрокардіографія, черезстравохідна та трансторакальна ехокардіографії, дуплексне сканування сонних артерій, мультизрізова КТ. Дослідження здійснювалося на тлі стандартної терапії згідно з національними рекомендаціями з ведення хворих з ФП [3]. МСКТ без контрастування була виконана всім пацієнтам даного дослідження до проведення кардіоверсії. Виявлені НІМ були розподілені на групи – великі (≥ 15 мм) і невеликі (< 15 мм), а також на поверхневі та глибокі чи базальні.

Для оцінки ЯЖ всі хворі заповнювали опитувальники HeartQoL і EuroQOL 5D, оцінювання емоційного стану проводилося за допомогою внутрішньогоспітального опитувальника тривоги та депресії HADS. Також пацієнтів просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів ФП на їхню щоденну активність згідно з функціональною класифікацією EHRA.

Для оцінки когнітивних порушень 41 хворий, який взяв участь у дослідженні, був протестований за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу MMSE, що представляє собою короткий опитувальник з 30 пунктів і широко використовується для скринінгу когнітивних порушень, у тому числі деменції [139].

Рис. 5.1 демонструє, що при відповіді на запитання “Як в загальному

Ви б охарактеризували стан свого здоров'я в теперішній час?” лише 26 % респондентів охарактеризували його як “добре”. Більшість хворих дали відповідь “задовільне” (64 %), 9 % – “погане”. Як видно з отриманих даних, “дуже добрий” стан здоров'я мав лише 1 % респондентів, а саме лише 1 пацієнт, “відмінне” – жодний (0 %).

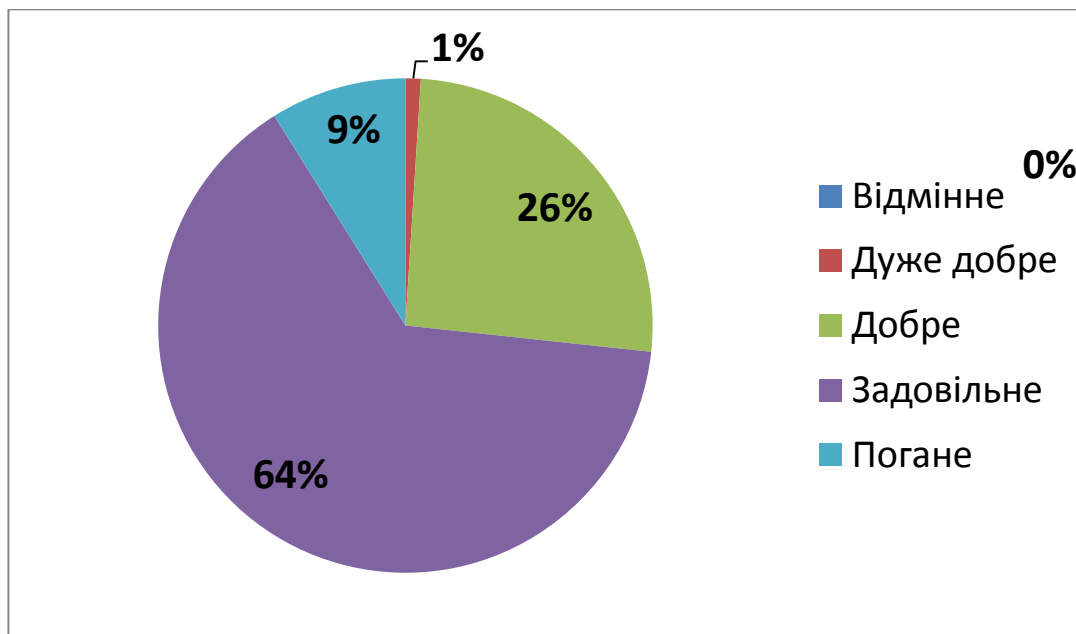


Рис. 5.1. Структура відповідей на запитання “Як в загальному Ви б охарактеризували стан свого здоров'я в теперішній час?”, представлена у відсотках.

При відповіді на запитання “В порівнянні зі строком 1 рік тому, як би Ви охарактеризували стан свого здоров'я?” 35 % опитаних обирали відповідь “таке ж саме”, в той час як більшість відмітили, що стан здоров'я став “гіршим” (48 %) або “набагато гіршим” (5 %), що показано на рис. 5.2. Відповідь “дещо краще” обрали лише 8 % пацієнтів, 4 % охарактеризували стан свого здоров'я як “набагато краще”.

При подальшому аналізі відповідей на запитання “Як в загальному Ви б охарактеризували стан свого здоров'я в теперішній час?” та “В порівнянні зі строком 1 рік тому, як би Ви охарактеризували стан свого здоров'я?” не було отримано достовірної різниці між хворими, в яких епізод ФП виявлявся вперше та тими, в яких епізоди ФП виникали повторно.

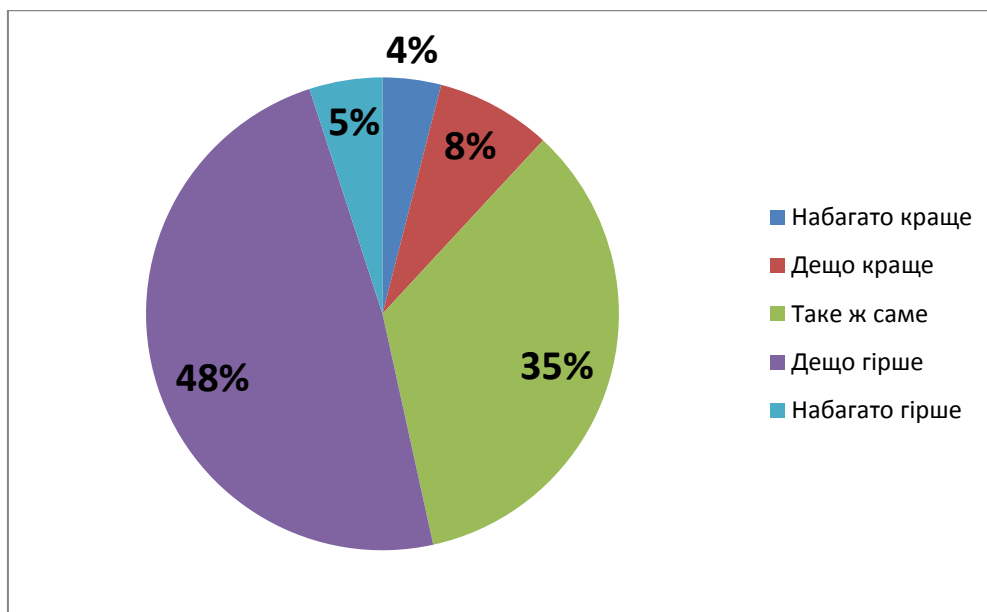


Рис. 5.2. Структура відповіді на запитання "В порівнянні зі строком 1 рік тому, як би Ви охарактеризували стан свого здоров'я?" у відсотках.

За результатами EuroQol 5D більше половини хворих (53,5 %) відмічали деякі чи помірні проблеми з рухливістю, майже три чверті (73,3 %) пацієнтів відчували біль або дискомфорт, більше половини опитаних відмічали тривожність або депресію (53,5 %) різних ступенів виразності, 46,5 % пацієнтів мали проблеми з щоденною активністю, що наочно ілюструє рис. 5.3.

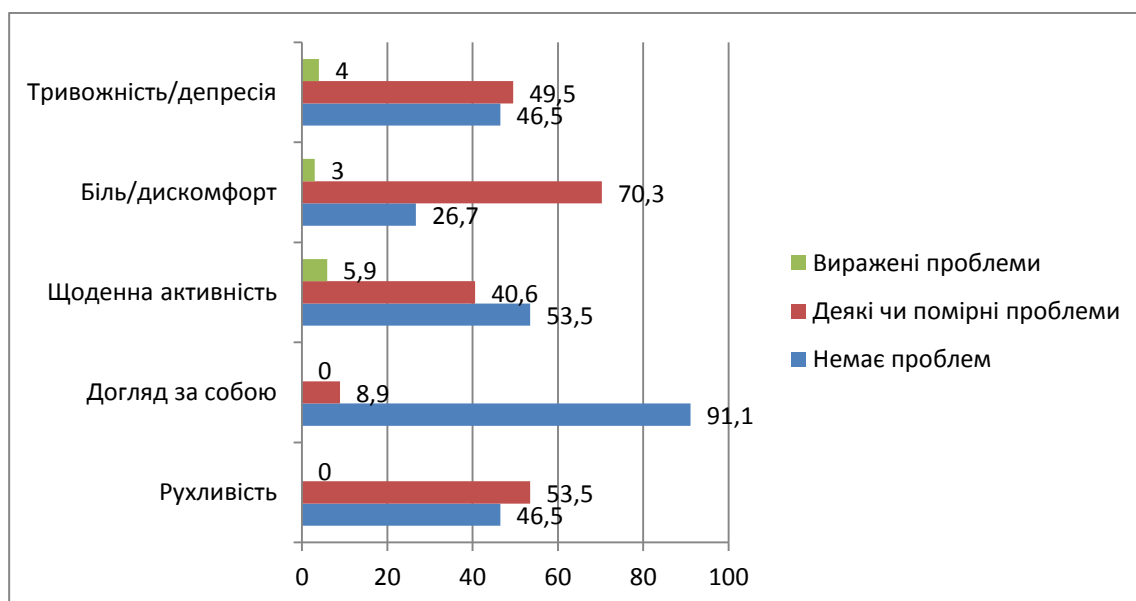


Рис. 5.3. Структура відповідей на частину 1 опитувальника EuroQol 5D, дані представлені у відсотках.

У цілому в досліджуваних хворих достатньо часто спостерігалися значущі тривога та депресія (в 22,8 % і 16,8 % відповідно), виявлені за допомогою опитувальника HADS, а в 7,9 % випадків була зареєстрована висока сума балів як за субшкалою тривоги, так і депресії – більше 7 балів (рис. 5.4).

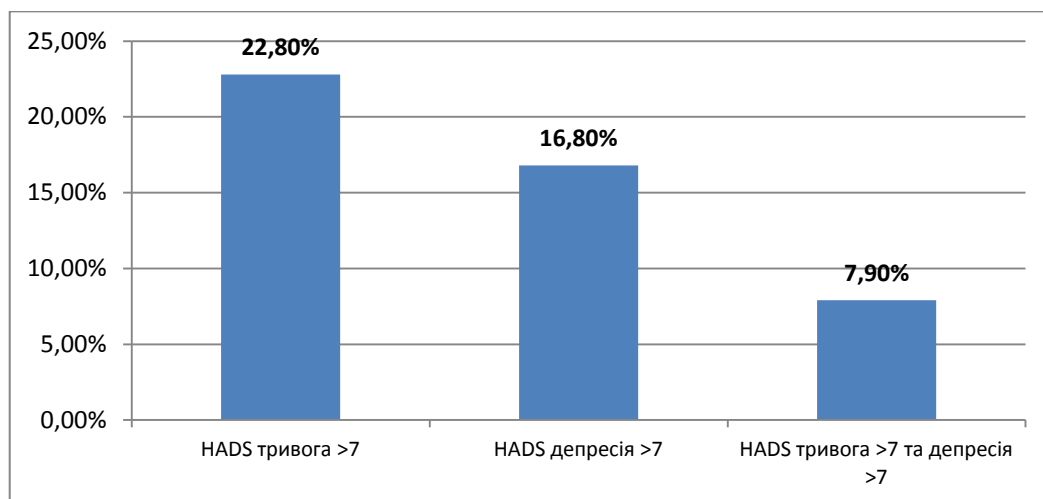


Рис. 5.4. Частота виявлення тривоги та депресії в обстежених хворих.

