

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЗАЛІЗНА ЮЛІЯ ІВАНІВНА

УДК: 616.125-07-06: 616.12-008.313.2

ДИСЕРТАЦІЯ

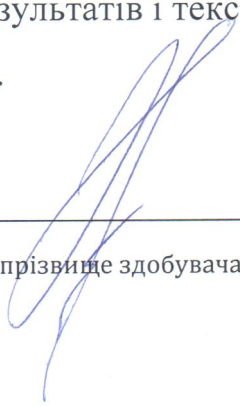
**КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПЕРЕБІГ ТА ОБГРУНТУВАННЯ
ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ
ПЕРЕДСЕРДЬ**

14.01.11 - кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Залізна Ю.І.

Науковий керівник:

Жарінов Олег Йосипович
доктор медичних наук,
професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Залізна Ю.І. Клінічні характеристики, перебіг та обґрунтування підходів до лікування вперше виявленої фібриляції передсердь. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія». - Національна медична академія ім. П.Л. Шупика МОЗ України;

Державна установа «Національний науковий центр Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

У дисертаційній роботі запропоновано обґрунтування підходів до ведення пацієнтів із вперше виявленою ФП на основі оцінки її клінічних характеристик та вивчення перебігу при проспективному 6 місячному спостереженні. Було сплановане і проведене відкрите проспективне аналітично-спостережне дослідження, в яке було включено 124 пацієнта з вперше виявленою фібриляцією передсердь неклапанного генезу. У всіх пацієнтів здійснювали загальноклінічні обстеження, реєстрували електрокардіограму, виконували ехокардіографію, добове моніторування ЕКГ. Призначалось лікування згідно існуючих стандартів. Для повторного обстеження пацієнтів активно викликали через 6 місяців після включення в дослідження. При опитуванні пацієнтів аналізували перебіг хвороби, зокрема, наявність повторних епізодів аритмії, госпіталізацій з приводу декомпенсації СН або інших причин, перенесених інфарктів міокарда, ГПМК, системних тромбоемболічних ускладнень. За період спостереження 9 пацієнтів (7,2%) померли, три з них – внаслідок декомпенсації СН, один – гострого ІМ, три – ГПМК, один – тромбоемболії легеневої артерії, один випадок - раптова смерть вдома. У підсумку через 6 місяців обстежили 115 пацієнтів. За період спостереження у 8 (6,4%) пацієнтів зареєстрували

випадки декомпенсації СН, в одного(0,8%) – нефатальний ІМ, у трьох (2,41%) – ГПМК, у трьох (2,41%) – транзиторні ішемічні атаки. Загалом, протягом 6-місячного періоду спостереження у 25 (20,1%) пацієнтів зареєстрували випадки смерті або важких серцево-судинних подій. У 88 пацієнтів епізод ВВФП закінчився відновленням синусового ритму, з них у 44 (50%) пацієнтів, протягом 6 міс спостереження були зареєстровані рецидиви ФП.

25,8% пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь було діагностовано гострий епізод ФП, в решти пацієнтів фібриляція передсердь була вперше виявлена при обстеженні з огляду на інші скарги, ніж аритмія. Серед захворювань, які виявляли у пацієнтів із ВВФП, домінували артеріальна гіпертензія, ІХС, перенесене раніше гостре порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, ниркова недостатність. Серцева недостатність різних функціональних класів наявна у 63,7% пацієнтів із ВВФП.

Спонтанне відновлення синусового ритму у пацієнтів із ВВФП спостерігали в 45,1% випадків, з них у 37,9% пацієнтів – протягом перших 7 діб, у 25,8 % пацієнтів ритм був відновлений шляхом медикаментозної або електричної кардіоверсії. У 29% пацієнтів було прийнято рішення про недоцільність відновлення синусового ритму. У пацієнтів, у яких обиралась стратегія контролю частоти, порівняно з пацієнтами з минулими формами аритмії, значуще вищим є тромботичний ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc, був гіршим контроль цукрового діабету, спостерігались більш виражені зміни структурно-функціонального стану міокарда, зокрема більшим був розмір ЛП, ПШ та КДО ЛШ.

У пацієнтів із ВВФП і серцевою недостатністю ФК III-IV за NYHA значуще частіше виявляли порушення функції нирок та був гірше контрольований цукровий діабет, порівняно з пацієнтами без супутньої СН. Медіана балу за шкалою CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів із вперше виявленою

ФП без супутньої СН була 2 бали, при наявності СН I-II ФК – 3 бали, при наявності СН III-IV ФК - 5 балів.

У пацієнтів з ВВФП не було виявлено значущих відмінностей щодо частоти виявлення серцевих та несерцевих захворювань, структурно-функціонального стану міокарда, ризику тромбоемболічних ускладнень залежно від класу EHRA. Типові скарги (серцебиття) значуще частіше відмічались у жінок, ніж у чоловіків. Крім того, виражене серцебиття асоціювалось з наявністю і якістю контролю цукрового діабету.

Незалежними предикторами виникнення рецидиву аритмії після перенесеного першого епізоду ФП після відновлення синусового ритму є бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 та рівень СРП ≥ 6 мг/л проти.

Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному спостереженні виявилися СН III/IV функціональних класів за NYHA та мітральна регургітація II/III ступеня.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше були визначені клінічні особливості пацієнтів із вперше виявленою ФП в умовах реальної клінічної практики. Виявлені суттєві відмінності щодо частоти фонових серцево-судинних хвороб, ЦД, дисфункції нирок, а також системного запалення у пацієнтів з ВВФП в залежності від ФК СН. Виявлені відмінності структурно-функціонального стану міокарду, клінічних симптомів, зареєстрованих у зв'язку із вперше виявленою ФП. Вперше здійснена оцінка клініко-функціональних особливостей та супутніх станів у пацієнтів з ВВФП залежно від вираженості симптомів аритмії. У пацієнтів із вираженим серцебиттям спостерігали менш виражені зміни структурно-функціонального стану міокарда, рідше виявляли супутні порушення вуглеводного обміну, і меншим був ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень. Вперше показано, що вірогідність рецидиву у пацієнтів, у яких перший виявлений епізод ФП завершився відновленням ритму протягом 6

місяців спостереження складає 50% . Виявлення рецидивів ФП асоціювалося зі старшим віком, більшою частотою виявлення серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, а також зі зниженням ФВ ЛШ та наявністю вираженої гіпертрофії лівого шлуночка. Незалежними предикторами рецидивуючого перебігу ФП є наявність двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, а також рівень СРП ≥ 6 мг/л.

Показано, що у пацієнтів з ВВФП ризик смерті або нефатальних серцево-судинних ускладнень при 6-місячному спостереженні складає 20,2%. Факторами, що асоціюються з більшою частотою ускладнень є наявність СН, перенесених раніше інфарктів та інсультів, більший КДО ЛШ, нижча ФВ, наявність мітральної та трикуспідальної недостатності, порушення функції нирок. Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному спостереженні є СН III-IV ФК NYHA та мітральна регургітація II-III ступеня.

Практичне значення отриманих результатів полягає в можливості оптимізувати індивідуалізоване формування стратегії лікування та спостереження пацієнта з ВВФП. Врахування наявності незалежних предикторів несприятливого 6-місячного прогнозу, якими є СН III-IV ФК NYHA та мітральна регургітація II-III ступеня забезпечить більш індивідуалізований підхід щодо стратегії лікування та спостереження за пацієнтами з ВВФП. Зокрема, наявність предикторів несприятливого прогнозу може зумовлювати потребу в скороченні часу між візитами пацієнта для оцінки перебігу захворювання, та бути підставою для розгляду необхідності призначення антитромботичної терапії.

Оцінка наявності предикторів рецидиву аритмії, а саме наявність двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc та/чи рівень СРП ≥ 6 мг/л забезпечить покращення оцінки імовірності рецидиву для визначення

потреби в тривалій антиаритмічній та антитромботичній терапії у пацієнтів з ВВФП після відновлення синусового ритму.

Ключові слова: *вперше виявлена фібриляція передсердь, серцева недостатність, рецидиви, ускладнення, прогноз.*

ANNOTATION

Zalizna Yu.I. Clinical characteristics, course and substantiation of treatment approaches for the first detected atrial fibrillation. Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 “cardiology” – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine;

State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

In the dissertation work the justification of approaches to the management of patients with the first detected AF is proposed on the basis of evaluation of its clinical characteristics and studying the course of prospective 6 month observation. An open prospective analytical and observational study was planned and conducted, which included 124 patients with the first detected atrial fibrillation of non-valvular genesis. All patients performed general-clinical examinations, recorded an electrocardiogram, performed echocardiography, and daily ECG monitoring. Treatment was prescribed in accordance with existing standards. Patients were actively induced to re-examine 6 months after inclusion in the study. Patient interviews analyzed the course of the disease, in particular, the presence of repeated episodes of arrhythmia, hospitalizations regarding HF decompensation or other causes of myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, systemic

thromboembolic complications. During the observation period, 9 patients (7.2%) died, three of them due to decompensation of HF, one to acute MI, three to acute cerebrovascular accident, one to pulmonary thromboembolism, one case of sudden death at home. As a result, after 6 months, 115 patients were examined. During the observation period, 8 (6.4%) patients reported cases of decompensation of HF, one (0.8%) - nonfatal MI, in three (2.41%) - acute cerebrovascular accident, in three (2.41%) - transient ischemic attacks. In general, during the 6-month follow-up period, 25 (20.1%) patients reported deaths or severe cardiovascular events. In 88 patients, the first detected AF episode ended with a resumption of sinus rhythm, of which 44 (50%) patients had recurrence of AF for 6 months of follow-up.

In 25.8% of patients with first detected atrial fibrillation, an acute episode of AF was diagnosed, in the remaining patients, atrial fibrillation was first detected in the examination for other complaints than arrhythmia. Among the diseases that were observed in patients with FDAF, arterial hypertension, coronary artery disease, previously affected by acute cerebrovascular accident, diabetes mellitus, renal insufficiency dominated. Heart failure of different functional classes is available in 63.7% of patients with FDAF.

Spontaneous recovery of sinus rhythm in patients with FDAF was observed in 45.1% of the cases, of which 37.9% of patients - within the first 7 days, in 25.8% of patients, the rhythm was restored by medication or electrical cardioversion. In 29% of patients, it was decided not to restore sinus rhythm. Patients with a strategy for controlling frequency compared with patients with transient forms of arrhythmia were significantly more likely to have thrombotic risk on the CHA₂DS₂-VASc scale, there was a poorer control of diabetes mellitus, more pronounced changes in the structural and functional status of the myocardium were observed, in particular, the greater the size of the LA, RV and EDV LV.

Patients with FDAF and heart failure in NYHA III-IV were significantly more likely to have renal impairment and poorer control of diabetes mellitus than patients without concomitant HF. The median score on the CHA₂DS₂-VAS scale in patients with the first detected AF without concomitant HF was 2 points, with HF I-II - 3 points, in the presence of HF III-IV - 5 points.

There were no significant differences in the incidence of cardiac and non-cardiac diseases, the structural and functional status of the myocardium, and the risk of thromboembolic events depending on the EHRA class in patients with FDAF. Typical complaints (heartbeat) were significantly more marked in women than in men. In addition, pronounced heartbeat was associated with the presence and quality control of diabetes mellitus.

Independent predictors of the occurrence of arrhythmia recurrence after the first episode of AF after the resumption of sinus rhythm is the score on the scale CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 and the CRP ≥ 6 mg / l.

Independent predictors of unfavorable prognosis with 6-month follow-up were HF III / IV functional classes for NYHA and mitral regurgitation of II / III degree.

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time clinical features of patients with the first detected AF in the conditions of real clinical practice were determined. Significant differences were found regarding the frequency of background cardiovascular diseases, diabetes, renal dysfunction, and also systemic inflammation in patients with FDAF depending on functional class of HF. The differences of the structural and functional state of the myocardium, clinical symptoms registered in connection with the first detected AF were revealed. For the first time an estimation of clinical-functional features and concomitant states in patients with FDAF depending on the severity of symptoms of arrhythmia has been performed. Patients with severe palpitations observed less

pronounced changes in the structural and functional state of the myocardium, rarely detected concomitant carbohydrate metabolism disorders, and a lower risk of thromboembolic complications. For the first time, it has been shown that the probability of recurrence in patients whose first episode of AF was completed with a rhythm recovery within 6 months of follow-up is 50%. The recurrence of AF was associated with older age, greater incidence of heart failure, arterial hypertension and diabetes mellitus, as well as decreased LV and the presence of severe left ventricular hypertrophy. Independent predictors of recurrent AF are the presence of two or more scores on the CHA₂DS₂-VASc scale, as well as the CRP ≥ 6 mg / l.

The risk of death or non-fatal cardiovascular complications in the 6-month follow up is 20.2% in patients with FDAF. Factors associated with a higher incidence of complications include the presence of heart failure and stroke that were previously infected with HF, a greater EDV LV, the presence of mitral and tricuspid insufficiency, and renal dysfunction. Independent predictors of adverse prognosis with 6-month follow-up are HF III-IV NYHA and mitral regurgitation of the IIInd-IIIrd degree.

The practical value of the results obtained is the ability to optimize the individualized formation of a patient's treatment and follow-up strategy with the FDAF. Taking into account the presence of independent predictors of an unfavorable 6-month prognosis, which is the NYHA HF III-IV and II-III mitral regurgitation, will provide a more individualized approach to the treatment strategy and follow-up of patients with FDAF. In particular, the presence of predictors of adverse prognosis may determine the need to shorten the time between visits of the patient to assess the course of the disease, and be the basis for considering the need for antithrombotic therapy.

The evaluation of the presence of autism relapse predictors, namely the presence of two or more scores on the CHA₂DS₂-VASc scale and / or the CRP ≥ 6

mg / l, will improve the assessment of the probability of recurrence in determining the need for prolonged antiarrhythmic and antithrombotic therapy in patients with FDAF after the restoration of sinus rhythm .

Key words: **first detected atrial fibrillation, heart failure, recurrence, complication, prognosis.**

Список публікацій за темою дисертації

1. Жарінов О.Й. , Залізна Ю.І., Міхалєв К.О. Серцева недостатність і клінічні характеристики вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2013. №3. С. 55-62. *(Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено обстеження хворих, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О..Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015. №1. С. 46-52. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку).*
3. Жарінов О.Й., Залізна Ю. І., Міхалєв К. О. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. *Серце і судини*. 2014. №4. С.33-39. *(Автор особисто обстежила всіх хворих, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, підготувала статтю до друку, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).*
4. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із уперше діагностовано фібриляцією передсердь при спостереженні протягом 6-місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №3. С. 40-50. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку, висновки сформульовані спільно з керівником).*
5. Залізна Ю.І. , Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції

- передсердь при 6-місячному спостереженні. Український кардіологічний журнал. 2017. №6. С. 68-77. *(Автор особисто обстежила хворих, провела аналіз літературних джерел, написала текст статті, висновки сформульовані спільно з керівником).*
6. Залізна Ю.І , Жарінов О.Й. Уперше діагностована фібриляція передсердь: перебіг, прогноз і ведення хворих. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.83-91. *(Здобувач особисто виконав пошук та аналіз літературних джерел, здійснив підготовку статті до друку).*
 7. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О. Симптоми, структурно-функціональний стан міокарда і супутні хвороби у пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток 4. С.129. *(Здобувач особисто виконав відбір та обстеження хворих, здійснив написання тез).*
 8. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Клініко-функціональні характеристики та перебіг вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015.Додаток 1. С.148. *(Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).*
 9. Жарінов О.Й , Залізна Ю.І.. Клінічний перебіг уперше виявленої фібриляції передсердь при 6-місячному проспективному спостереженні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. - С.169. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки формульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).*

10. Zalizna I., Zharinov O. First diagnosed non-valvular atrial fibrillation: predictors of major adverse cardiac and cerebrovascular events at 6 months follow-up. The Ukrainian Journal of Cardiology. 2017. №.1. P.153. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку тез до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНА ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ. СТАН ПРОБЛЕМИ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Термінологія. Клінічні симптоми	27
1.2. Фонові хвороби та фактори ризику виникнення ФП	29
1.3. Клінічний перебіг. Оцінка ризику рецидивів	34
1.4. Прогноз	37
1.5. Принципи лікування	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	47
2.2. Методи дослідження	
2.2.1. Загальноклінічне обстеження пацієнтів	57
2.2.2. Трансторакальна ехокардіографія	59
2.2.3. Холтерівське моніторування ЕКГ	62
2.2.4. Методи лікування	62
2.3. Статистична обробка результатів	64
РОЗДІЛ 3. Клінічні характеристики пацієнтів з ВВФП в залежності від наявності та ФК СН	
66	
РОЗДІЛ 4. Клінічні характеристики пацієнтів з ВВФП в залежності від перебігу	
77	

РОЗДІЛ 5. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з ВВФП	87
РОЗДІЛ 6. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів з ВВФП при 6-міс спостереженні	93
РОЗДІЛ 7. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після минушого епізоду ВВФП при 6-міс спостереженні	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	130
ВИСНОВКИ	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149
ДОДАТКИ	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
ВВФП	вперше виявлена фібриляція передсердь
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ІА	індекс атерогенності
ІАПФ	інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту
ІМТ	індекс маси тіла
ІХС	ішемічна хвороба серця
КДР	кінцево-діастолічний розмір
КДО	кінцево-діастолічний об'єм
КІМ	комплекс інтима-медіа
КСР	кінцево-сistolічний розмір
КСО	кінцево-сistolічний об'єм
ЛП	ліве передсердя
ЛШ	лівий шлуночок
ММЛШ	маса міокарду лівого шлуночка
НЗ	відмінність статистично незначуща
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СН	серцева недостатність
СРП	С-реактивний протеїн
ТЗСд	товщина задньої стінки в діастолу
ТГ	тригліцериди
ТМШПд	товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТТГ	тиреотропний гормон
ФВ	фракція викиду
ФК	функціональний клас

ФП	фібриляція передсердь
ХНН	хронічна ниркова недостатність
ХС	загальний холестерин
ХСЛПВЩ	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХСЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХСЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	цукровий діабет
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша тахіаритмія і, без перебільшення, глобальна проблема сучасного світу. Ризик виникнення ФП протягом життя становить приблизно 25%, і переважно це порушення ритму з'являється в похилому віці [119,85]. Несприятливі наслідки ФП полягають у підвищенні захворюваності та смертності, насамперед, через виникнення тромбоемболічних ускладнень [48] і серцевої недостатності (СН) [127]. У пацієнтів з ФП принаймні в два рази збільшується ризик смерті від серцево-судинних причин порівняно з пацієнтами без ФП [42]. Втім, до кінця не з'ясовано, чи у всіх випадках ФП є незалежним предиктором погіршення прогнозу. Цей аспект може особливо вплинути на пріоритети ведення пацієнтів із уперше виявленою ФП (ВВФП), зокрема, оцінку в них доцільності продовження антиаритмічної і антитромботичної терапії після відновлення синусового ритму [36,32], оскільки часто визначення доцільності відновлення ритму, прогностичне значення і ведення хворих з ФП сильно залежать від термінів від початку аритмії, а також досвіду лікування попередніх епізодів. Вказану дилему переважно розглядали щодо пацієнтів з гострою або післяопераційною ФП [9]. Натомість, зберігається невизначеність щодо ведення пацієнтів з ФП у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю та іншими супутніми хворобами, коли не завжди можна чітко встановити терміни виникнення ФП та її роль як причини чи наслідку наявної серцевої патології [13,31,36,51]. Зростання уваги до проблеми ВВФП зумовило навіть перегляд термінології в діючих міжнародних рекомендаціях [72]. Вперше виявлена ФП є серйозним предиктором серцево-судинних ускладнень, а формування постійної форми ФП у багатьох випадках асоціюється з несприятливим прогнозом. Очевидно, своєчасне лікування фонових захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність, цукровий діабет

(ЦД) та інших, може запобігти виникненню та сповільнити прогресування ФП, а відтак модифікувати перебіг аритмії і прогноз. На сьогодні не існує єдиної думки щодо оптимальної тактики лікування пацієнтів з ВВФП. У пацієнтів з безсимптомним перебігом та невідомою тривалістю ВВФП у реальній клінічній практиці переважно обирається стратегія контролю частоти серцевих скорочень у поєднанні з антитромботичною профілактикою. Втім, у деяких категорій пацієнтів, особливо молодого віку і без вираженої структурної патології серця очевидно є логічним розглянути можливість відновлення та збереження синусового ритму. Проте вказаний аспект потребує подальших досліджень. Різноманітність варіантів клінічного перебігу вперше виявленої фібриляції передсердь, частий зв'язок першого епізоду аритмії з небезпекою виникнення ускладнень визначають потребу у розробці особливих підходів до ведення таких хворих. У частини пацієнтів, переважно з випадково виявленою без- чи малосимптомною ФП або коли вона виникає на фоні виражених структурно-функціональних змін міокарда, вперше діагностовану ФП можна одразу розглядати як постійну форму аритмії. Натомість, у приблизно 80 % випадків перший у житті епізод ФП закінчується спонтанним відновленням синусового ритму або успішною кардіоверсією [24,30]. Подальша тактика ведення таких пацієнтів залежить від очікуваної імовірності виникнення рецидиву аритмії.