Після аналізу рівнів тривоги, депресії, якості життя та впливу на них різних факторів (як клінічних, демографічних, так і лабораторних, інструментальних) нами були отримані результати, представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Рівні тривоги, депресії, якості життя у хворих з різними можливими факторами впливу

Показники	HADS T, середнє знач.	р-знач.	HADS D, середнє знач.	р-знач.	HeartQoL фіз, середнє знач.	р-знач.	HeartQoL ем, середнє знач.	р-знач.
Чоловічий	5,1	0,0001	3,8	0,1	1,8	<0,0001	2,2	<0,0001
Жіночий	7,5		5,0		1,0		1,4	
АГ немає	5,2	0,3	2,3	0,004	1,9	0,07	1,9	0,08
АГ є	5,9		4,5		1,5		2,3	

Продовження табл. 5.2

Показники	HADS T, середнє знач.	р-знач.	HADS D, середнє знач.	р-знач.	HeartQoI фіз, середнє знач.	р-знач.	HeartQoI ем, середнє знач.	р-знач.
CHA ₂ DS ₂ - VASc <2	5	0,04	3,2	0,03	2,0	0,0001	2,1	0,0002
CHA ₂ DS ₂ - VASc ≥2	6,3		4,6		1,5		1,4	
Діабету немає	5	0,1	4,1	0,9	1,6	0,7	2,0	0,6
Діабет є	6,1		4,0		1,6		1,9	
Перший епізод	4,6	0,008	3,5	0,2	1,8	0,2	2,2	0,1
Повторний епізод	6,3		4,3		1,6		1,9	
Вік <65 років	5,9	0,8	3,8	0,2	1,7	0,03	2,0	0,2
Вік ≥65 років	5,7		4,6		1,4		1,8	
EHRA I-II	5,4	0,3	3,5	0,09	2,0	0,0001	2,1	0,1
EHRA III-IV	6,1		4,5		1,3		1,8	
NYHA I-II	5,7	0,25	3,8	0,03	1,8	<0,0001	2,0	0,04
NYHA III-IV	6,7		5,8		0,7		1,5	
ІМТ ≤30 кг/м ²	5,3	0,09	4,1	0,7	1,7	0,1	2,0	0,7
ІМТ >30 кг/м ²	6,3		3,8		1,5		1,9	
КлКр ≥90 мл/хв	5,7	0,9	3,2	0,01	1,8	0,09	2,0	0,5
КлКр <90 мл/хв	5,8		4,8		1,5		1,9	
Варфарин, міс. <6	5,7	0,6	4,2	0,5	1,7	0,3	2,0	0,9

Продовження табл. 5.2

Показники	HADS T, середнє знач.	p-знач.	HADS D, середнє знач.	p-знач.	HeartQoI фіз, середнє знач.	p-знач.	HeartQoI ем, середнє знач.	p-знач.
Варфарин, міс. ≥ 6	6,1		3,6		1,4		2,0	
НІМ немає	5,8	0,9	3,8	0,3	1,7	0,5	1,9	0,8
НІМ є	5,8		4,5		1,5		2,0	
ФВ ЛШ $\geq 45\%$	6,0	0,2	4,0	0,9	1,7	0,1	2,0	0,8
ФВ ЛШ $< 45\%$	5,0		4,1		1,4		2,0	
СШВЛП ≥ 30 см/с	5,9	0,3	4,1	0,7	1,8	0,06	2,0	0,9
СШВЛП < 30 см/с	5,2		3,9		1,5		2,0	

Отже, з вищенаведених даних видно, що жінки з ФП мали більш високий рівень тривоги, достовірно більш знижену як фізичну, так і емоційну складову ЯЖ в порівнянні з чоловіками ($p=0,0001$). У пацієнтів з АГ був виявлений достовірно більш високий рівень депресії ($p=0,004$). Хворі з сумою балів CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 мали більш високі рівні тривоги ($p=0,04$) та депресії ($p=0,03$), а також значно гірші фізичну ($p=0,0001$) й емоційну ($p=0,0002$) складові ЯЖ. Наявність діабету 2 типу ніяк не відзначилася на емоційному статусі й обох компонентах HeartQoI. Цікаво, що, в порівнянні з хворими з вперше виявленою ФП, пацієнти з повторною ФП мали достовірно ($p=0,008$) більш високий рівень тривоги. У хворих віком ≥ 65 років показники фізичного компонента HeartQoI були закономірно гіршими ($p=0,03$), але водночас не було виявлено будь-якої різниці в їхньому емоційному статусі ($p=0,2$). Пацієнти з самостійно вказаним

функціональним класом EHRA III-IV, в порівнянні з більш низьким функціональним класом, мали достовірно гірший фізичний компонент ЯЖ ($p=0,0001$), що закономірно, оскільки обидва показники відображають функціональний статус, а також лише на рівні тенденції – більш високий рівень депресії ($p=0,09$). Хворі з NYHA III-IV мали достовірно більш високий рівень депресії ($p=0,03$) та гірші фізичний ($p<0,0001$) та емоційний ($p=0,04$) компоненти ЯЖ. Пацієнти з $IMT >30$ кг/м² у цілому не мали жодних достовірних відмінностей у проаналізованих показниках, а лише на рівні тенденції ($p=0,09$) – вищий рівень тривоги. Хворі з КЛКр <90 мл/хв були більш депресивними, в порівнянні з пацієнтами з нормальним КЛКр, в той час як у фізичному компоненті ЯЖ різниця спостерігалася лише на рівні тенденції в бік гірших значень ($p=0,09$), що ймовірно пов'язано зі значущим взаємозв'язком між КЛКр та віком, артеріальним тиском і показниками атеросклерозу. Прийом варфарину ≥ 6 місяців ніяк не відобразився на емоційному стані хворих і не був достовірно пов'язаний з фізичним компонентом HeartQol у даній вибірці. Те ж саме було вірним для змінних НІМ та зниженої скоротливої функції ЛШ. Показники фізичного компонента ЯЖ на рівні тенденції ($p=0,06$) відрізнялися між групами пацієнтів зі зниженою СШВЛП <30 см/с, що скоріш за все обумовлено достовірною асоціацією даного показника з іншими факторами, які більш тісно впливали на досліджувану змінну.

Далі було розраховано відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом і рівнем достовірності для оцінки взаємозв'язку між факторами, що вивчаються, та тривогою (HADS Т >7), депресією (HADS Д >7) та низькою ЯЖ згідно з фізичним та емоційним компонентами HeartQol (<2). Хворі з $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ мали достовірно вищий ризик розвитку тривожного розладу, виявлення низького фізичного й емоційного компонентів ЯЖ: 3,5 (2,8-4,2) ($p=0,02$); 4,9 (4,2-5,7) ($p=0,0002$); 4,9 (4,2-5,5) ($p=0,0005$) відповідно. Жінки з ФП також мали достовірно вищий ризик тривоги, низького фізичного й емоційного компонентів ЯЖ: 4,2 (3,4-5,0) ($p=0,005$); 8,1 (6,8-9,4) ($p=0,0001$); 6,2 (5,3-7,1) ($p=0,0001$). Цікаво, що рівень достовірності для розвитку даних розладів у жінок був навіть вищим, у порівнянні з хворими з $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$. З

високим рівнем депресії HADS D >7 , але не тривоги ($p=0,06$) був пов'язаний низький фізичний компонент HeartQol <2 : 5,9 (5,2-6,6) ($p=0,007$). У пацієнтів з поверхневими НІМ достовірно вищим був ризик виявлення низького (<2) фізичного компонента HeartQol: 7,3 (5,2-9,4) ($p=0,02$), проте не спостерігався значущий зв'язок з їхнім емоційним статусом. Стосовно всіх груп НІМ подібний зв'язок виявлявся на рівні тенденції: 2,4 (1,5-3,3) ($p=0,05$). Хворі віком ≥ 65 років мали достовірно вищі шанси гіршого фізичного компонента ЯЖ (2,6 (1,7-3,4)) ($p=0,03$) та на рівні тенденції – емоційного компонента ЯЖ (2,2 (1,4-2,9)) ($p=0,06$). Показники низької ФВ ЛШ $<45\%$, КлКр <90 мл/хв, СШВЛП <30 см/с, ІМТ >30 кг/м² і наявність цукрового діабету не були достовірно взаємопов'язаними з вказаними змінними. Самостійна оцінка вираженості симптомів аритмії ЕНРА III-IV була достовірно взаємозв'язаною з фізичним компонентом ЯЖ (4,5 (3,7-5,3)) ($p=0,0003$), у той час як ФК серцевої недостатності NYHA III-IV був достовірно пов'язаний з рівнем тривоги (3,6 (2,6-4,6)) ($p=0,04$) та емоціональним компонентом HeartQol (3,9 (3,1-4,8)) ($p=0,02$), лише на рівні тенденції – з фізичним компонентом HeartQol (4,0 (3,2-4,8)) ($p=0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Відношення шансів і рівень достовірності для високого рівня тривоги, депресії та низького фізичного й емоційного компонентів якості життя в різних групах досліджуваних хворих

Показники	HADS T >7 ВШ (95 %ДІ), р- знач.	HADS D >7 ВШ (95 %ДІ), р- знач.	HeartQol фіз <2 ВШ (95 %ДІ), р- знач.	HeartQol ем <2 ВШ (95 %ДІ), р- знач.
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	3,5 (2,8-4,2), 0,02	2,1 (1,3-2,9), 0,2	4,9 (4,2-5,7), 0,0002	4,9 (4,2-5,5), 0,0005

Показники	HADS T >7 ВШ (95 %ДІ), р- знач.	HADS D >7 ВШ (95 %ДІ), р- знач.	HeartQol фіз <2 ВШ (95 %ДІ), р- знач.	HeartQol ем <2 ВШ (95 %ДІ), р- знач.
Діабет	0,5 (-0,6-1,6), 0,3	0,9 (-0,3-2,0), 0,9	0,8 (-0,1-1,7), 0,7	1,4 (0,5–2,2), 0,5
Вік ≥65 років	1,2 (0,4-2,1), 0,7	1,8 (0,9-2,6), 0,3	2,6 (1,7-3,4), 0,03	2,2 (1,4-2,9), 0,06
Повторний пароксизм ФП	2,7 (1,9-3,4), 0,08	0,8 (-0,1-1,6), 0,7	1,4 (0,6-2,2), 0,5	2,2 (1,5-2,9), 0,07
Стать (жіноча)	4,2 (3,4-5,0), 0,005	1,5 (0,5-2,5), 0,4	8,1 (6,8-9,4), 0,0001	6,2 (5,3-7,1), 0,0001
ЕНРА III-IV	2,2 (1,4-2,9), 0,1	1,2 (0,4-2,0), 0,8	4,5 (3,7-5,3), 0,0003	2,1 (1,4-2,8), 0,08
НУНА III-IV	3,6 (2,6-4,6), 0,04	1,6 (0,3-2,8), 0,5	4,0 (3,2-4,8), 0,05	3,9 (3,1-4,8), 0,02
ІМТ >30 кг/м ²	2,0 (1,2-2,7), 0,2	1,8 (0,9-2,6), 0,3	1,8 (1,0-2,5), 0,2	1,1 (0,4-1,9), 0,7
Варфарин, міс. >6	1,2 (0,0-2,4), 0,8	0,3 (-1,8-2,4), 0,2	3,2 (1,9-4,5), 0,06	0,9 (-0,2-1,9), 0,8
НІМ усі	1,3 (0,4-2,1), 0,6	1 (0,1-2), 0,9	2,4 (1,5-3,3), 0,05	1,1 (0,4-1,9), 0,7
НІМ поверхневі	0,7 (0,8-2,2), 0,6	0,5 (-1,6-2,5), 0,5	7,3 (5,2-9,4), 0,02	0,5 (-0,9-1,9), 0,3
ФВ ЛШ <45 %	0,8 (-0,4-1,9), 0,7	1,2 (0,1-2,3), 0,8	2,4 (1,3-3,4), 0,1	0,7 (-0,3-1,7), 0,4
КлКр <90 мл/хв	1,7 (1-2,4), 0,3	2,2 (1,4-2,9), 0,2	2,2 (1,4-2,9), 0,06	1,5 (0,8-2,2), 0,4
СШВЛП <30 см/с	1,1 (0,2-2,0), 0,9	0,9 (-0,1-1,8), 0,6	2,0 (1,2-2,8), 0,1	0,8 (0,0-1,6), 0,6