Коли перший у житті пароксизм ФП є наслідком гострої хвороби і є потенційний шанс на усунення причини аритмії, рецидиви ФП можуть не виникати протягом тривалого проміжку часу. Не випадково в узгоджених рекомендаціях питання щодо доцільності антиаритмічної терапії для запобігання новим пароксизмам після першого епізоду ФП переважно відтерміновується до появи нових епізодів аритмії [18]. Втім, у канадському реєстрі CARAF у 63% пацієнтів із ВВФП протягом 5 років зареєстрували рецидив аритмії, а у 19% - її прогресування до постійної форми [68]. В

іншому когортному дослідженні у 24 % пацієнтів протягом року відбулася трансформація в постійну форму ФП [30]. Отже, в багатьох випадках перший епізод являє собою дебют пароксизмальної ФП, яка в підсумку може призвести до формування постійної форми аритмії. Наголосимо, що прогресування ФП асоціювалося у відомому оглядовому дослідженні Euro Heart Survey з більшою частотою інсульту, транзиторних ішемічних атак, інфаркту міокарда, госпіталізації і смерті порівняно з пацієнтами без прогресування ФП [49].

Відсутність підтримуючої антиаритмічної і антитромботичної терапії дозволяє уникнути багатьох потенційних побічних ефектів, але може в підсумку призводити до збільшення ризику виникнення рецидивів і асоційованих з ними емболічних ускладнень. А, отже, існує очевидна потреба у стратифікації ризику та встановленні факторів, від яких залежить виникнення повторних епізодів ФП та розвиток ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота виконана в межах ініціативно-пошукової роботи кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика МОЗ України: «Оцінка ризику рецидивуючого перебігу та розробка шляхів профілактики пароксизмальних тахіаритмій при тривалому спостереженні» (номер державної реєстрації 0114U002466, дата реєстрації 14.03.2014, роки виконання 2014-2018 рр.).

Мета і завдання дослідження. Обґрунтувати підходи до ведення пацієнтів із вперше виявленою ФП на основі оцінки її клінічних характеристик та вивчення перебігу при проспективному спостереженні.

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити клінічні характеристики та поширеність супутніх кардіальних та некардіальних хвороб у пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь.
2. Оцінити клініко-функціональні характеристики хворих із ВВФП залежно від наявності та вираженості ознак серцевої недостатності.
3. Порівняти клінічні характеристики, супутні хвороби та ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ВВФП і різною вираженістю симптомів аритмії.
4. Порівняти клінічні характеристики, супутні хвороби та ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ВВФП залежно від перебігу першого епізоду ФП.
5. Встановити фактори, які асоціюються з ускладненнями та несприятливим прогнозом у пацієнтів із ВВФП при короткочасному проспективному спостереженні.
6. Встановити фактори, які асоціюються з розвитком рецидивів аритмії у пацієнтів з минулим першим епізодом ФП при короткочасному проспективному спостереженні.

Об'єкт дослідження. Вперше виявлена фібриляція передсердь неклапанного генезу.

Предмет дослідження. Клінічні характеристики, структурно-функціональний стан міокарда, симптоми та фонові хвороби у пацієнтів із ВВФП, предиктори ризику виникнення рецидивів аритмії та ускладнень при 6-місячному спостереженні.

Методи дослідження. Загальноклінічне обстеження, лабораторні дослідження, показники одно- і двовимірної трансторакальної ехокардіографії з імпульсно-хвильовою, постійно-хвильовою доплерографією, проспективне спостереження, статистичні методи обробки інформації.

Наукова новизна отриманих результатів. Визначені клінічні особливості пацієнтів із вперше виявленою ФП в умовах реальної клінічної практики. Виявлені суттєві відмінності щодо частоти фонових серцево-судинних хвороб, цукрового діабету, дисфункції нирок, а також системного запалення у пацієнтів з ВВФП і різними функціональними класами серцевої недостатності.

Вперше здійснена оцінка клініко-функціональних особливостей та супутніх станів у пацієнтів з ВВФП залежно від вираженості симптомів аритмії. У пацієнтів із вираженим серцебиттям спостерігали менші зміни структурно-функціонального стану міокарда, рідше виявляли супутні порушення вуглеводного обміну, і меншим був ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Вперше показано, що ймовірність рецидиву у пацієнтів зі зворотним епізодом ВВФП протягом 6 місяців спостереження становить 50,0%. Виявлення рецидивів ФП асоціювалося зі старшим віком, більшою частотою виявлення серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, а також вираженої гіпертрофії лівого шлуночка. Незалежними предикторами рецидивуючого перебігу ФП були наявність двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, а також рівень С-реактивного протеїну ≥ 6 мг/л.

Показано, що у пацієнтів з ВВФП ризик смерті або нефатальних серцево-судинних ускладнень при 6-місячному спостереженні перевищує 20%. Факторами, що асоціюються з більшою частотою ускладнень, були наявність СН, перенесених раніше інфарктів та інсультів, більший кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, нижча фракція викиду, наявність мітральної та трикуспідальної недостатності, порушення функції нирок. Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному

спостереженні були серцева недостатність III-IV функціональних класів NYHA та мітральна регургітація II-III ступеня.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дозволять вдосконалити індивідуалізоване визначення стратегії лікування та подальшого спостереження у пацієнтів з ВВФП. Урахування наявності незалежних предикторів несприятливого 6-місячного прогнозу, якими є серцева недостатність III-IV функціональних класів NYHA та мітральна регургітація II-III ступеня, може зумовлювати потребу в скороченні часу між візитами пацієнта для оцінки перебігу захворювання та бути підставою для призначення антитромботичної терапії.

Предиктори високої імовірності рецидиву аритмії, а саме наявність двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і/або рівень С-реактивного протеїну ≥ 6 мг/л можуть свідчити про потребу в антиаритмічній та антитромботичній аритмії у пацієнтів з ВВФП після відновлення синусового ритму.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційного дослідження було впроваджено в практичну роботу стаціонарного відділення КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер», відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України». Основні положення роботи використовуються в педагогічному процесі кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно визначив актуальність роботи і виконав пошук та аналіз літературних джерел. Сумісно з науковим керівником сформулював мету та завдання дослідження. Автором самостійно проведена курація всіх пацієнтів, які приймали участь в дослідженні, самостійно виконані ехокардіографічні дослідження, створена

база даних, проаналізовані та узагальнені отримані результати дослідження. Висновки сформульовані сумісно з науковим керівником. Матеріали роботи були оформлені автором у вигляді статей і наукових доповідей на конференціях. Здобувачем не використовувалися ідеї та розробки співавторів публікацій. Автором самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені у доповідях і статтях, опубліковані у матеріалах конференцій. Результати дисертаційної роботи представлені на наступних науково-практичних форумах: XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р.), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2015 р.), XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.), XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 26-29 вересня 2017 р.), 9-й науково-практичній конференції «Дні аритмології в Києві» (Київ, 16-17 листопада 2017 року).

За матеріалами дослідження отримано деклараційний патент України на корисну модель № 123207. МПК (2006.01) А61 В 5/02 «Спосіб прогнозування (профілактики) виникнення рецидиву у пацієнтів з першим зворотним епізодом ФП при 6-місячному спостереженні». / Ю. І. Залізна, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалєв; патентовласник НМАПО ім. П.Л.Шупика – заявка № u2017 11305.

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні співробітників кафедр функціональної діагностики, кардіохірургії, рентгененоваскулярних і екстракорпоральних технологій, анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України за участю співробітників ДУ «Інститут серця МОЗ України» та КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер» (протокол № 20 від 20 листопада 2017 року).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені в 10 опублікованих наукових роботах, у тому числі 6 статтях у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України та входять до міжнародних наукометричних баз. Отримано один деклараційний патент України на корисну модель, надруковано 4 роботи у вигляді тез в збірках матеріалів конгресів і конференцій.

РОЗДІЛ І.

ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНА ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ. СТАН ПРОБЛЕМИ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

Фібриляція передсердь (ФП) зустрічається в 1-2% дорослого населення і є одним з найбільш поширених порушень серцевого ритму. Розповсюдженість ФП серед дорослого населення збільшується з віком – від 0,5% у віці 40-50 років до 5-15% у віці понад 80 років . Поширеність ФП більша серед чоловіків в 1,7 раз , ніж серед жінок. Поширеність ФП буде невинно зростати в найближчі десятиліття, прогнозується пандемія ФП, обумовлена як покращенням виявлення цієї аритмії, так і збільшенням поширеності факторів ризику розвитку серцево-судинних і несерцевих захворювань, а також тенденцією до збільшення середньої тривалості життя населення.

Загалом, ФП асоціюється із збільшенням відносного ризику загальної та серцево-судинної смертності у 2-2,5 рази [31]. Крім того, за даними епідеміологічних досліджень, ризик ішемічного інсульту у хворих з ФП неклапанної етіології зростає в 5 разів, порівняно з хворими без ФП. Доведено, що ФП сприяє формуванню та прогресуванню серцевої недостатності (СН); викликає когнітивні порушення у хворих, незалежно від наявності інсульту; значно погіршує якість життя хворих. На ФП припадають 1/3 всіх госпіталізацій хворих з приводу порушень серцевого ритму. Рецидивування аритмії є головною причиною госпіталізації хворих з ФП, яка за останні 20 років зросла на 66% [3,17]. Втім, до кінця не з'ясовано, чи у всіх випадках ФП є незалежним предиктором погіршення прогнозу. Цей аспект може особливо вплинути на пріоритети ведення пацієнтів із уперше виявленою ФП (ВВФП), зокрема, оцінку в них доцільності продовження антиаритмічної і антитромботичної терапії після відновлення синусового ритму [39,35], оскільки часто визначення доцільності відновлення ритму,

прогностичне значення і ведення хворих з ФП сильно залежать від термінів від початку аритмії, а також досвіду лікування попередніх епізодів.

1.1. Термінологія. Клінічні симптоми.