Далі для оцінки впливу на фізичну та загальну ЯЖ незалежних предикторів з потенційно різним механізмом дії було проведене нелінійне оцінювання за допомогою множинної регресії. Результати статистичного розрахунку наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Модель множинної логістичної регресії для фізичної та загальної якості життя HeartQol

Показники	HeartQol фізичний <2		HeartQol загальний <2	
	Wald χ^2	p значення	Wald χ^2	p значення
Стать (жіноча)	5,0	0,02	7,3	0,008
Вік ≥ 65 років	0,8	0,4	0,4	0,5
ФВ ЛШ < 45 %	4,5	0,03	2,1	0,14
Поверхневі НІМ	3,7	0,05	0,4	0,5
EHRA III-IV	4,6	0,03	5,7	0,02
NYHA III-IV	0,2	0,6	0,24	0,6
HADS T	0,3	0,7	0,6	0,4
HADS Д	5,8	0,02	7,4	0,007

Як видно з отриманих даних, жіноча стать ($p=0,02$; $p=0,008$), депресія ($p=0,02$; $p=0,007$) та самотійна оцінка пацієнтами вираженості симптомів аритмії (помірних і виражених) згідно з функціональною шкалою EHRA ($p=0,03$; $p=0,02$) були незалежно пов'язані як з низьким фізичним, так і низьким загальним рівнями ЯЖ, оціненими за допомогою HeartQol. У рамках обраної моделі систолічна дисфункція ЛШ була незалежним предиктором низького фізичного компонента HeartQol ($p=0,03$), проте не загального рівня ЯЖ ($p=0,14$). Поверхневі НІМ асоціювалися з низьким фізичним HeartQol < 2 лише на рівні тенденції ($p=0,05$). Функціональний клас NYHA, оцінений лікарем, не був

незалежно пов'язаний ні з низьким фізичним, ні з низьким загальним рівнями ЯЖ.

У подальшому при аналізі невеликої групи, яка складалася з 41 хворих, протестованих за допомогою MMSE, було визначено, що 14,6 % з них були з сумою балів ≤ 25 , тобто мали м'яку когнітивну дисфункцію. Було проведено порівняння середніх за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні для виявлення ознак, характерних для цих пацієнтів, результати якого представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Порівняння середніх значень деяких показників за допомогою тесту
Манна-Уїтні у хворих з Mini Mental State Examination ≤ 25**

Показники	Середнє значення, MMSE>25, n=35	Середнє значення, MMSE $\leq$ 25, n=6	р-значення, тест МУ
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,0	2,5	0,5
Вік, років	60,5	64,0	0,4
ФВ ЛШ, %	59,4	51,9	0,06
СШВЛП, см/с	39,1	18,6	0,01
КлКр, мл/хв.	89,9	64,2	0,03
HADS Т	5,5	6,5	0,4
HADS Д	3,7	5,7	0,1
HeartQol фіз	1,7	0,8	0,005
HeartQol ем	1,9	1,7	0,5

Як видно з наведених даних, було виявлено, що пацієнти з MMSE ≤ 25 відрізнялися достовірно більш низькими СШВЛП ($p=0,01$), рівнем КлКр ($p=0,03$) та фізичним компонентом HeartQol ($p=0,005$), на рівні тенденції – більш низькою скоротливою функцією ЛШ ($p=0,06$), не відрізнялися за віком, емоційним статусом, анамнезом аритмії.

Висновки до розділу 5

Підсумовуючи даний розділ, можна виділити наступні моменти: у хворих з ФП зниження ЯЖ виявляється в 54,5 % випадків, тривога – в 22,8 %, депресія – в 16,8 %. Жіноча стать, депресія та самостійна оцінка симптомів аритмії (як помірних, так і виражених) були незалежно пов'язані як з фізичним, так і загальним рівнями ЯЖ у пацієнтів з ФП. Систолічна дисфункція ЛШ незалежно асоціюється з фізичним компонентом HeartQol, але не асоціюється з загальним рівнем ЯЖ та не пов'язана з тривогою і депресією. Поверхневі НІМ не були незалежно асоційовані із загальним рівнем ЯЖ у хворих з ФП, проте достовірно асоціювалися з фізичним компонентом HeartQol, а усі НІМ – на рівні тенденції з фізичним компонентом HeartQol.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немymi инфарктами головного мозга / О. С. Сычев, А. А. Бородай, С. В. Федькив, Э. С. Бородай // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – № 1. – С. 54–65. *(Здобувачем сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження, опитування хворих і аналіз відповідей, статистичний аналіз результатів, брала участь у написанні статті)*
2. Сычев О. С. Качество жизни, тревога и депрессия у больных с фибрилляцией предсердий / О. С. Сычев, А. А. Бородай, Э. С. Бородай // Аритмологія. – 2015. – № 1. – С. 44–60. *(Здобувач проводила пошук літературних джерел, брала участь в їх аналізі та написанні статті)*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фібриляція передсердь є найбільш частим порушенням серцевого ритму, а також однією з причин тимчасової непрацездатності, госпіталізації та смертності в різних вікових групах населення й дуже важливою економічною проблемою охорони здоров'я. Основними ускладненнями ФП є розвиток і прогресування серцевої недостатності, загроза тромбоемболічних ускладнень (ішемічні інсульти, тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт міокарда), ризик раптової смерті [40-45]. Одним з найбільш небезпечних ускладнень у хворих на ФП є розвиток порушень мозкового кровообігу. Останнім часом, коли сучасні методи візуалізації дозволяють виявляти інфаркти головного мозку в осіб без анамнезу інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, так звані “німі” інфаркти головного мозку, постали питання щодо основних причин їхнього виникнення, взаємозв'язку з іншою патологією. На сьогодні існують дослідження, що вивчали НІМ, проте досліджень про взаємозв'язок НІМ і ФП – обмежена кількість, а їхні дані досить суперечливі, що призвело до виникнення ряду запитань. Чи мають НІМ кардіоемболічне походження? Чи може ФП, яка є основною причиною кардіоемболічних ускладнень, також призводити до НІМ? Які предиктори НІМ у хворих з ФП? Чи можна розцінювати НІМ як значущий фактор при прийнятті рішення щодо призначення антикоагулянтної терапії? Чи пов'язана антикоагулянтна терапія з виявленням НІМ? Чи пов'язані ФП і німі інфаркти головного мозку з якістю життя, емоційним станом, когнітивною функцією пацієнтів?

Саме тому метою даної роботи була оцінка значення клінічних даних, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, даних доплерівського сканування сонних артерій і візуалізації головного мозку у виявленні німих мозкових інфарктів у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь неклапанного походження.

Для вирішення даної мети були поставлені наступні задачі: по-перше,

визначити частоту НІМ у хворих з персистуючою формою ФП неклапанного походження; по-друге, визначити інструментальні та клінічні показники, асоційовані з НІМ у обстежених хворих; по-третє, визначити зв'язок суми балів шкали CHA₂DS₂-VASc з НІМ в анамнезі. Четвертим завданням було дослідити взаємозв'язок між прихильністю до антикоагулянтної та/або антитромбоцитарної терапій і виявленням НІМ у хворих з персистуючою формою ФП неклапанного походження, а п'ятим – оцінити показники якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з ФП неклапанного походження, наявність у них тривоги, депресії та когнітивної дисфункції, а також виявити їхній взаємозв'язок з НІМ.

Об'єктом дослідження була персистуюча форма фібриляції передсердь неклапанного походження, а предметом дослідження – особливості взаємозв'язку між різними клінічними, ультразвуковими показниками та НІМ у хворих з персистуючою формою ФП неклапанного походження.

У зрізовому проспективному дослідженні було обстежено 156 хворих без інсульту в анамнезі на базі відділу порушень ритму та провідності серця Державної установи Національного наукового центру “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України. У дослідження увійшли 123 пацієнти з фібриляцією передсердь неклапанного походження та 33 з синусовим ритмом без історії ФП, які стали групою контролю для одного з етапів роботи.

На етапі включення в дослідження усім хворим проведено клініко-інструментальне обстеження з метою виявлення причини ФП, факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, яке передбачало збір анамнезу захворювання, сімейного анамнезу, вимірювання зросту, ваги, систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Кожний пацієнт був оглянутий неврологом з метою виключення будь-яких неврологічних симптомів, що відповідали б перенесеним раніше порушенням мозкового кровообігу.

Параметри біохімічного аналізу крові та коагулограми досліджували на

момент госпіталізації в усіх пацієнтів. Основними показниками, що оцінювалися, були міжнародне нормалізаційне відношення та протромбіновий індекс, рівні загального холестерину та тригліцеридів, глюкози натще, а також рівень креатиніну. Для оцінки функції нирок визначали кліренс креатиніну за формулою Кокрофта-Голта.

Усім хворим проводилися трансторакальна та черезстравохідна ехокардіографії для оцінки морфо-функціональних характеристик серця. При ЧСЕХО оцінювали середню швидкість вигнання з вушка лівого передсердя, ступінь феномену спонтанного контрастування та тромби у віщі лівого передсердя. За допомогою ТТЕ оцінювали об'ємні показники порожнини серця, їхні індекси, систолічну та діастолічну функції лівого та правого шлуночків, товщину стінок, а також функціональний стан і морфологію клапанного апарату серця.

Дуплексне сканування судин шиї проводилося з метою виключення їхнього гемодинамічно значущого стенозу $\geq 50\%$.

Мультизрізова комп'ютерна томографія була виконана всім хворим з метою виявлення НІМ. Згідно з сучасними уявленнями, під НІМ розумілася візуалізація ≥ 3 мм або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що відносилася б до ділянки ураження.

Усім хворим було проведено анкетування, питання в якому були пов'язані з прихильністю до антикоагулянтної терапії й оцінкою рівня якості життя і здоров'я пацієнта (за допомогою валідованих анкет HeartQoL та EuroQOL 5D, також хворі самостійно оцінювали ступінь впливу симптомів ФП на їхню щоденну активність згідно з функціональною класифікацією EHRA), тривогою та депресією (шкала HADS), також виконувався MMSE тест з метою виявлення когнітивних порушень.

Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використовувався пакет Excel (Microsoft Office 2010, США). Основна частина математичної обробки виконувалася з використанням стандартного

статистичного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., Oklahoma, США).

Основні характеристики пацієнтів з ФП: середній вік $60,5 \pm 9,4$ роки, середній анамнез фібриляції передсердь $3,6 \pm 4,5$ роки, а середня тривалість епізоду ФП – $7,0 \pm 14,4$ місяці. Середній бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc у обстежених хворих складав $2,1 \pm 1,3$ бали, середній бал по шкалі симптомності аритмії EHRA становив $2,5 \pm 0,8$ бали, а функціональний клас по NYHA – $1,9 \pm 0,7$. САТ в середньому становив $132,7 \pm 17,8$ мм рт. ст., а ДАТ – $83,9 \pm 12,7$ мм рт. ст. Індекс маси тіла складав $30,6 \pm 5,5$ кг/м². Що ж стосується лабораторних показників, отриманих на момент госпіталізації до стаціонару, то середній рівень МНВ становив $1,5 \pm 0,5$, середній рівень глюкози – $6,0 \pm 1,5$ ммоль/л, середній рівень холестеролу – $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, а середній кліренс креатиніну був $88,6 \pm 29,3$ мл/хв. Стосовно ехокардіографічних показників, середня ФВ ЛШ становила $55,2 \pm 10,3$ %, середній індекс маси міокарду лівого шлуночка – $107,4 \pm 26,6$ г/м², середній індекс кінцево - діастолічного об'єму – $51,6 \pm 15,5$ мл/м², індекс лівого передсердя – $39,0 \pm 9,0$ мл/м², а його діаметр – $4,7 \pm 0,6$ см. Em становила в середньому $12,0 \pm 3,5$, Sm – $7,4 \pm 1,8$ см/с, співвідношення E/Em було в середньому $9,2 \pm 4,9$, Stc дорівнювала в середньому $11,6 \pm 2,1$, а середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя складала $35,2 \pm 16,3$ см/с. Систолічний тиск у легеневій артерії в середньому становив $33,3 \pm 14,4$ мм рт.ст..