У класифікації клінічних форм ФП до 2016 року використовувалися терміни «перший епізод ФП», «гостра ФП» [58]. Але поняття виявленої вперше в житті ФП не можна ототожнювати з першим епізодом ФП. Адже пароксизм ФП – це симптомний напад, який має чітко окреслений початок і, зазвичай, яскраву клінічну картину – з серцебиттям, перебоями в роботі серця, задишкою, тощо. Натомість, у реальній клінічній практиці далеко не завжди можна чітко визначити час початку і, відповідно, тривалість першого епізоду ФП. У таких випадках клінічну форму ФП коректніше оцінювати саме як вперше діагностовану ФП – термін, використаний у європейських рекомендаціях 2016 року (рис.1) [75].

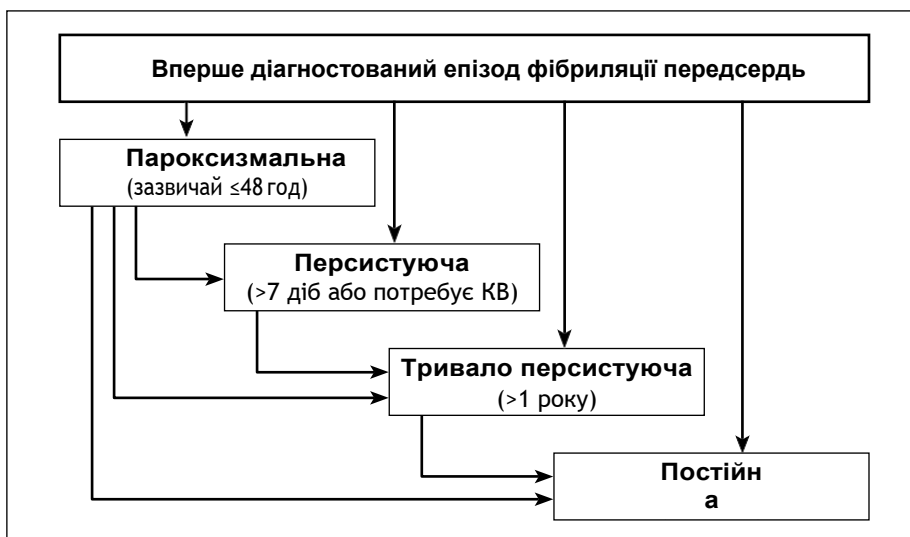


Рис.1 Класифікація ФП.

Основні симптоми ФП: серцебиття, дискомфорт в грудній клітині, болі в ділянці серця, задишка, слабкість, запаморочення, зниження уваги або

погіршення пам'яті. У клінічній картині в пацієнтів з ВВФП, термін виникнення якої невідомий, нерідко домінують ознаки СН, такі як задишка, набряки, втомлюваність, а також кардіалгії [3].

Клінічні симптоми, асоційовані з аритмією, є одним з найважливіших критеріїв оцінки стану пацієнта з ВВФП і визначення тактики лікування. Саме різноманітність клінічних проявів зумовила перехід від використання терміну «перший епізод ФП» до терміну «вперше виявлена ФП» [75]. Згідно з європейськими рекомендаціями, оцінка симптомів у пацієнтів з ФП здійснюється з допомогою шкали EHRA [58].

EHRA I - ознаки порушень ритму повністю відсутні.

EHRA II - у хворого виявляються легкі симптоми, при цьому ФП чи не порушує щоденної активності пацієнта.

EHRA III - спостерігаються важкі клінічні прояви ФП, відчутно знижують якість життя і перешкоджають звичною активності.

EHRA IV - у хворого є інвалідизуючих симптоми, аритмія змушує пацієнта припинити щоденну активність.

Така оцінка може впливати на потребу в антиаритмічній терапії з метою припинення та профілактики епізодів ФП, але ніяк не впливає на підходи до застосування антитромботичних засобів. Цікаво, що більш виражене серцевиття асоціювалося в одному з досліджень з менш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда, рідшим виявленням цукрового діабету і порушень функції нирок, меншим ризиком тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc, а також меншою частотою постійної форми ФП [123]. Натомість, активне виявлення безсимптомної ФП стає останнім часом одним з пріоритетних напрямків обстеження пацієнтів з позицій визначення потреби в антитромботичній терапії, в тому числі у випадках ВВФП.

В японському реєстровому дослідженні серед 289 пацієнтів із ВВФП без супутніх структурних змін міокарда в 40% зауважили безсимптомний перебіг ФП за шкалами EHRA та CCS-SAF. У цьому дослідженні група пацієнтів з найбільшою кількістю симптомів характеризувалася нижчими показниками смертності та захворюваності [118]. Нещодавно були опубліковані результати Рочестерського епідеміологічного дослідження з участю 476 випадково відібраних хворих із ВВФП. Серед них у 193 основним симптомом було серцебиття, у 122 – інші прояви, а в 161 пацієнта спостерігали безсимптомну ФП. У пацієнтів, які скаржилися на серцебиття, ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc і частота виникнення цереброваскулярних подій були меншими порівняно з атиповим і безсимптомним перебігом. Крім того, безсимптомний перебіг асоціювався з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань загалом і випадків смерті від усіх причин [124,119].

1.2. Фонові захворювання та фактори ризику виникнення ФП.

У 1954 році, коли вперше був використаний термін «ідіопатична ФП», її частку серед усіх пацієнтів з ФП оцінювали у близько 30% [85]. Натомість, у Фремінгемському дослідженні лише 1,7% пацієнтів мали так звану «ізолювану» (*lone*) ФП [72], а діючі європейські рекомендації взагалі пропонують уникати терміну «ізолювана ФП» [75,135]. Дедалі більше стає зрозуміло, що відсутність очевидної причини ФП переважно відображає обмеження використаних для її встановлення діагностичних підходів, і в переважної більшості пацієнтів з ФП можна виявити субклінічні структурно-функціональні зміни міокарда, екстракардіальну патологію і/або зміни лабораторних показників, у тому числі ознаки системного запального процесу [45,28,97]. Але причинно-наслідкові зв'язки фонового захворювання і ФП не завжди є однозначними, і нерідко більш коректно говорити про асоціацію ФП з тими чи іншими захворюваннями чи станами.

У Німеччині при обстеженні 5000 пацієнтів з і без ФП вивчали можливу роль віку, статі або наявності фонових захворювань у виникненні ФП. Було показано, що частіше ФП виникає у хворих старшого віку, чоловіків з артеріальною гіпертензією, СН і збільшенням індексу маси тіла [114]. Зростання з віком частоти виявлення ФП спостерігали в багатьох дослідженнях [45,47,60,86]. Цікаво, що в новітньому реєстрі GARFIELD-AF [27] ВВФП частіше виявлялася у пацієнтів віком до 65 років (29%) та старше 75 років (38%), порівняно з віковими групами 65-70 (14%) і 70-74 років (17%).

Існують також певні гендерні відмінності частоти реєстрації ВВФП. Зокрема, в Канадському реєстрі CARAF у жінок ФП вперше діагностували в середньому на 5 років пізніше, ніж у чоловіків, вони частіше мали супутню артеріальну гіпертензію та гіпотиреоз, тоді як чоловіки – післяінфарктний кардіосклероз. У пацієнтів з ВВФП зауважили також відмінності тактики ведення хворих: чоловікам частіше виконували кардіоверсію, жінкам рідше призначали антикоагулянти, незважаючи на подібний ризик тромбоемболічних ускладнень, а в жінок старших вікових груп, які отримували антикоагулянти, частіше виникали кровотечі [65]. У проведеному пізніше дослідженні, що тривало 10 років і включало 862 пацієнтів із ВВФП, у жінок було більше симптомів, а у чоловіків ФП частіше призводила до тахікардіоміопатії [104].

Ризик виникнення, а також перебіг і прогноз ВВФП сильно залежать від фонової патології. Найпоширенішою хронічною хворобою, яка збільшує ризик виникнення ФП в 1,5 разу, є артеріальна гіпертензія [98]. Ретроспективний аналіз даних Фремінгемського дослідження свідчить про незалежний вплив підвищення систолічного артеріального тиску на виникнення нової ФП [106]. З іншого боку, у різних дослідженнях від 35% до 90% пацієнтів з ФП мали супутню артеріальну гіпертензію [94,98].

Цукровий діабет і ФП часто співіснують через такі спільні фактори ризику, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та дисфункція ЛШ, а також, можливо, як результат дисфункції автономної нервової системи серця і порушення роботи іонних каналів. Взаємозв'язок цукрового діабету і ФП показаний у кількох популяційних дослідженнях. У нещодавно опублікованому японському дослідженні наявність ЦД асоціювалася з більшою поширеністю ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [125]. З іншого боку, при короткочасному спостереженні за пацієнтами з ВВФП не було виявлено залежності між ЦД і формуванням постійної форми ФП [127]. Також не було показано зв'язку між станом контролю глікемічного профілю та ймовірністю виникнення ФП, хоча лікування метформіном асоціювалося зі зменшеним ризиком віддалених наслідків ФП [54].

Існують також переконливі дані щодо можливого зв'язку виникнення ФП з дисфункцією нирок. Зокрема, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) мало незалежний від гіпертрофії міокарда та розміру лівого передсердя вплив на виникнення ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [64]. Серед 10328 учасників популяційного дослідження ARIC протягом 10 років у 788 були зареєстровані епізоди ФП, причому рівень ШКФ і/або наявність альбумінурії виявилися незалежними предикторами виникнення ФП [25]. Припускають, що можливим механізмом такого впливу є прискорене фіброзування міокарда передсердь, насамперед, як наслідок активації ренін-ангіотензинової системи.

Фактором, який безумовно поєднується із збільшенням частоти виникнення ФП, є серцева недостатність і дилатація камер серця. За даними дослідження GARFIELD-AF, у 20% пацієнтів з ВВФП спостерігали ознаки СН, причому в половини з них була наявна тяжка систолічна дисфункція лівого шлуночка [34]. З іншого боку, в багатьох випадках асоціативний

зв'язок з СН свідчить про високу ймовірність виникнення тахікардіоміопатії та клінічних ознак СН як наслідку, а не причини ФП [120]. Вказаний аспект дає підстави для визначення стратегії відновлення та збереження синусового ритму, як базової, практично у всіх випадках поєднання ФП з дисфункцією лівого шлуночка і проявами СН.