Хворі з СР за основними демографічними, клінічними, лабораторними й інструментальними характеристиками були співставними з пацієнтами з ФП і не мали достовірної різниці за всіма переліченими показниками.

Розповсюдженість, клінічні та ехокардіографічні предиктори німих мозкових інфарктів у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь неклапанного походження. Завданням першої частини дослідження було спробувати диференціювати німі інфаркти головного мозку з потенційно кардіоемболічним механізмом походження від обумовлених хворобою невеликих артерій і виявити клінічні й ехокардіографічні предиктори цих

груп НІМ. У дослідження увійшли 123 послідовних хворих з неклапанною фібриляцією передсердь без інсульту в анамнезі. КТ без контрастування була проведена всім пацієнтам даного дослідження до виконання кардіоверсії. Згідно з сучасними уявленнями, під НІМ розумілася візуалізація ≥ 3 мм або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, що відносилася б до ділянки ураження [141].

Після аналізу даних МСКТ німі мозкові інфаркти були виявлені в 34,2 % ($n=42$) випадків. Серед пацієнтів з НІМ ураження в 69 % ($n=29$) випадків виявлялися в одній гемисфері, 31 % ($n=13$) – у двох. Однобічні НІМ частіше були правобічними (у 45,2 %; $n=19$) і рідше виявлялися в лівій гемисфері (23,8 %; $n=10$). 45,2 % ($n=19$) хворих мали одне вогнище, 54,8 % ($n=23$) – два та більше.

Для виявлення факторів, які б достовірно асоціювалися з німими мозковими інфарктами, хворі були розподілені на групи в залежності від розміру та локалізації вогнищ. Була виділена група великих, nelaкунарних НІМ ≥ 15 мм, що виявлялися у 8,1 % ($n=10$) пацієнтів. Потім згідно з локалізацією ми розділили всі НІМ на поверхневі (10,6 %; $n=13$) (які включали в себе німі інфаркти з кортикально-субкортикальною локалізацією) та базальні (23,6 %; $n=29$) (включаючи променевий вінець, стріатопаллідум та/або внутрішню та зовнішню капсули, мозочок, таламус і міст).

Ми не виявили достовірних відмінностей між групами у віці, сумі балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, тривалості епізоду й анамнезі аритмії, а також в ехокардіографічних показниках і таких біохімічних показниках як МНВ, рівень холестеролу, глюкози та натще кліренсу креатиніну.

Єдиною відмінністю в цих групах виявився діаметр вогнища ураження, який був достовірно більшим у групах НІМ ≥ 15 мм і поверхневих НІМ у порівнянні з базальними ($p<0,001$).

Після проведеного аналізу було отримано достовірний взаємозв'язок між поверхневими НІМ та НІМ ≥ 15 мм, які, на відміну від групи базальних

інфарктів, достовірно корелювали один з одним.

При аналізі відсоткового представлення основних клінічних, інструментальних і лабораторних характеристик була виявлена наступна закономірність, хоча у хворих з НІМ ≥ 15 мм і поверхневими НІМ були відсутні тромби у ВЛП, виміри, пов'язані з емболічною причиною ураження мозку (СШВЛП < 30 см/с, тромб у ЛШ, Sm < 7 см/с, акінез/гіпокінез стінок ЛШ) частіше виявлялися в групах з НІМ ≥ 15 мм і поверхневими НІМ, що в подальшому було використано для оцінки предикторів. Так, після проведення уніваріантного аналізу основними предикторами для НІМ ≥ 15 мм виявилися СШВЛП < 30 см/с, Sm < 7 см/с, акінез/гіпокінез стінок ЛШ, кліренс креатиніну < 90 мл/хв, атерому в дузі аорти > 5 мм і високий бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . Основними предикторами для поверхневих НІМ були СШВЛП < 30 см/с, глікемія натще ≥ 7 ммоль/л. Вік ≥ 65 років, зниження кліренсу креатиніну й атерому в дузі аорти > 5 мм асоціювалися з базальними НІМ, що в сумі говорить про їхню неемболічну причину. У подальшому ми більш детально проаналізували зв'язок віку з іншими факторами ризику серцево-судинних хвороб і виявили, що вік був достовірно пов'язаний з атеромами в дузі аорти, кліренсом креатиніну, систолічним артеріальним тиском і товщиною комплексу інтима-медіа ($p=0,0001$), тобто тими показниками, які також пов'язують з лакуарними неемболічними інфарктами.

Далі був виконаний покроковий логістичний мультиваріантний регресійний аналіз для побудови математичної моделі, що включала б клінічні та ехокардіографічні параметри для оцінки незалежних предикторів, які б асоціювалися з різними групами НІМ. Було виявлено, що шкала CHA₂DS₂-VASc була незалежним предиктором поверхневих НІМ ($p=0,03$), а низька СШВЛП < 30 см/с була незалежно пов'язаною як з НІМ ≥ 15 мм ($p=0,03$), так і з поверхневими НІМ ($p=0,02$). У випадку базальних НІМ кліренс креатиніну < 90 мл/хв виявився єдиним незалежним предиктором для цієї групи ($p=0,04$).

Для того, щоб виявити, чи можуть ехокардіографічні предиктори в загальній групі НІМ бути предикторами, незалежними від клінічних, побудовано модель множинної регресії, що включала б у себе основні три параметри, які мали найбільшу значущість в окремих групах НІМ – це бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc, СШВЛП <30 см/с і КлКр <90 мл/хв. Незалежними предикторами загальної групи НІМ у пацієнтів з ФП стали сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і зниження кліренсу креатиніну <90 мл/хв. У результаті знижена середня швидкість вигнання з ВЛП <30 см/с залежала від цих предикторів. Це може пояснюватися тим, що більшість НІМ мали не кардіоемболічну природу в загальній групі НІМ та тісно асоціювалися з відомими факторами ризику, які входять до шкали CHA₂DS₂-VASc.

У подальшому для відповіді на запитання, чи може ФП бути незалежним предиктором НІМ, був проведений такий самий аналіз для загальної групи пацієнтів, яку складали 123 хворих з неклапанною ФП та 33 – з СР. Група пацієнтів з СР була достовірно співставна з групою ФП за основними базовими показниками. Німі інфаркти головного мозку в загальній групі були виявлені в 31,4 % (n=49) випадків: серед хворих із СР у 21,2 % (n=7), з ФП – у 34,2 % (n=42) (p=0,15). Група НІМ ≥15мм (8,1 %; n=10) (середній діаметр (27,5±10,6) мм) була виявлена лише у хворих з ФП. Поверхневі НІМ спостерігалися в 10,6 % хворих з ФП (n=13) й у 9,0 % (n=3) – з СР (p=0,8), у той самий час, група поверхневих НІМ у пацієнтів з ФП достовірно (p=0,01) відрізнялася більшим розміром вогнища. Базальні НІМ також однаково часто зустрічалися в групах з та без ФП у 23,6 % (n=29) та 24,0 % (n=8) відповідно (p=0,9). У пацієнтів з базальними НІМ без історії ФП достовірно частіше виявлявся офісний систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥160 мм рт. ст. (p=0,03), а у хворих з ФП та базальними НІМ достовірно частіше спостерігався знижений КлКр <90 мл/хв (p=0,002). У порівнянні тих самих показників у групі поверхневих НІМ хворі без ФП достовірно відрізнялися тим, що всі пацієнти в ній були жінками (p=0,03). Далі була побудована модель логістичної мультиваріантної регресії для

оцінки незалежних клінічних предикторів НІМ у загальній групі обстежуваних хворих. У межах отриманої моделі основними предикторами НІМ були офісний САТ ≥ 160 мм рт. ст. ($p=0,04$) та ФП ($p=0,01$). У подальшому для з'ясування, чи була ФП незалежним від суми балів $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ і САТ ≥ 160 мм рт. ст. предиктором НІМ, була збудована модель, яка включала тільки дані показники. Після аналізу визначено, що ФП достовірно була незалежним від суми балів за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ та САТ ≥ 160 мм рт. ст. предиктором НІМ ($p=0,02$).

Отже, підсумовуючи дану частину роботи, можна зробити наступні висновки: німі мозкові інфаркти виявляються в 34,2 % хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження. Великі та поверхневі НІМ достовірно та незалежно асоційовані з низькою СШВЛП < 30 см/с та іншими ехокардіографічними факторами ризику емболій, такими як $\text{Sm} < 7$ см/с, акінез/гіпокінез стінок ЛШ та, за відсутності гемодинамічно значущих атеросклеротичних уражень сонних артерій та/або великих артерій мозку, мають емболічне походження, адже пов'язані з факторами, що асоціюються з емболічними ускладненнями. Незалежним предиктором невеликих базальних НІМ є знижений кліренс креатиніну < 90 мл/хв. Збільшення суми балів за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ асоціюється з усіма німими мозковими інфарктами без гострої клінічної картини в анамнезі, що відображає вплив суми кожного окремого фактора ризику цієї шкали на ступінь навантаження захворюванням і його наслідки. Фібриляція передсердь і систолічний артеріальний тиск ≥ 160 мм рт. ст. є предикторами виявлення НІМ, незалежними від віку, статі, діабету, знижених систолічної функції ЛШ < 45 % і кліренсу креатиніну < 90 мл/хв. ФП є предиктором виявлення НІМ, незалежним від шкали $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ і систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм рт. ст. ЧСЕХО та методи нейровізуалізації головного мозку є корисними інструментами для додаткової оцінки ризику кардіоемболій у хворих з ФП.

Прихильність і контроль довготривалої антикоагулянтної терапії у

хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження та їхній взаємозв'язок з німими інфарктами головного мозку

Наступним підкроком нашої роботи було оцінити прихильність до антикоагулянтної терапії у хворих з ФП та визначити взаємозв'язок між прихильністю до терапії та виявленням НІМ. Для дослідження питання прихильності та контролю АКТ усі пацієнти заповнювали анкети, в яких вони відповідали на питання, що стосувалися прийому антикоагулянтів та “upstream”-терапії. Після аналізу відповідей було визначено, що середня тривалість прийому АКТ становила $4,1 \text{ міс.} \pm 11,7$. Проте до опитування, яке проводилося на момент госпіталізації до стаціонару, практично 40 % хворих взагалі не приймали жодних препаратів, що попереджують тромбоемболічні ускладнення, 11 % пацієнтів приймали ацетилсаліцилову кислоту, а менше 50 % хворих у сумі – варфарин чи нові антикоагулянти. Також більше 50 % пацієнтів на момент дослідження не знали, що означає показник МНВ, і це все при тому, що середня тривалість історії ФП в обстежених хворих становила 3,2 роки, середня тривалість епізоду аритмії – 7,4 місяці та лише у 28,1 % осіб ФП була виявлена вперше. Це може бути поясненням тому, що тільки 14,25 % хворих, які взяли участь у дослідженні, мали показник МНВ в межах 2-3. Що ж стосується регулярності контролю антагоністів вітаміну К, то менше 20 % респондентів регулярно, хоча б 1 раз на місяць контролювали МНВ. Середня тривалість прийому АКТ для груп пацієнтів, які контролювали МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць”, становила 9,25 місяців, для групи “не регулярно” – 12,9, “не контролюю” – 0,4, а для групи “не знаю що це за показник” – 0,5. Середня тривалість епізоду аритмії для груп контролю МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць” мала значення 6,9 місяців, для групи “не регулярно” – 11,7, “не контролюю” – 4,4, а для групи “не знаю що це за показник” – 6,4. Середня тривалість історії аритмії для груп контролю МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць” становила 3,8 років, для групи “не регулярно” – 5,6, “не контролюю” – 3,3, а для групи “не знаю що це за показник” – 3,1.