Крім хронічних фонових захворювань, тригерами (запускаючими факторами) першого епізоду ФП можуть бути минулі фактори: гострі захворювання (інфаркт міокарда, міокардит, пневмонія), оперативні втручання (причому не лише кардіохірургічні), зловживання алкоголю та інші інтоксикації, тощо. У багатьох таких випадках усунення імовірних тригерів дозволяє сподіватися на тривалу відсутність рецидивів ФП. З іншого боку, при інфаркті міокарда і після кардіохірургічних втручань сам факт виникнення першого епізоду ФП може відображати більш виражене пошкодження міокарда та підвищений рівень серцево-судинного ризику порівняно з пацієнтами без аритмій серця [19]. За даними мета-аналізу 43 досліджень з участю майже 280 тисяч пацієнтів, поява ФП на тлі гострого інфаркту міокарда пов'язана зі збільшенням на 40% смертності порівняно з пацієнтами без порушень серцевого ритму [68].

Окремої уваги потребує можливе поєднання безсимптомної ВВФП з гострим порушенням мозкового кровообігу. За даними Фремінгемського дослідження, серед пацієнтів з інсультом, який поєднувався з ФП, аритмія була вперше виявлена у 24 % випадків [134]. Асоціативний зв'язок ВВФП та інсультів переважно реалізується через кардіоемболічний механізм; у деяких випадках його можна пояснити також транзиторною гіперкоагуляцією на початку терапії варфарином [67]. Супутня ФП зазвичай асоціюється з тяжчим перебігом інсульту і вищим рівнем смертності порівняно з ішемічними церебросудинними подіями.

Очевидно, вплив фонових захворювань на формування ФП реалізується через дилатацію, фіброз або дегенеративні зміни м'язової тканини у передсердях, нерідко асоційовані з системним запаленням. Можливим маркером ризику виникнення ФП є прозапальний фактор – С-реактивний білок. Вважають, що цей гострофазовий реагент може поєднуватися з формуванням аритмій загалом [131]. В окремих дослідженнях у хворих з ФП рівень СРП був вищий, ніж у пацієнтів без порушень ритму [111,45,46]. У великому проспективному шведському дослідженні рівень СРП був незалежним фактором ризику виникнення нової ФП [121]. Подібні результати були отримані норвезькими дослідниками; щоправда, рівень СРП був асоційований з ФП лише у чоловіків [97].

Окремим фактором, здатним впливати на ризик виникнення ФП, може бути фонові терапія, призначена з огляду на хронічні захворювання. Добре відомо, що адекватний контроль рівня артеріального тиску та прийом блокаторів ренін-ангіотензинової системи можуть зменшувати ризик формування першого епізоду ФП [115]. Крім того, у кількох оглядових і проспективних дослідженнях ФП спостерігалася значно рідше у хворих з ІХС, СН і артеріальною гіпертензією, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або інгібітори рецепторів ангіотензину II [128,55]. Відомо, що на тлі терапії ІАПФ або БРА спостерігається помітне зниження ризику розвитку нової ФП у пацієнтів з більш значущими супутніми серцево-судинними захворюваннями (наприклад, дисфункцією та гіпертрофією ЛШ) [128]. Натомість, прийом діуретиків асоціювався з підвищеним ризиком виникнення ФП [53]. Запалення може бути ключовим патогенетичним механізмом для розвитку деяких форм ФП. За результатами епідеміологічних та обсерваційних досліджень повідомлялося про підвищені рівні С-реактивного протеїну

та запальних цитокінів у пацієнтів з новою або рецидивуючою ФП. Профілактичний ефект статинів на розвиток ФП вважається результатом сукупних переваг застосування цих препаратів, що обумовлюються покращанням метаболізму ліпідів та попередженням атеросклеротичних процесів, протизапальною та антиоксидантною дією, зменшенням ендотеліальної дисфункції та нейрогуморальної активації, змінами плинності мембран та провідності іонних каналів. Статини беруть участь у регулюванні вмісту різних металопротеїназ, що може відігравати певну роль для впливу на структурне ремоделювання, асоційоване з ФП, наприклад, на дилатацію та фіброз передсердь.[100,89]. Проте, доказових даних на підтримку застосування статинів для первинної або вторинної профілактики ФП, за винятком післяопераційної ФП, на сьогоднішній день недостатньо для того, щоб сформулювати які-небудь певні рекомендації з цього приводу.

Результати багатьох контрольованих досліджень і проспективних когортних спостережень свідчать про те, що виявлення та своєчасна корекція факторів ризику і патогенетичне лікування фонових хвороб серця дозволяє сподіватися на зменшення частоти виникнення нової ФП [75]. Вказаний аспект вносить вагомий вклад в еволюцію підходів до ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, а також вторинної і первинної профілактики серцево-судинних захворювань.

1.3. Клінічний перебіг.Оцінка ризику рецидивів.

Принципово важливим для визначення потреби в підтримуючій антиаритмічній і антитромботичній терапії у пацієнтів із ВВФП є прогнозування перебігу аритмії та можливості формування постійної форми ФП, а у випадку відновлення синусового ритму – оцінка ймовірності

рецидиву ФП. На перебіг та можливість персистенції ФП значною мірою впливають процеси фіброзу, електричної перебудови тканини передсердь і створення умов для колової циркуляції збудження. Водночас у багатьох пацієнтів формування епізоду ФП визначається насамперед впливом тригерів – минулих факторів, які її запускають. Їх відсутність або стійке усунення за допомогою відповідної корекції способу життя пацієнтів часто дає змогу тривалий час уникати рецидивів аритмії і, як наслідок, госпіталізації. Відтак потенційні негативні наслідки тривалого протиаритмічного лікування стають більшими ніж його здатність зменшувати небезпеку відновлення ФП. Точне прогнозування ймовірності рецидиву ФП полегшує вибір оптимального дозування антиаритмічних засобів. Завдяки стійкому збереженню синусового ритму можна переглядати доцільність і рівень агресивності антитромботичного лікування, особливо у пацієнтів із низьким або помірним додатковим ризиком тромбоемболічних ускладнень і, врешті-решт, покращувати перспективи виживання хворих. Водночас висока ймовірність рецидиву ФП, її зв'язок з фоновою хворобою серця, на ґрунті якої вона виникла, може бути підставою для вибору консервативної стратегії контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС), а в деяких ситуаціях – для спеціальної оцінки особливостей анатомії коронарного русла як прихованої причини аритмії.

Загалом обґрунтоване рішення щодо кардіоверсії і/або протиаритмічного лікування, а також здійснення радіочастотної катетерної абляції обов'язково передбачає оцінку шансів на тривале збереження синусового ритму. Адже рецидиви ФП можуть асоціюватися з підвищенням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень та погіршенням якості життя хворих.

Існують різні дані щодо частоти формування постійної форми ФП у пацієнтів із ВВФП. У ретроспективному когортному дослідженні за участю 253 пацієнтів із ВВФП у відділенні невідкладної допомоги у 61 (24 %)

протягом року відбулася трансформація в постійну форму ФП [33]. У дослідженні CARAF прогресування до постійної форми ФП спостерігали у 19% пацієнтів протягом 4,4 років [65].

Перебіг ФП та її прогресування тісно пов'язані з прогнозом захворювання. У 2010 році було оприлюднено результати Європейського оглядового дослідження ФП, зокрема, аналіз трансформації пароксизмальної ФП у персистуючу форму ФП протягом року, а також дані про збільшення частоти виникнення ускладнень на тлі такої трансформації. Всього було обстежено 1219 пацієнтів з пароксизмальною ФП. Формування персистуючої ФП відбулося в 178 (14,6%) пацієнтів. За даними багатофакторного аналізу, незалежними прогностичними факторами формування персистуючої форми ФП були вік, серцева недостатність, перенесені раніше транзиторні ішемічні атаки або інсульт, хронічне обструктивне захворювання легень і артеріальна гіпертензія. Пацієнти, у яких сформувалася персистуюча форма ФП, частіше були госпіталізовані і мали більше великих серцево-судинних подій при річному спостереженні [52].

Відомо, що перебіг захворювання у пацієнтів, у яких ВВФП прогресує в постійну форму, характеризується підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень. Подібні результати були отримані у Белградському дослідженні ФП, яке тривало 12 років і мало на меті вивчення впливу перебігу ФП у 346 пацієнтів на прогноз для життя. Було доведено, що факторами несприятливого прогнозу в пацієнтів з ВВФП (у тому числі виникнення інсульту і тромбоемболічних ускладнень) є вік, фонова хвороба серця, а також прогресування самої аритмії [105].

У підсумку, не лише сам факт виявлення ВВФП, а й формування постійної форми ФП тісно асоційовані з подальшим перебігом захворювання. Безумовно, в багатьох випадках це може дати підстави для призначення

антиаритмічної терапії і/або катетерного лікування з метою відтермінування виникнення постійної форми ФП. Крім того, висока ймовірність виникнення рецидивів аритмії на фоні хвороб, які є її найпоширенішими причинами (ІХС, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, цукровий діабет, ураження нирок, тощо), може зумовлювати потребу у тривалому використанні засобів профілактики тромботичних ускладнень у багатьох пацієнтів з ВВФП.

1.4. Прогноз

Поява першого в житті епізоду ФП є нерідко маркером певного етапу еволюції хвороби серця, відображенням вираженості структурно-функціональних змін міокарда, а в деяких випадках (зокрема, при клапанній ФП) – навіть своєрідним «сигналом» про необхідність термінового кардіохірургічного втручання [92,132,133]. У когортних дослідженнях і реєстрах отримано чимало доказів того, що ВВФП асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень, у тому числі фатальних [34,41,39,136]. У частини хворих власне аритмія запускає механізми прогресування СН і виникнення тромбоемболічних ускладнень [78,120,51,130,95]. З іншого боку, ризик ускладнень сильно залежить також від перебігу фонової патології, яка могла стати причиною аритмії.

У проспективному спостереженні з участю 2398 пацієнтів з порушеннями функції нирок, в яких виникла ВВФП, навіть при наявності порушення функції нирок легкого або помірного ступеня ВВФП асоціювалась із підвищеним ризиком інсульту, транзиторних ішемічних атак або смерті протягом року [37]. В іншому дослідженні з участю хворих на ІХС ризик смерті підвищувався упродовж року після першого епізоду ФП [58]. Схожі результати отримано в іншому дослідженні впливу ВВФП на подальший ризик виникнення великих кардіологічних подій. У ретроспективному популяційному дослідженні за участю 713288 осіб протягом 4 років у 3737 діагностували ВВФП. Своєю чергою, ВВФП

асоціювалася з суттєвим підвищенням ризику великих серцево-судинних подій, а наявність фонових хвороб незалежно погіршувала прогноз [87]. Подібними є результати одного з досліджень ризику смерті та кардіоваскулярних подій серед пацієнтів з ВВФП, які зверталися до лікарів первинної ланки [67]. Було встановлено, що ВВФП асоціювалась зі збільшенням ризику смерті, гострого інфаркту міокарда, периферичних тромбоемболічних ускладнень, транзиторних ішемічних атак, тощо.