Наступним оцінювалося питання “Що Ви робите, якщо показник МНВ незадовільний?”. Приблизно 70 % респондентів, які приймали варфарин, хоч і контролювали МНВ, але нічого не здійснювали у випадку, коли його показник був незадовільним, причому середній анамнез аритмії у цій групі становив 3,8 роки, тривалість епізоду аритмії – 7 місяців, тривалість прийому АКТ – 10,9 місяців. Середній анамнез аритмії в групі пацієнтів “зв’язуюсь з лікарем”, яка складалася лише з 30,1 % опитаних, мав значення 4,4 роки, середня тривалість епізоду – 8 місяців, тривалість прийому АКТ – 3,1 місяці. Це знайшло відображення в результатах МНВ: його середнє значення в групі “нічого не здійснюю” дорівнювало $1,66 \pm 0,5$, у групі “зв’язуюсь з лікарем” – $2,0 \pm 0,4$ ($p=0,2$). Проаналізувавши зв’язок результату МНВ на момент дослідження з тривалістю та контролем прийому варфарину, ми отримали наступні дані: серед хворих, які приймали варфарин більше 6 місяців, у 29,41 % показник МНВ на момент дослідження становив 2-3, тоді як такий показник у групі <6 місяців мав значення лише 11,32 % ($p=0,04$). Регулярність контролю також достовірно впливала на результат МНВ в момент госпіталізації – серед пацієнтів, які регулярно контролювали МНВ, 33,33 % мали показник МНВ 2-3 проти групи “не контролюю” (6,25 %) ($p=0,008$). Крім того, серед хворих, які регулювали дозу самостійно чи радилися з лікарем, МНВ 2-3 був виявлений у 32,0 % випадків проти 6,9 % для групи “нічого не здійснюю” ($p=0,003$).

Після порівняння пацієнтів з вперше виявленою ФП із середньою тривалістю історії аритмії 0,8 року та хворих з повторним епізодом фібриляції передсердь із середньою тривалістю 4,7 років ми виявили цікаві та не дуже втішні, на нашу думку, результати. Так, МНВ в межах терапевтичного діапазону 2-3 на момент госпіталізації до стаціонару мали лише 14,7 % пацієнтів з первинним епізодом ФП, 13,8 % – з повторною ФП. Не приймали жодних АКТ/АТТ третина пацієнтів з повторним епізодом (33,3 %) і більше половини (52,9 %) – з вперше виявленою аритмією. Нічого

не здійснювали при незадовільних результатах МНВ 64,4 % осіб з повторними епізодами ФП, 87 % – з вперше виявленою ФП. Не знали, що таке МНВ, 44,8 % пацієнтів з повторними епізодами, 76,5 % – з первинними. Не знали, що таке варфарин, 36,8 % хворих з повторною ФП, 61,8 % – з вперше виявленою.

У подальшому, аналізуючи відповіді на питання “Протягом останнього року, як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти” та/або “Протягом останнього місяця, як часто Ви приймали призначені лікарем медикаменти?”, ми визначили структуру прихильності до загальної терапії протягом останнього року та/або останнього місяця в опитаних пацієнтів. Так, протягом останнього року майже третина хворих приймали призначену терапію менше 50 % часу, 9,5 % пацієнтів приймали ліки, призначені лікарем, 50 % часу та стільки ж осіб приймали ліки, призначені лікарем, 90 % часу, 7,6 % пацієнтів приймали ліки 75 % часу, а майже 44 % осіб приймали усі ліки, призначені лікарем, цілий рік, тобто 100 % часу. Що стосується прихильності до прийому препаратів, призначених лікарем, протягом останнього місяця, то структура відповідей виглядає наступним чином: майже 65 % пацієнтів приймали ліки увесь місяць, по 7,6 % хворих приймали ліки, призначені лікарем, 90 % і 75 % часу, половину місяця ліки приймали майже 5 % пацієнтів, а менше половини місяця – 15,2 % осіб.

Останнім запитанням було “Як швидко Ви відмінюєте ліки після виписки зі стаціонару?”. З відповідей ми визначили, що майже 80 % пацієнтів не відмінюють ліки самостійно, відмінюють через 6 місяців і через 1 місяць по 4 % осіб, не бачать сенсу приймати ліки поза стаціонаром 13 % пацієнтів. Після аналізу всіх відповідей стає зрозумілим, чому питання прихильності до загальної терапії та, зокрема, антикоагулянтної терапії й досі постає наріжним каменем для сучасної медицини і потребує подальшого дослідження, пояснення та правильного інформування пацієнтів про необхідність постійного прийому лікарських засобів. На нашу думку, одними

з основних факторів, які можуть вплинути на змінення ситуації, є навчання та постійна мотивація хворих приймати та регулярно контролювати антикоагулянтні засоби, пояснюючи користь їхнього прийому та ризики за відсутності контролю.

У подальшому ми намагалися проаналізувати зв'язок між прихильністю до АКТ та виявленими НІМ. Враховуючи те, що дане дослідження було трансверзальним, а не поздовжнім, і невеликим за розподіленням груп НІМ, робити однозначні висновки про вплив прихильності до АКТ на розповсюдженість НІМ складно. Так, ми не виявили достовірного взаємозв'язку між прихильністю до АКТ та виявленням НІМ, що, на нашу думку, обумовлено тим, що пацієнти на час проведення дослідження мали незадовільну прихильність та обізнаність щодо АКТ. Також ми не виявили достовірного зв'язку між НІМ і прихильністю до призначеної лікарем терапії протягом року, адже, зі слів пацієнтів, 61,1 % хворих з НІМ 100 % часу приймали призначені лікарем медикаменти, лише 25 % приймали їх менше половини часу.

Оскільки наше дослідження було сконцентровано на прихильності до тривалої АКТ у хворих з ФП для первинної профілактики інсульту, підсумовуючи даний розділ, можна сказати, що в амбулаторних умовах недостатня кількість пацієнтів тривало приймали антикоагулянти та ще менша їхня кількість регулярно й ефективно контролювали МНВ: 40 % осіб не приймали жодних препаратів, 11 % – ацетилсаліцилову кислоту, сумарно менше 50 % – варфарин або нові антикоагулянти. Незважаючи на переважну кількість хворих з $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ у дослідженні, багаторічну історію ФП, як опитування, так і початкове вимірювання МНВ вказують на неадекватність прийому та контролю АКТ, оскільки більше 50 % пацієнтів не знали, що таке показник МНВ, причому тривалість прийому антикоагулянтів для груп осіб, які контролювали МНВ “регулярно 1 раз на тиждень” і “регулярно 1 раз на місяць”, становила 9,25 місяців, лише 14,5 % мали показник МНВ у межах 2-3. На

нашу думку, настільки низький відсоток МНВ на момент скринінгу пов'язаний як з низькою обізнаністю населення про необхідність тривалої АКТ, так і з низькою прихильністю лікарів первинної ланки до сучасних рекомендацій, а також з доступністю та зручністю виконання регулярних вимірювань МНВ.

Водночас ризик тромбоемболічних і геморагічних подій у хворих, які приймають антикоагулянти, сильно пов'язаний з її контролем [123]. У нашому дослідженні не було отримано достовірного взаємозв'язку між НІМ і показниками МНВ, а також тривалістю прийому варфарину на момент дослідження, що може бути обумовлено низькою прихильністю й обізнаністю хворих щодо необхідності прийому антикоагулянтів при високих ризиках тромбоутворення, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ балів, у пацієнтів з ФП і відносно невеликою кількістю великих кортикально-субкортикальних НІМ, які асоціюються з кардіоемболічним походженням, у нашій вибірці.

На наш погляд, такі результати роботи ще раз звертають увагу на необхідність подальших досліджень щодо виявлення НІМ у пацієнтів з ФП, прихильності та контролю антикоагулянтів і препаратів “upstream” терапії у цих хворих, перегляду значення НІМ з потенційно емболічними характеристиками (великі, поверхневі, множинні) та можливості включення їх до рубрики явного інсульту для проведення вже вторинної профілактики тромбоемболій у цій популяції хворих з ФП, а також на необхідність більш ретельного контролю прийому АКТ як одного з методів профілактики порушень мозкового кровообігу (як явних, так і німих).

Якість життя, тривога, депресія та когнітивна дисфункція у хворих на фібриляцію передсердь неклапанного походження та з німими інфарктами головного мозку

Подальшим завданням даної роботи було проаналізувати рівень якості життя, частоту виявлення тривоги, депресії та когнітивної дисфункції у хворих з персистуючою формою ФП та оцінити їхній взаємозв'язок з

конкретними клінічними, ехокардіографічними показниками та НІМ. У цій частині дослідження взяв участь 101 хворий з ФП неклапанного походження без анамнезу гострого порушення мозкового кровообігу. Для оцінки ЯЖ усі пацієнти заповнювали опитувальники HeartQoL, EuroQOL 5D, також хворих просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів ФП на їхню щоденну активність згідно з функціональною класифікацією EHRA. Оцінювання емоційного стану проводилося за допомогою внутрішньогоспітального опитувальника тривоги та депресії HADS. Для оцінки когнітивних порушень 41 хворий, що взяв участь у дослідженні, був протестований за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу MMSE.

Щодо результатів, які ми отримали: при відповіді на запитання “Як в загальному Ви б охарактеризували стан свого здоров’я в теперішній час?” лише 26 % респондентів охарактеризували його як “добре”. Більшість хворих дали відповідь “задовільне” (64 %), а 9 % – “погане”. При відповіді на запитання “В порівнянні зі строком 1 рік тому, як би Ви охарактеризували стан свого здоров’я?” 35 % опитаних охарактеризували його як “таке саме”, в той час як більше 50 % відмітили, що стан здоров’я став “гіршим” чи “набагато гіршим” і лише у 12 % пацієнтів стан здоров’я “покривився”. При аналізі відповідей на дані запитання не було отримано достовірної різниці між хворими з вперше виявленою ФП та її вже повторними епізодами. За результатами EuroQol 5D, більше половини пацієнтів (53,5 %) відмічали, що вони мали деякі чи помірні проблеми з рухливістю, майже три чверті (73,3 %) осіб відчували біль чи дискомфорт, більше половини опитаних – тривожність або депресію (53,5 %) різних ступенів виразності, 46,5 % пацієнтів мали проблеми з щоденною активністю.

Після аналізу відповідей на опитувальник HADS визначили, що в досліджуваних хворих достатньо часто виявлялися значущі тривога та депресія (22,8 % і 16,8 % відповідно), а в 7,9 % випадків була зареєстрована висока сума балів як за субшкалою тривоги, так і депресії (більше 7 балів).