Одним із завдань новітнього реєстру GARFIELD-AF було вивчити можливі наслідки та зміни стану пацієнтів упродовж перших двох років після виявлення ВВФП. У дослідження включили 17162 пацієнта, період спостереження склав 2 роки. Найчастішим з несприятливих наслідків виявилась смерть, при цьому найвищий рівень смертності було зафіксовано в перші 4 місяці після виявлення ВВФП. Хоча прийом антикоагулянтів зменшував смертність на 35%, тромбоемболічні ускладнення не були основною причиною смерті. Отже, необхідний пошук стратегії лікування, яка б модифікувала інші фактори ризику, пов'язані з фоновим захворюванням. Факторами, що збільшували ризик смерті, були в цьому дослідженні старший вік, цукровий діабет, СН, судинні захворювання, перенесені інсульти та кровотечі, хронічна хвороба нирок, куріння, а також постійна форма ФП [34]. У популяційному дослідженні, що вивчало здоров'я жінок і включало 34722 осіб, протягом 15 років ФП виникла у 1011 жінок. Виявилось, що ВВФП була асоційована зі зростанням ризику смерті як внаслідок серцево-судинних, так і інших причин [48].

Однією з найпоширеніших великих серцево-судинних подій, асоційованих з ВВФП, є гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). На даний момент відомо багато клінічних схем стратифікації ризику інсульту у 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. 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 [58].

У популяційному Фремінгемському дослідженні було здійснено аналіз зв'язку ВВФП та гострого порушення мозкового кровообігу. Всього під час дослідження було проаналізовано 5070 осіб. Із усіх 656 випадків ГПМК, що виникли за період спостереження, 115 були асоційовані з ФП загалом, з них у 89 пацієнтів ФП була виявлена раніше, в 21 випадку – одночасно з ГПМК, а в 5 – після ГПМК. У 24 з 26 пацієнтів з інсультами, у яких було виявлено ВВФП, в подальшому спостерігали її трансформацію в постійну форму або повторні пароксизми. Лише у двох пацієнтів не було рецидивів ФП, зареєстрованої під час ГПМК. Такі результати можуть свідчити про те, що в більшості випадків саме ФП могла бути причиною інсульту [87].

Таким чином, виникнення ВВФП асоціюється з суттєвим підвищенням ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і, відтак, повинно розглядатися як підстава для ретельного обстеження з метою пошуку

причини аритмії та оцінки ризику ускладнень. Важливим завданням обстеження пацієнтів з ВВФП є визначення її причини: чи є ФП проявом нового захворювання (інфаркт міокарда, пневмонія, інтоксикація, тиреотоксикоз тощо) або маркером погіршення перебігу фонових хронічних захворювань, у тому числі етапом прогресування дисфункції міокарда і серцевої недостатності.

1.5. Принципи лікування.

Вперше виявлена у пацієнта ФП повинна бути підставою для ретельного обстеження, первинною метою якого є визначення ймовірної причини виникнення аритмії та безпосередньої небезпеки для життя хворого. З огляду на обмеження доказової бази [17], різноманітність механізмів та невизначеність термінів виникнення ВВФП, в узгоджених рекомендаціях визначено лише загальні принципи ведення таких хворих. Якщо епізод ВВФП супроводжується гемодинамічною нестабільністю, має бути здійснена ургентна кардіоверсія [58]. У пацієнтів з чітко визначеним початком епізоду ФП у рамках періоду <48 год кардіоверсія може бути належним чином проведена під підтримкою нефракціонованого гепарину, який призначається внутрішньовенно, після чого інфузійно або підшкірно вводиться низькомолекулярний гепарин. У пацієнтів з факторами ризику інсульту після кардіоверсії має бути призначений оральний антикоагулянт, який застосовується надалі пожиттєво. При цьому до того часу, поки МНВ не досягне терапевтичного рівня (2,0–3,0), слід продовжувати введення не фракціонованого або низькомолекулярного гепарину. У пацієнтів, що не мають факторів ризику тромбоемболічних ускладнень, не потрібне застосування оральних антикоагулянтів. У пацієнтів з ФП, епізод якої триває >48 год, та ознаками нестабільності гемодинаміки (стенокардія, інфаркт міокарду, шок або набряк легень) слід виконати невідкладну кардіоверсію, і перед процедурою кардіоверсії призначаються нефракціонований або

низькомолекулярний гепарин. Після кардіоверсії слід розпочати терапію ОАК, при цьому введення гепарину потрібно продовжувати, поки МНВ не досягне терапевтичного рівня (2,0–3,0). Обов'язковий 3тижневий період застосування оральних антикоагулянтів перед процедурою кардіоверсії може бути скорочений, якщо при через стравохідній ЕхоКГ не виявлені тромби

в ЛП або вушку ЛП. Черезстравохідна ЕхоКГ може не лише виявити тромби у вушку ЛП або будь-де в іншій ділянці порожнини лівого передсердя, але також й ідентифікувати спонтанний ехо-контраст або ускладнену аортальну атеросклеротичну бляшку. Стратегія кардіоверсії під контролем через стравохідної ЕхоКГ рекомендована у якості альтернативи кардіоверсії з попередньою 3тижневою антикоагулянтною терапією, якщо доступні досвідчений персонал та належне устаткування, а також при необхідності раннього проведення кардіоверсії за умови, якщо попередня терапія оральними антикоагулянтами не може бути використана через відмову пацієнта приймати таке лікування або через високий ризик геморагічних ускладнень, чи при наявності високого ризику утворення тромбу в ЛП. Якщо при черезстравохідній ЕхоКГ тромб у ЛП не виявляється, перед процедурою кардіоверсії необхідно розпочати введення нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину і продовжувати введення цього препарату до того часу, поки насичення оральними антикоагулянтами не дозволить досягнути цільового рівня МНВ.

Якщо при через стравохідній ЕхоКГ виявляється тромб у лівому передсерді або у вушку ЛП, показаний принаймні 3тижневий прийом оральних антикоагулянтів (МНВ 2,0–3,0), після чого виконується повторна черезстравохідна ЕхоКГ. Якщо при цьому підтверджується зникнення тромбу, можна виконати кардіоверсію, після якої позитивно призначається оральний антикоагулянт. Неадекватна частота скорочень шлуночків та нерегулярний серцевий ритм можуть обумовлювати симптоми та важкі

гемодинамічні порушення пацієнтів з ФП. Пацієнти з швидкою шлуночковою відповіддю зазвичай потребують невідкладної терапії з контролем частоти скорочень шлуночків. У стабільних пацієнтів такий контроль може бути досягнутий пероральним застосуванням β -блокаторів або недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів. У важких пацієнтів із скомпрометованою гемодинамікою дуже корисними для швидкого сповільнення проведення імпульсу через атріо-вентрикулярний вузол можуть бути верапаміл або метопролол в/в. У невідкладній клінічній ситуації цільовою частотою шлуночкових скорочень зазвичай є 80–100 уд/хв[17].

Втім, у переважній більшості випадків ведення пацієнтів з ВВФП не починається з відновлення синусового ритму, оскільки до потенційної спроби кардіоверсії потрібно отримати усю можливу інформацію про тривалість аритмії, її перебіг та наявність фонової хвороби серця. Наголосимо, що у клінічній практиці зазвичай питання кардіоверсії при ВВФП взагалі не розглядається, що зумовлено: 1) можливим спонтанним відновленням синусового ритму; 2) невизначеною тривалістю без- або малосимптомної аритмії; 3) пріоритетністю лікування фонової хвороби, яка становить найбільшу загрозу життю пацієнта. Лише у випадках стійких симптомних епізодів ФП, а також при спонтанному відновленні ритму у пацієнта з першим пароксизмом ФП виникає проблема вибору подальшої стратегії ведення хворого: контролю ритму засобами із специфічною антиаритмічною дією чи контролю частоти шлуночкових скорочень без застосування таких препаратів. Але в будь-якому випадку початкова стратегія лікування, яка призначається після початку ФП, завжди повинна включати адекватну антитромботичну терапію та контроль частоти скорочень шлуночків. Якщо остаточною метою є відновлення та підтримання синусового ритму, прийом лікарських засобів, застосування яких спрямоване на контроль частоти серцевих скорочень, має

продовжуватися протягом всього періоду подальшого ведення хворого, поки у пацієнта не відновиться постійний синусовий ритм. Метою такої стратегії є належний контроль частоти скорочень шлуночків на випадок рецидиву ФП.

У залежності від перебігу захворювання в пацієнта стратегія лікування, обрана на початковому етапі, може виявитися незадовільною та у подальшому може доповнюватися препаратами або втручаннями, спрямованими на контроль серцевого ритму.

У випадках чітко окресленого першого епізоду ФП прогноз більшою мірою визначається важкістю основного захворювання або оперативного втручання, і при стабільній гемодинаміці термінова кардіоверсія не є першочерговим завданням. Крім того, у таких випадках нерідко спостерігається спонтанне відновлення синусового ритму. Приклад такої суперечливої ситуації – післяопераційна ФП, яка очевидно є прогностичним індикатором, але не вважається однозначним показанням для тривалої антиаритмічної терапії [93,33]. Проте, існує і протилежна точка зору, що за умови раннього відновлення синусового ритму наявність післяопераційної ФП не асоціюється з погіршенням прогнозу [27].

У будь-якому випадку тривалість епізоду ФП є одним з факторів рецидивування аритмії, запускаючи «електричне ремоделювання» міокарда передсердь. Відтак, при симптомному епізоді ФП з чітко відомим терміном початку в більшості випадків потрібно розглянути можливість відновлення синусового ритму. Натомість, з огляду на обмежену доказову базу та відсутність безпосередньої небезпеки для життя пацієнта питання щодо доцільності постійної антиаритмічної терапії після першого епізоду ФП може залишатися відкритим – аж до виникнення наступного епізоду аритмії [22]. Інший можливий підхід – спробувати одразу оцінити ймовірність повторного

виникнення ФП і призначити для постійного прийому антиаритмічну терапію пацієнтам з високим ризиком виникнення рецидиву.

Крім зменшення тахісистоїї і/або виконання кардіоверсії, важливою складовою ведення пацієнтів з ВВФП є лікування фонового захворювання серця або причинної екстракардіальної патології. Персистентний перебіг аритмії або раннє виникнення її рецидивів повинні бути підставою для антитромботичної терапії. Існують докази того, що антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ВВФП здатна зменшувати ризик інсульту та смерті, але асоціюється із збільшенням ризику кровотеч [34]. Можливо, тривала антикоагуляція антагоністами вітаміну К або новими пероральним антикоагулянтами повинна розглядатися у частини пацієнтів з ВВФП і, принаймні, одним додатковим фактором ризику інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Ще раз наголосимо, що дискусія з приводу вибору оптимальної стратегії лікування пацієнтів з ФП (контроль ритму чи частоти серцевих скорочень) не має особливого сенсу у пацієнтів із симптомним першим епізодом ФП, в яких завжди потрібно розглядати принципову можливість відновлення синусового ритму. У нещодавно оприлюдненому реєстрі RECORD-AF оцінили результати лікування пацієнтів з ВВФП протягом 12 місяців залежно від обраної стратегії. Всього було проаналізовано 5717 випадків. Лікування вважалось успішним якщо протягом 12 місяців не виникала потреба у зміні лікувальної стратегії та не відбувалося клінічних подій. Вибір стратегії значуще не впливав на успішність лікування, але стратегія контролю ритму зменшувала частоту прогресування до постійної форми ФП, яке загалом можна вважати несприятливим виходом захворювання. Предикторами переходу в постійну форму аритмії виявилися вік старше 75 років, наявність СН, тривалість аритмії більше 3 міс [39]. Врешті-решт, за даними мета-аналізу 10 досліджень з участю 7867 пацієнтів

при ВВФП контроль ритму мав однозначну перевагу у попередженні смерті від усіх причин у випадках, коли вік пацієнта був менше 65 років [90].

Існує потреба в аналізі критеріїв вибору стратегії ведення пацієнтів із ВВФП. Так, у дослідженні, в якому оцінювали предиктори відмови від стратегії контролю ритму, обраної після першого епізоду ФП, серед 3549 пацієнтів, включених в аналіз, 2688 (75,7%) припинили призначену антиаритмічну терапію протягом року, із середнім періодом до припинення 89 днів. Серед предикторів відмови від стратегії контролю ритму були перенесена зупинка серця, операція аортокоронарного шунтування, клапанні хвороби серця. За 12 місяців, 661 (18,6%) з 3549 пацієнтів були госпіталізовані, і 285 (8,0%) зверталися за невідкладною допомогою через напади ФП [73]. Водночас стратегія ведення хворих не залежала від вихідної насосної функції серця. Порівняння результатів електричної або медикаментозної кардіоверсії у групах пацієнтів з ВВФП з і без систолічної дисфункції лівого шлуночка свідчить, що кількість успішних кардіоверсій, а також ранніх чи пізніх рецидивів аритмії була подібною в обох групах [62].

Таким чином, вперше виявлена ФП є серйозним предиктором серцево-судинних ускладнень, а формування постійної форми ФП у багатьох випадках асоціюється з несприятливим прогнозом. Очевидно, своєчасне лікування фонових захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, цукровий діабет та інших, може запобігти виникненню та сповільнити прогресування ФП, а відтак модифікувати перебіг аритмії і прогноз. У випадку чітко окресленого симптомного епізоду ФП в якості базисної повинна розглядатись стратегія відновлення синусового ритму. Визначення предикторів виникнення серцево-судинних ускладнень та рецидивів аритмії дозволить деталізувати алгоритми ведення пацієнтів із ВВФП, зокрема, щодо антиаритмічної і антитромботичної терапії.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені у наступній публікації:

Залізна Ю.І, Жарінов О.Й. Уперше діагностована фібриляція передсердь: перебіг, прогноз і ведення хворих. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.83-91. (Здобувач особисто виконав пошук та аналіз літературних джерел, здійснив підготовку статті до друку).

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.

Для виконання поставлених завдань нами було сплановане і проведене проспективне дослідження на базі Комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний кардіологічний диспансер». Дизайн дослідження відображениц на рисунку 2. Відбір пацієнтів був проведений серед 13797 пацієнтів, що протягом періоду з жовтня 2011 року по червень 2012 року були доставлені в КОКД бригадою швидкої допомоги (ШД) (367 пацієнтів), звернулись в поліклінічне відділення Київського обласного кардіологічного диспансеру (9200 пацієнтів), проходили лікування в стаціонарних відділеннях багатoproфільної лікарні (4230 пацієнтів). Критеріями включення в дослідження були вік старше 18 років та наявність епізоду фібриляції передсердь тривалістю не менше 30 сек, вперше в житті задокументованого протягом останніх 30 днів до включення в дослідження.

Критеріями виключення була вперше виявлена ФП на тлі гострих коронарних синдромів, гострих порушень мозкового кровообігу, клапанна та післяопераційна ФП. До дослідження не включали осіб з порушеною здатністю виконувати інструкції або приходити на візити подальшого спостереження та пацієнтів, які беруть участь в будь-яких клінічних дослідженнях.

Перед включенням в дослідження пацієнти були поінформовані про мету, завдання, методи обстеження, надали письмову інформовану згоду у відповідності до Гельсінської декларації та діючого законодавства України про питання біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних

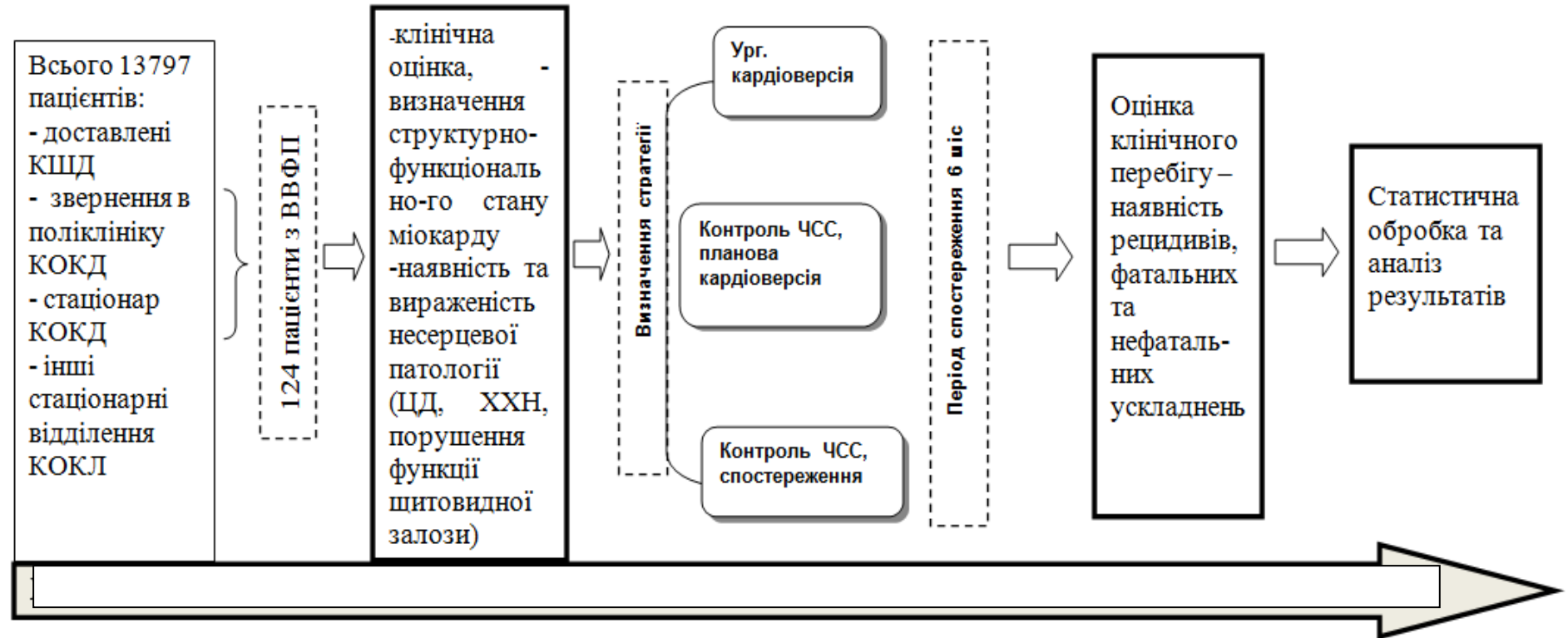


Рис.2 Дизайн дослідження.

досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Згідно з цими критеріями у дослідження послідовно включили 124

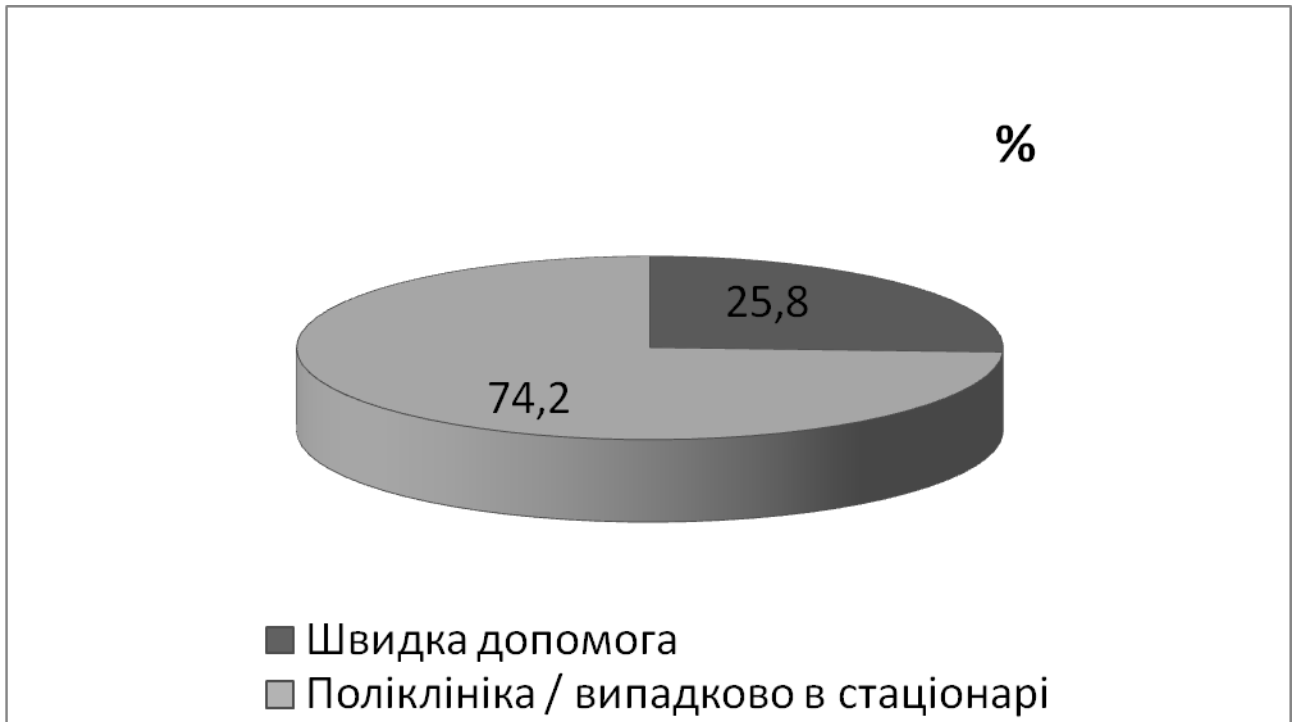


Рис.3 Виявлення ВВФП

пацієнта із вперше виявленою ФП, у тому числі 55 чоловіків і 69 жінок віком від 24 до 88 років, середній вік (62 ± 14) років. У 32 випадках (25,8%) пацієнти були доставлені в Київський обласний кардіологічний диспансер бригадою швидкої допомоги, в 92 (74,2%) випадках вони звернулися в поліклінічне відділення або були оглянуті в стаціонарних відділеннях багатoproфільної лікарні (рис.3). У 109 пацієнтів ФП була вперше в житті зареєстрована протягом періоду не більше 30 днів на 12-канальній ЕКГ, з них у 32 ЕКГ була зареєстрована бригадою ШД, у 15– при проведенні добового моніторування ЕКГ.