Після аналізу рівнів тривоги, депресії, якості життя та впливу на

них різних факторів (як клінічних, демографічних, так і лабораторних, інструментальних) нами було виявлено, що жінки з ФП мали більш високий рівень тривоги, достовірно більш низьку як фізичну, так і емоційну складову ЯЖ в порівнянні з чоловіками ($p=0,0001$). У пацієнтів з АГ був виявлений достовірно більш високий рівень депресії ($p=0,004$). Хворі з сумою балів CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 мали більш високі рівні тривоги ($p=0,04$) та депресії ($p=0,03$), а також значно гірші фізичну ($p=0,0001$) й емоційну ($p=0,0002$) складові ЯЖ. Наявність діабету 2 типу ніяк не відзначилася на емоційному статусі й обох компонентах HeartQoL. Цікаво, що, в порівнянні з хворими з вперше виявленою ФП, пацієнти з повторною ФП мали достовірно ($p=0,008$) більш високий рівень тривоги. У хворих віком ≥ 65 років показники фізичного компонента HeartQoL були закономірно гіршими ($p=0,03$), але водночас не було виявлено будь-якої різниці в їхньому емоційному статусі ($p=0,2$). Пацієнти з самотійно вказаним функціональним класом EHRA III-IV, в порівнянні з більш низьким функціональним класом, мали достовірно гірший фізичний компонент ЯЖ ($p=0,0001$), що закономірно, оскільки обидва показники відображають функціональний статус, а також лише на рівні тенденції – більш високий рівень депресії ($p=0,09$). Хворі з NYHA III-IV мали достовірно більш високий рівень депресії ($p=0,03$) та гірші фізичний ($p<0,0001$) та емоційний ($p=0,04$) компоненти ЯЖ. Пацієнти з IMT >30 кг/м² у цілому не мали жодних достовірних відмінностей у проаналізованих показниках, а лише на рівні тенденції ($p=0,09$) – вищий рівень тривоги. Хворі з КлКр <90 мл/хв були більш депресивними, в порівнянні з пацієнтами з нормальним КлКр, в той час як у фізичному компоненті ЯЖ різниця спостерігалася лише на рівні тенденції в бік гірших значень ($p=0,09$), що ймовірно пов'язано зі значущим взаємозв'язком між КлКр та віком, артеріальним тиском і показниками атеросклерозу. Прийом варфарину ≥ 6 місяців ніяк не відобразився на емоційному стані хворих і не був достовірно пов'язаний з фізичним

компонентом HeartQoI у даній вибірці. Те ж саме було вірним для змінних НІМ та зниженої скоротливої функції ЛШ. Показники фізичного компонента ЯЖ на рівні тенденції ($p=0,06$) відрізнялися між групами пацієнтів зі зниженою СШВЛП <30 см/с, що скоріш за все обумовлено достовірною асоціацією даного показника з іншими факторами, які більш тісно впливали на досліджувану змінну.

Далі було розраховано відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом і рівнем достовірності для оцінки взаємозв'язку між факторами, що вивчаються, та тривогою (HADS T >7), депресією (HADS Д >7) й низькою ЯЖ згідно з фізичним і емоційним компонентами HeartQoI <2 . Так, хворі з $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ мали достовірно більш високий ризик розвитку тривожного розладу, виявлення низького фізичного й емоційного компонентів ЯЖ: 3,5 (2,8-4,2) ($p=0,02$); 4,9 (4,2-5,7) ($p=0,0002$); 4,9 (4,2-5,5) ($p=0,0005$) відповідно. Жінки з ФП також мали достовірно більш високий ризик тривоги, низького фізичного й емоційного компонентів ЯЖ: 4,2 (3,4-5,0) ($p=0,005$); 8,1 (6,8-9,4) ($p=0,0001$); 6,2 (5,3-7,1) ($p=0,0001$). Цікаво, що рівень достовірності для розвитку даних розладів у жінок був навіть вищим, у порівнянні з хворими з $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. З високим рівнем депресії HADS Д >7 , але не тривоги ($p=0,06$) був пов'язаний низький фізичний компонент HeartQoI <2 (5,9 (5,2-6,6)) ($p=0,007$). У пацієнтів з поверхневими НІМ спостерігався достовірно більш високий ризик виявлення низького фізичного компонента HeartQoI (7,3 (5,2-9,4)) ($p=0,02$), проте не було виявлено значущого зв'язку з їхнім емоційним статусом, що стосується усіх груп НІМ, то подібний зв'язок виявлявся на рівні тенденції (2,4 (1,5-3,3)) ($p=0,05$). Хворі віком ≥ 65 років мали достовірно більш високі шанси гіршого фізичного компонента ЯЖ (2,6 (1,7-3,4)) ($p=0,03$), на рівні тенденції – емоційного компонента ЯЖ (2,2 (1,4-2,9)) ($p=0,06$). Показники низької ФВ ЛШ <45 %, КлКр <90 мл/хв, СШВЛП <30 см/с, ІМТ >30 кг/м² і наявність цукрового діабету не були достовірно взаємопов'язані з

вказаними змінними. Самостійна оцінка вираженості симптомів аритмії EHRA III-IV була достовірно взаємозв'язана з фізичним компонентом ЯЖ (4,5 (3,7-5,3)) ($p=0,0003$), у той час як ФК серцевої недостатності NYHA III-IV був достовірно пов'язаний з рівнем тривоги (3,6 (2,6-4,6)) ($p=0,04$) та емоціональним компонентом HeartQol (3,9 (3,1-4,8)) ($p=0,02$), лише на рівні тенденції – з фізичним компонентом HeartQol (4,0 (3,2-4,8)) ($p=0,05$).

Далі для оцінки впливу на фізичну та загальну ЯЖ незалежних предикторів з потенційно різним механізмом дії, було проведене нелінійне оцінювання за допомогою множинної регресії. Визначено, що жіноча стать ($p=0,02$ та $p=0,008$), депресія ($p=0,02$ та $p=0,007$) та самостійна оцінка симптомів аритмії згідно з EHRA (як помірних, так і виражених) ($p=0,03$ та $p=0,02$) були незалежно пов'язані як з низьким фізичним, так і загальним рівнями ЯЖ, оціненими за допомогою HeartQol. У рамках обраної моделі систолічна дисфункція ЛШ була незалежним предиктором низького фізичного компонента HeartQol ($p=0,03$), проте не загального рівня ЯЖ ($p=0,14$). Поверхневі НІМ асоціювалися з низьким фізичним HeartQol <2 лише на рівні тенденції ($p=0,05$). Функціональний клас NYHA, оцінений лікарем, не був незалежно пов'язаний ні з низьким фізичним, ні загальним рівнями ЯЖ.

У подальшому при аналізі невеликої групи хворих ($n=41$), протестованих за допомогою MMSE, було визначено, що 14,6 % з них були з сумою балів ≤ 25 , тобто мали м'яку когнітивну дисфункцію. Після проведеного порівняння середніх за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні для виявлення ознак, характерних для цих пацієнтів, було отримано, що хворі з MMSE ≤ 25 відрізнялися достовірно більш низькими СШВЛП ($p=0,01$), рівнем КлКр ($p=0,03$), фізичним компонентом HeartQol ($p=0,005$), на рівні тенденції – більш низькою скоротливою функцією ЛШ ($p=0,06$) та не відрізнялися за віком, емоційним статусом, анамнезом аритмії.

Підсумовуючи даний розділ, можна виділити наступні моменти: так, у хворих з ФП зниження ЯЖ виявляється в 54,5 % випадків, тривога – в 22,8 %, депресія – в 16,8 %. Жіноча стать, депресія та самостійна оцінка симптомів аритмії (як помірних, так і виражених) були незалежно пов'язані як з фізичним, так і загальним рівнями ЯЖ у пацієнтів з ФП. Систолічна дисфункція ЛШ незалежно асоціюється з фізичним компонентом HeartQol, але не асоціюється з загальним рівнем ЯЖ та не пов'язана з тривогою і депресією. Поверхневі НІМ не були незалежно асоційовані із загальним рівнем ЯЖ у хворих з ФП, проте достовірно асоціювалися з фізичним компонентом HeartQol, а усі НІМ – з фізичним компонентом HeartQol на рівні тенденції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна задача кардіології – визначено значення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, прихильності до прийому антикоагулянтної терапії, якості життя та їхній зв'язок з німими мозковими інфарктами, виявленими за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії у хворих на персистуючу форму фібриляції передсердь неклапанного походження.

1. Визначено, що німі мозкові інфаркти виявляються в 34,2 % хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження. Фібриляція передсердь є незалежним від віку, статі, систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм рт. ст., діабету, знижених систолічної функції лівого шлуночка < 45 % та кліренсу креатиніну < 90 мл/хв предиктором виявлення німих мозкових інфарктів.
2. Доведено, що великі та поверхневі німі мозкові інфаркти достовірно та незалежно асоційовані з низькою середньою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя < 30 см/с, систолічною швидкістю на латеральному сегменті кільця мітрального клапану < 7 см/с, акінезом/гіпокінезом стінок лівого шлуночка та можуть мати кардіоемболічне походження.
3. Показано, що незалежним предиктором невеликих базальних німих мозкових інфарктів є знижений кліренс креатиніну < 90 мл/хв.
4. Доведено, що збільшення суми балів за шкалою стратифікації ризику інсульту асоціюється з виявленням усіх груп німих мозкових інфарктів без гострої клінічної картини в анамнезі.
5. Визначено, що в амбулаторних умовах 40 % пацієнтів не приймали ніяких препаратів, 11 % приймали ацетилсаліцилову кислоту, а в сумі менше 50 % – варфарин або нові антикоагулянти. Більше 50 % хворих не знали, що таке показник міжнародного нормалізаційного відношення. Тривалість прийому антикоагулянтів для груп пацієнтів, які контролювали міжнародне нормалізаційне відношення “регулярно 1 раз на тиждень” та “регулярно 1 раз на місяць” становила 9,25 місяців. Лише 14,5 % мали показник міжнародного

нормалізаційного відношення в межах 2-3.

6. Визначено, що у хворих з фібриляцією передсердь зниження якості життя виявляється в 54,5 %, тривога – у 22,8 %, депресія – в 16,8 %. Жіноча стать, депресія та самостійна оцінка симптомів аритмії (як помірних, так і виражених) були незалежно пов'язані як з фізичним, так і загальним рівнем якості життя в пацієнтів з фібриляцією передсердь.

7. Було доведено, що систолічна дисфункція лівого шлуночка незалежно асоціюється з фізичним компонентом HeartQol, але не асоціюється із загальним рівнем якості життя та не пов'язана з тривогою та депресією. Поверхневі німі мозкові інфаркти не були незалежно асоційовані з загальним рівнем якості життя у хворих з фібриляцією передсердь, проте достовірно асоціювалися з фізичним компонентом HeartQol, а всі німі мозкові інфаркти асоціювалися з фізичним компонентом HeartQol на рівні тенденції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам зі зниженою середньою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя <30 см/с, $S_m <7$ см/с, наявністю акінезу/гіпокінезу стінок лівого шлуночка та відсутністю високого ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc доцільно рекомендувати призначення АКТ, оскільки вони достовірно асоціювалися з великими та поверхневими німими мозковими інфарктами.
2. У випадку виявлення при нейровізуалізації у хворих з ФП великих кортикально-субкортикальних німих мозкових інфарктів ≥ 15 мм та відсутності інших загальновідомих факторів ризику доцільно рекомендувати призначення АКТ.
3. Пацієнти з ФП мають більш ретельно приймати антикоагулянтні засоби, а у випадку застосування антагоністів вітаміну К, навчатися регулярно контролювати рівень МНВ.
4. Оскільки ФП може впливати майже на всі показники якості життя, хворим на ФП рекомендовано рутинне визначення рівня якості життя й емоційного стану за допомогою стандартних опитувальників, які самостійно заповнюються пацієнтом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / О. С. Сичов, В. М. Коваленко, Г. В. Дзяк [та ін.]. – Київ, 2015. – 168 с.
2. Da Silva R. M. Atrial fibrillation: epidemiology and peculiarities in the elderly / R. M. Da Silva // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 13, N 2. – P. 72–77.
3. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study / K. F. Enga, I. Rye-Holmboe, E. M. Hald [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 13, N 1. – P. 10–16.
4. Vermeer S. E. Silent brain infarcts: a systematic review / S. E. Vermeer, W. T. Jr. Longstreth, P. J. Koudstaal // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6, N 7. – P. 611–619.
5. Hahne K. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges / K. Hahne, G. Mönnig, A. Samol // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 65–74.
6. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group / T. R. Price, T. A. Manolio, R. A. Kronmal [et al.] // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28, N 6. – P. 1158–1164.
7. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators / M. D. Ezekowitz, K. E. James, S. M. Nazarian [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, N 8. – P. 2178–2182.
8. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study / R. R. Das, S. Seshadr, A. S. Beiser [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, N 11 – P. 2929–2935.
9. Разводовский Ю. Е. Причины кризиса сердечно-сосудистой смертности в республиках бывшего СССР / Ю. Е. Разводовский // *Мед. новости.* – 2011. –

№ 11. – С. 22–26.

10. Превентивна кардіологія: імплементація міжнародних рекомендацій в Україні / авт.-уклад. : В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, М. М. Долженко, І. М. Горбась ; Асоц. кардіологів України, ВГО "Превентивна кардіологія та реабілітація". – Київ : МОРІОН, 2015. – 103 с.
11. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналіт.-стат. посібник / під ред. : В. М. Коваленка, В. М. Корнацького ; Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска". – Київ : Коломіцин В.Ю., 2014. – 278 с.
12. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / ред. О. Квіташвілі ; Укр. ін-т стратег. дослідж. МОЗ України. – Київ : Медінформ, 2015. – 460 с.
13. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) / V. Fuster, L. E. Rydén, D. S. Cannom [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 16. – P. 1979–2030.
14. Кушаковский М. С. Аритмии сердца: расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение : рук. для врачей / М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин. – 4-е изд., испр. и доп. – СПб. : Фолиант, 2014. – 718 с.
15. Колпаков Е. В. Еще раз про фибрилляцию предсердий (Часть 1) / Е. В. Колпаков, Ю. В. Белов, В. А. Стоногин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 4. – С. 45–52.
16. Терехин В. И. Мерцательная аритмия / В. И. Терехин. – Липецк, 2013. – 170 с.

17. Comparison of the clinical features and outcomes in two age-groups of elderly patients with atrial fibrillation / X. H. Shao, Y. M. Yang, J. Zhu [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1335–1342.
18. Boriani G. Globalization of the epidemiologic, clinical, and financial burden of atrial fibrillation / G. Boriani, L. Diemberger // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, N 6. – P. 1368–1370.
19. Срібна О. В. Епідеміологія фібриляції-тріпотіння передсердь серед населення України за даними популяційних досліджень : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.11 / Срібна Ольга Володимирівна ; Нац. наук. центр “Ін-т кардіології ім. М.Д.Стражеска” АМН України. – Київ, 2009. – 21 с.
20. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations / S. S. Chugh, G. A. Roth, R. F. Gillum, G. A. Mensah // *Glob. Heart*. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 113–119.
21. Negative outcomes associated with medication in patients with chronic atrial fibrillation who present at the emergency department / V. Torres-Degayon, J. M. Torres-Murillo, M. I. Baena-Parejo [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 452–460.
22. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, N 9989. – P. 154–162.
23. Бокерия Л. А. Лечение фибрилляции предсердий. Часть II. Сегодняшние реалии и завтрашние перспективы / Л. А. Бокерия, Л. Д. Шенгелия // *Анналы аритмологии*. – 2014. – № 2. – С. 76–86.
24. Снежицкий В. А. Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Д. А. Бубешко // *Кардиология в Беларуси*. – 2015. – № 4. – С. 129–138.
25. Rahman F. Global epidemiology of atrial fibrillation / F. Rahman, G. F. Kwan, E. J. Benjamin // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 11, N 11. – P. 639–654.
26. Le Heuzey J. Y. Epidemiology, etiology and mechanism of atrial

- fibrillation / J. Y. Le Heuzey // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2011. – Vol. 195, N 4/5. – P. 953–960.
27. The current approach of atrial fibrillation management / A. Amin, A. Houmsse, A. Ishola [et al.] // *Avicenna J. Med.* – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 8–16.
 28. Сердечная Е. В. Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на Северо-Западе России / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева, Б. А. Татарский // *CardioСоматика*. – 2012. – № 3. – С. 45–51.
 29. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A. J. Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, N 22. – P. 2422–2434.
 30. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, N 18. – P. 2370–2375.
 31. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists / S. Levy, M. Maarek, P. Coumel [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, N 23. – P. 3028–3035.
 32. The 2014 Atrial Fibrillation Guidelines Companion: A practical approach to the use of the Canadian Cardiovascular Society guidelines / L. Macle, J. A. Cairns, J. G. Andrade [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 31, N 10. – P. 1207–1218.
 33. Atrial fibrillation: mechanisms and management / eds. : R. H. Falk, P. J. Podrid. – 2nd ed. – Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. – 520 p.
 34. Ховасова Н. О. Сосудистая коморбидность – новый тренд в амбулаторном звене / Н. О. Ховасова, А. Л. Верткин // *Терапия*. – 2015. – № 1. – С. 38–44.
 35. Senoo K. Body mass index and adverse outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial / K. Senoo, G. Y. Lip // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 523–526.

36. The influence of the metabolic syndrome on atrial fibrillation occurrence and outcome after coronary bypass surgery: a 3-year follow-up study / B. Ivanovic, M. Tadic, Z. Bradic [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 62, N 7. – P. 561–568.
37. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation / J. D. Miller, K. N. Aronis, J. Chrispin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 25. – P. 2899–2906.
38. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: pathophysiology and implications for treatment / A. Maan, M. Mansour, E. Anter [et al.] // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 81–85.
39. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, N 6. – P. 1012–1016.
40. Lubitz S. A. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community / S. A. Lubitz, C. Moser, L. Sullivan // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 5. – Art. No e000126.
41. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model / H. Kamel, P. M. Okin, M. S. Elkind, C. Iadecola // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47, N 3. – P. 895–900.
42. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 9. – P. 1042–1046.
43. Passman R. New appraisal of atrial fibrillation burden and stroke prevention / R. Passman, R. A. Bernstein // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 570–576.
44. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study / B. Ruo, A. M. Capra, N. G. Jensvold, A. S. Go // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, N 3. – P. 429–435.
45. Podoleanu C. Stroke prevention in atrial fibrillation: Still room for practice

- improvement / C. Podoleanu, J. C. Deharo // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 108, N 11. – P. 541–543.
46. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective / W. C. Lee, G. A. Lamas, S. Balu [et al.] // J. Med. Econ. – 2008. – Vol. 11, N 2. – P. 281–298.
47. Sipido K. R. Spotlight on atrial fibrillation in Cardiovascular Research / K. R. Sipido // Cardiovasc. Res. – 2016. – Vol. 109, N 4. – P. 463–464.
48. Krummen D. E. Atrial fibrillation and heart failure – identification of patients at risk / D. E. Krummen // Circ. J. – 2016. – Vol. 80, N 3. – P. 587–589.
49. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure / L. H. Ling, P. M. Kistler, J. M. Kalman [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 13, N 3. – P. 131–147.
50. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria / L. B. Goldstein, M. R. Jones, D. B. Matchar [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32, N 5. – P. 1091–1098.
51. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study / P. L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32, N 12. – P. 2735–2740.
52. Kimura K. Cardioembolic stroke associated with atrial fibrillation / K. Kimura, S. Yamashita, K. Shibazaki // Rinsho Shinkeigaku. – 2013. – Vol. 53, N 11. – P. 989–991.
53. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists / H. P. Adams Jr., G. Del Zoppo, M. J. Alberts // Stroke. – 2007. – Vol. 38, N 5. – P. 1655–1711.

54. The prevalence of atrial fibrillation amongst heart failure patients increases with age / F. Ziaei, M. Zaman, D. Rasoul [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 410–411.
55. Abraham J. M. Atrial fibrillation in heart failure: stroke risk stratification and anticoagulation / J. M. Abraham, S. J. Connolly // *Heart Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19, N 3. – P. 305–313.
56. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study / G. S. Yiin, D. P. Howard, N. L. Paul [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130, N 15. – P. 1236–1244.
57. Chronic atrial fibrillation – epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study / P. T. Onundarson, G. Thorgeirsson, E. Jonmundsson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1987. – Vol. 8, N 5. – P. 521–527.
58. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials / *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154, N 13. – P. 1449–1457.
59. Wolf P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22, N 8. – P. 983–988.
60. Characteristics and outcome of acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation / S. Li, S. Wang, M. Gu, B. Cao // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 95, N 43. – P. 3509–3513.
61. Hospital mortality from atrial fibrillation associated with ischemic stroke: a national data report / K. Kongbunkiat, N. Kasemsap, S. Travanichakul [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2015. – Vol. 125, N 12. – P. 924–928.
62. Patients with ischemic stroke and incident atrial fibrillation: a nationwide cohort study / L. Fauchier, N. Clementy, C. Pelade [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, N 9. – P. 2432–2437.
63. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke / L. Friberg, M. Rosenqvist, A. Lindgren [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, N 9. –

P. 2599–2605.

64. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation / M. C. Fang, A. S. Go, Y. Chang [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, N 12. – P. 1033–1077.

65. Wolf P. A. Awareness of the role of atrial fibrillation as a cause of ischemic stroke / P. A. Wolf // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, N 2. – P. e19–e21.

66. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score / D. E. Singer, Y. Chang, L. H. Borowsky, M. C. Fang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 3. – Art. No e000250.

67. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation / C. A. Aakre, C. J. McLeod, S. S. Cha [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, N 2. – P. 426–431.

68. Lip G. Y. Can we predict stroke in atrial fibrillation? / G. Y. Lip // *Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 21–27.

69. Fisher C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C. M. Fisher // *Neurology*. – 1965. – Vol. 15. – P. 774–784.

70. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank / E. H. Chodosh, M. A. Foulkes M. A, Kase [et al.] // *Neurology*. – 1988. – Vol. 38, N 11. – P. 1674–1679.

71. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis / A. Gupta, A. E. Giambrone, G. Gialdini [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, N 3. – P. 719–725.

72. Silent stroke: not listened to rather than silent / M. Saini, K. Ikram, S. Hilal [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, N 11. – P. 3102–3104.

73. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging / M. J. Cha, H. E. Park, M. H. Lee [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, N 4. – P. 655–661.

74. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria / Y. C. Zhu,

C. Dufouil, C. Tzourio, H. Chabriat // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, N 4. – P. 1140–1145.

75. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients / J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Kurkinen [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, N 20. – P. 1742–1749.

76. Olivot J. M. Imaging of brain ischemia / J. M. Olivot // *Rev. Neurol.* – 2011. – Vol. 167, N 12. – P. 873–880.

77. Atrial fibrillation and stroke / A. H. Aamodt, P. M. Sandset, D. Atar [et al.] // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2013. – Vol. 133, N 14. – P. 1453–1457.

78. Comparative performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a National Primary Care database / H. A. Van den Ham, O. H. Klungel, D. E. Singer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 17. – P. 1851–1859.

79. Bernstein R. A. Prevention of stroke in patients with high-risk atrial fibrillation / R. A. Bernstein, R. Passman // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2010. – Vol. 10, N 1. – P. 34–39.

80. Potter G. M. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging / G. M. Potter, F. J. Marlborough, J. M. Wardlaw // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, N 2. – P. 359–366.

81. Slark J. Silent brain infarction in the presence of systemic vascular disease / J. Slark, P. Bentley, P. Sharma // *JRSM Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 1–13.

82. Silent brain infarction – a review of recent observations / K. R. Kovacs, D. Czuriga, D. Bereczki [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2013. – Vol. 8, N 5. – P. 334–347.

83. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) imaging substudy / R. Weber, C. Weimar, I. Wanke [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, N 2. – P. 350–355.

84. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients

with first-ever ischemic stroke / S. H. Oh, N. K. Kim, S. N. Kim [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2010. – Vol. 293, N 1/2. – P. 97–101.

85. New pooled cohort risk equations and presence of asymptomatic brain infarction / J. N. Park, J. H. Park, B. Ovbiagele [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, N 12. – P. 3521–3526.

86. Textbook of stroke medicine / ed. by : M. Brainin, W.-D. Heiss. – Cambridge ; New York : Cambridge University Press, 2010. – 326 p.

87. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study / B. G. Windham, M. E. Griswold, D. Shibata [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43, N 5. – P. 1218–1223.

88. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk / M. M. Poels, E. W. Steyerberg, R. G. Wieberdink [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2012. – Vol. 83, N 12. – P. 1174–1179.

89. Lim J. S. Risk of “silent stroke” in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives / J. S. Lim, H. M. Kwon // Clin. Interv. Aging. – 2010. – Vol. 5. – P. 239–251.

90. Ritter M. A. Silent brain infarcts / M. A. Ritter, R. Dittrich, E. B. Ringelstein // Nervenarzt. – 2011. – Vol. 82, N 8. – P. 1043–1052.

91. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization / L. Capoccia, E. Sbarigia, A. Rizzo [et al.] // Vascular. – 2012. – Vol. 20, N 4. – P. 181–187.

92. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study / C. Bernick, L. Kuller, C. Dulberg [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 57, N 7. – P. 1222–1229.

93. Lo Coco D. Cognitive impairment and stroke in elderly patients / D. Lo Coco, G. Lopez, S. Corrao // Vasc. Health Risk. Manag. – 2016. – Vol. 12. – P. 105–116.

94. Kalaria R. N. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia / R. N. Kalaria, R. Akinyemi, M. Ihara // Biochim. Biophys. Acta. – 2016. –

Vol. 1862, N 5. – P. 915–925.

95. Shea S. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function / S. Shea, M. Di Tullio // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 21. – P. 1998–1999.

96. Cerebral microinfarcts associated with severe cerebral beta-amyloid angiopathy / V. Soontornniyomkij, M. D. Lynch, S. Mermash [et al.] // Brain Pathol. – 2010. – Vol. 20, N 2. – P. 459–467.

97. The relationship between cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts in brain ageing and Alzheimer's disease / E. Kovari, F. R. Herrmann, P. R. Hof, C. Bouras // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2013. – Vol. 39, N 5. – P. 498–509.

98. The impact of cerebral amyloid angiopathy on the occurrence of cerebrovascular lesions in demented patients with Alzheimer features: a neuropathological study / J. De Reuck, V. Deramecourt, C. Cordonnier [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, N 6. – P. 913–918.

99. The Science of vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): A Framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline / R. A. Corriveau, F. Bosetti, M. Emr [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2016. – Vol. 36, N 2. – P. 281–288.

100. The impact of silent vascular brain burden in cognitive impairment in Parkinson's disease / R. Gonzalez-Redondo, J. Toledo, P. Clavero [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2012. – Vol. 19, N 8. – P. 1100–1107.

101. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc Score of 1: systematic review and meta-analysis / R. A. Joundi, L. E. Cipriano, L. A. Sposato [et al.] // Stroke. – 2016. – Vol. 47, N 5. – P. 1364–1367.

102. Impact of silent infarction on the outcome of stroke patients / C. T. Ong, K. C. Sung, S. F. Sung [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2009. – Vol. 108, N 3. – P. 224–230.

103. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function / F. Gaita, L. Corsinovi,

M. Anselmino [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 21. – P. 1990–1997.

104. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? / D. Puccio, G. Novo, V. Baiamonte [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2009. – Vol. 57, N 2. – P. 143–150.

105. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation / A. Kobayashi, M. Iguchi, S. Shimizu, S. Uchiyama // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2012. – Vol. 21, N 4. – P. 310–317.

106. Assessment of silent microembolism by magnetic resonance imaging after cardioversion in atrial fibrillation / M. Vazquez, E. Santos, I. Rodriguez [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2012. – Vol. 65, N 2. – P. 139–142.

107. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) / M. Pepi, A. Evangelista, P. Nihoyannopoulos [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11, N 6. – P. 461–476.

108. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: the ICONS study (Identification of the Cause of Silent Cerebral Infarction in Healthy Subjects) / S. J. Kim, H. Y. Shin, Y. S. Ha [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 353–360.

109. Brain fat embolism. A report of two cases and a brief review of neuroimaging findings / N. Decaminada, M. Thaler, R. Holler [et al.] // Neuroradiol. J. – 2012. – Vol. 25, N 2. – P. 193–199.

110. Koutrolou-Sotiropoulou P. Cardioembolic stroke / P. Koutrolou-Sotiropoulou, K. Stergiopoulos // Acute Card. Care. – 2015. – Vol. 17, N 2. – P. 34–35.

111. Wessler B. S. Controversies in cardioembolic stroke / B. S. Wessler, D. M. Kent // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2015. – Vol. 17, N 1. – Art. No 358.

112. Kim A. S. Evaluation and prevention of cardioembolic stroke / A. S. Kim //

Continuum. – 2014. – Vol. 20, N 2 : Cerebrovascular Disease. – P. 309–322.

113. Features of cardioembolic stroke with persistent and paroxysmal atrial fibrillation – a study with the Japan Stroke Registry / I. Deguchi, T. Hayashi, T. Fukuoka [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2015. – Vol. 22, N 8. – Art. No 121.

114. Amin H. Cardioembolic stroke: practical considerations for patient risk management and secondary prevention / H. Amin, R. J. Nowak, J. L. Schindler // Postgrad. Med. – 2014. – Vol. 126, N 1. – P. 55–65.

115. Incidence and long-term follow-up of silent cerebral lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system as compared with manual ablation / A. Rillig, U. Meyerfeldt, R. R. Tilz [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 15–21.

116. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging / T. Deneke, D. Shin, O. Balta [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8, N 11. – P. 1705–1711.

117. Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction / M. N. Kim, J. S. Moon, S. Y. Park [et al.] // Eur. Neurol. – 2011. – Vol. 65, N 5. – P. 250–256.

118. Small centrum ovale infarcts on diffusion-weighted magnetic resonance imaging / K. Yonemura, K. Kimura, K. Minematsu [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33, N 6. – P. 1541–1544.

119. Halsey C. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation / C. Halsey, A. Chugh // Heart Fail. Clin. – 2016. – Vol. 12, N 2. – P. 193–203.

120. Manolis A. S. Rhythm or rate control management of atrial fibrillation: An overrated dilemma / A. S. Manolis // Hellenic. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 56, N 6. – P. 495–500.

121. Rate control in atrial fibrillation: many questions still unanswered / I. C. Van Gelder, A. H. Hobbelt, B. A. Mulder, M. Rienstra // Circulation. – 2015. – Vol. 132, N 17. – P. 1597–1599.

122. Heart rate and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A combined AFFIRM and AF-CHF substudy / J. G. Andrade, D. Roy, D. G. Wyse

[et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 54–61.

123. Effects of oral anticoagulant therapy in medical inpatients ≥ 65 years with atrial fibrillation / M. Bo, I. Sciarrillo, F. Li Puma [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 117, N 4. – P. 590–595.

124. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation / G. Thrall, G. Y. Lip, D. Carroll, D. Lane // Chest. – 2007. – Vol. 132, N 4. – P. 1259–1264.

125. The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation / T. S. Thompson, D. J. Barksdale, S. F. Sears [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 37, N 4. – P. 439–446.

126. Subjectively reported symptoms in patients with persistent atrial fibrillation and emotional distress / N. Kupper, K. C. Van den Broek, J. Widdershoven, J. Denollet // Front. Psychol. – 2013. – Vol. 4. – Art. No 192.

127. Psychopathology and symptoms of atrial fibrillation: implications for therapy / A. K. Gehi, S. Sears, N. Goli [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 23, N 5. – P. 473–478.

128. Koteles F. Modern health worries, somatosensory amplification and subjective symptoms: a longitudinal study : a longitudinal study / F. Koteles, P. Simor // Int. J. Behav. Med. – 2013. – Vol. 20, N 1. – P. 38–41.

129. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy / P. Dorian, W. Jung, D. Newman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, N 4. – P. 1303–1309.

130. Fatkin D. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo / D. Fatkin, R. P. Kelly, M. P. Feneley // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 23, N 4. – P. 961–969.

131. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the

European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18, N 12. – P. 1440–1463.

132. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, N 2. – P. 107–133.

133. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging / S. F. Nagueh, I. Mikati, H. A. Kopelen [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98, N 16. – P. 1644–1650.

134. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology / A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 2. – P. 230–268.

135. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features / H. Russmann, F. Vingerhoets, J. Ghika [et al.] // Arch. Neurol. – 2003. – Vol. 60, N 3. – P. 351–355.

136. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease / N. Oldridge, S. Hofer, H. McGee [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 98–106.

137. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life / EuroQol Group // Health Policy. – 1990. – Vol. 16, N 3. – P. 199–208.

138. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 52, N 2. – P. 69–77.

139. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies / I. Marzona, M. O'Donnell, K. Teo [et al.] // CMAJ. – 2012. – Vol. 184, N 6. – P. E329–E336.

140. MR imaging of the aging brain: patchy white-matter lesions and dementia / M. Brant-Zawadzki, G. Fein, C. Van Dyke [et al.] // AJNR. Am. J. Neuroradiol. – 1985. – Vol. 6, N 5. – P. 675–682.

141. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / R. L. Sacco, S. E. Kasner, J. P. Broderick [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, N 7. – P. 2064–2089.
142. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 19. – P. 2369–2429.
143. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators / M. Zabalgoitia, J. L. Halperin, L. A. Pearce [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, N 7. – P. 1622–1626.
144. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study) / S. K. Thambidorai, R. D. Murray, K. Parakh [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, N 7. – P. 935–941.
145. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score / T. Kleemann, T. Becker, M. Strauss [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10, N 3. – P. 383–388.
146. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics / R. Mangla, B. Kolar, J. Almast, S. E. Ekholm // *Radiographics*. – 2011. – Vol. 31, N 5. – P. 1201–1214.
147. Fanning J. P. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts / J. P. Fanning, A. A. Wong, J. F. Fraser // *BMC Med.* – 2014. – Vol. 12. – Art. No 119.
148. Adachi T. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke / T. Adachi, S. Kobayashi, S. Yamaguchi // *Intern. Med.* – 2002. – Vol. 41, N 2. – P. 103–108.
149. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a

- systematic review and meta-analysis / S. Kalantarian, H. Ay, R. L. Gollub [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 161, N 9. – P. 650–658.
150. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis / Health Quality Ontario // *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* – 2009. – Vol. 9, N 12. – P. 1–114.
151. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression / E. S. Mearns, C. M. White, C. G. Kohn [et al.] // *Thromb. J.* – 2014. – Vol. 12. – Art. No 14.
152. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly / C. Van Walraven, N. Oake, P. S. Wells, A. J. Forster // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, N 5. – P. 1508–1515.
153. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling / M. Connock, C. Stevens, A. Fry-Smith [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2007. – Vol. 11, N 38. – P. iii–iv, ix–66.
154. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial / S. J. Wilson, P. S. Wells, M. J. Kovacs [et al.] // *CMAJ.* – 2003. – Vol. 169, N 4. – P. 293–298.
155. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project / G. Y. Lip, S. Kamath, M. Jafri [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, N 1. – P. 238–242.
156. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study / L. Di Biase, F. Gaita, E. Toso [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2014. – Vol. 11, N 5. – P. 791–798.
157. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis /

S. Kalantarian, T. A. Stern, M. Mansour, J. N. Ruskin // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158, N 5, pt. 1. – P. 338–346.

158. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review / S. Udompanich, G. Y. Lip, S. Apostolakis, D. A. Lane // *QJM.* – 2013. – Vol. 106, N 9. – P. 795–802.