Артеріальну гіпертензію було виявлено у 93 пацієнтів (75,0%), ІХС – у 58 (46,8%), серед них стенокардія – у 43 (35,5%), післяінфарктний

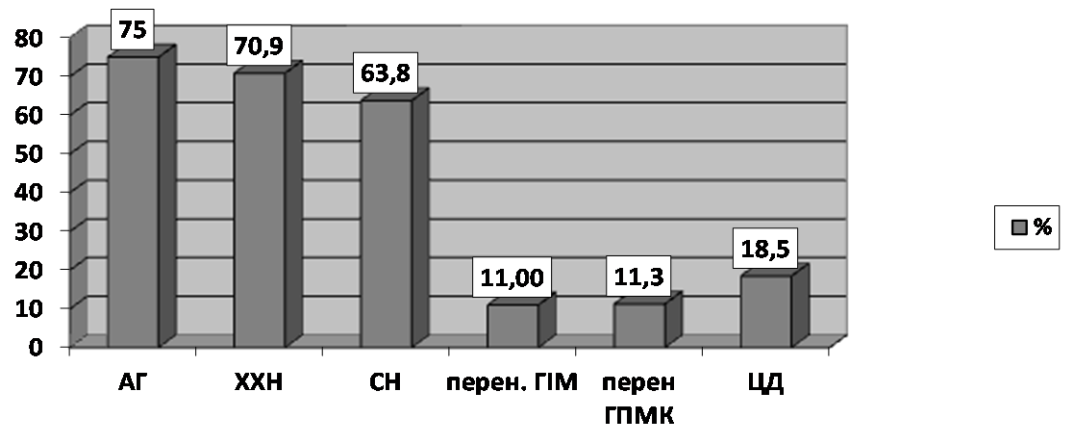


Рис.4 Фонові захворювання.

кардіосклероз – у 14 (11,3%). У 14 (11,3%) пацієнтів раніше були перенесені гострі порушення мозкового кровообігу або транзиторні ішемічні атаки.

Цукровий діабет 2-го типу був зареєстрований у 23 (18,5%) пацієнтів, причому в 7 випадках цю хворобу діагностували вперше. Ознаки серцевої недостатності спостерігали в 78 пацієнтів (63,7%), у тому числі 1-го функціонального класу (ФК) за NYHA – в 19, 2-го ФК – в 39, 3-го ФК – в 16, 4-го ФК – в 4 пацієнтів (рис.4). Середній бал за шкалою CHA₂DS₂ VASc був 3,16 балів (медіана 3 бала, Q1-Q3 2-4 бали). Виражене серцебиття відмічали 55 пацієнтів, незначне або помірне – 43 пацієнти, не відмічали серцебиття при госпіталізації та принаймні протягом тижня до звернення 26 пацієнтів (рис.5).

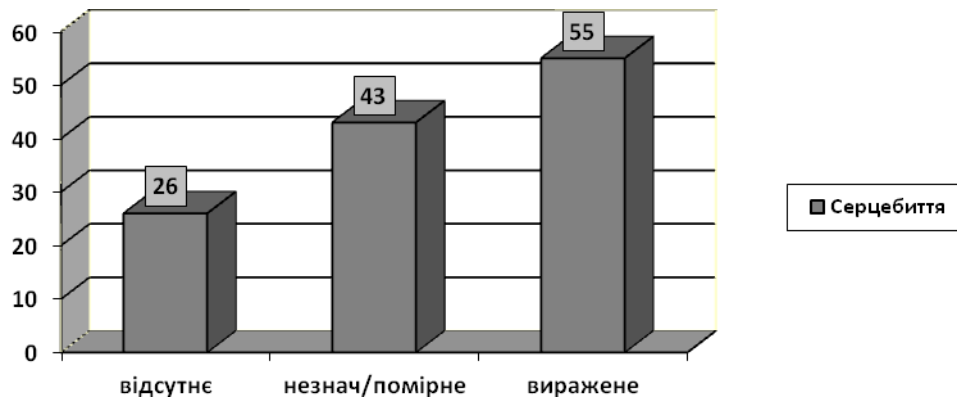


Рис.5 Вираженість серцебиття у пацієнтів з ВВФП.

У 10 (8,1%) пацієнтів були зареєстровані симптоми I класу, у 32 (25,8%) – II класу, у 65 (52,4%) – III класу, у 17 (14,5%) пацієнтів – IV класу за шкалою EHRA [73] (рис.6).

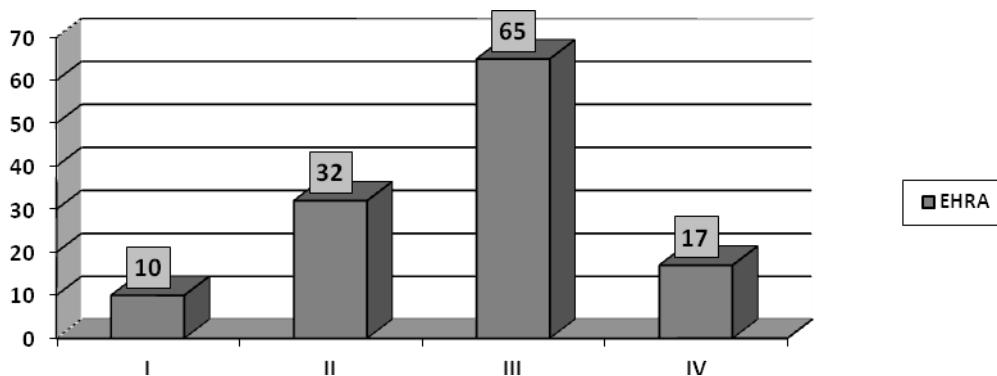


Рис.6 Симптоми за шкалою EHRA у пацієнтів з ВВФП.

Нормальний показник ШКФ (більше 90 мл/хв/1,73м²) був зареєстрований у 2 (1,6%) пацієнтів, II стадія хронічної хвороби нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м²) – у 88 (70,9%), III стадія (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73м²) – у 35 (28,2%), IV стадія (ШКФ 15-29 мл/хв/1,73м²) – у 6 (4,8%), V стадія (ниркова недостатність або діаліз, ШКФ менше 15 мл/хв/1,73м²) – в 1 (0,8%) знаходилася на програмному діалізі пацієнтки.

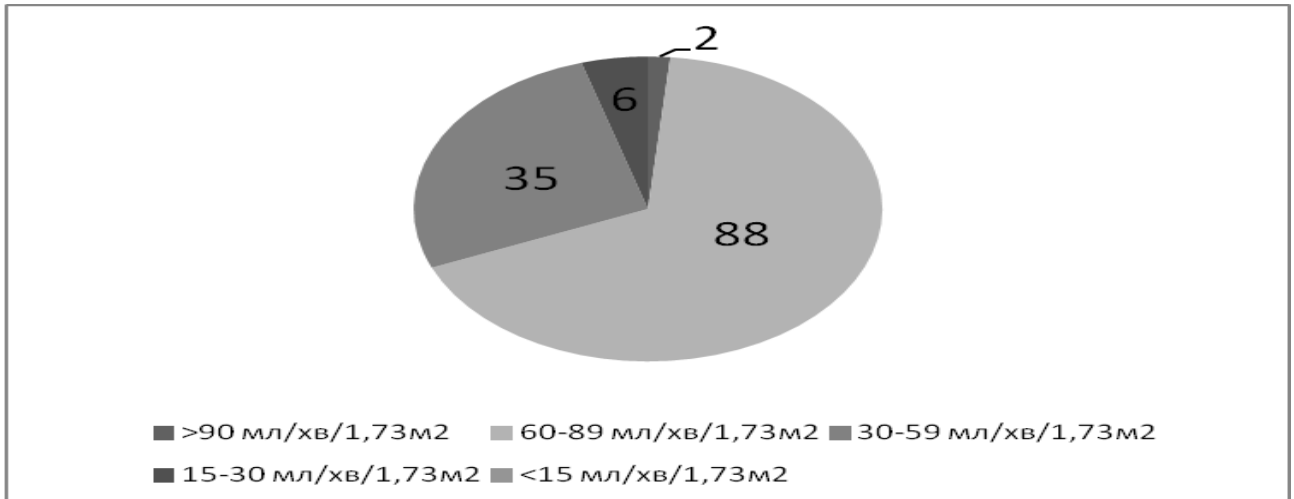


Рис.7 Показник ШКФ у пацієнтів з ВВФП.

Порушення функції щитовидної залози виявлені у 10 (8,1%) осіб, з них у 4 рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був знижений, у 6 підвищений.

Крім того, 14 пацієнтів отримували тироксин з приводу аутоімунного тиреоїдиту чи післяопераційного гіпотиреозу. Показник ФВ ЛШ менше 40% зареєстрований у 22 (27,3%) пацієнтів. У 69 (55,6%) випадках передньо-задній розмір ЛП був більше 4,5 см. За ступенем регургітації на мітральному і/або трикуспідальному клапанах пацієнти розподілились так: I – незначна – у 50 (40,3%), II – помірна – у 33 (26,6%) випадках, III – значна – у 5 (4,0%) пацієнтів. Треба відмітити, що незважаючи на наявність виражених структурних змін та значний тягар фонових захворювань на момент включення в дослідження лише 59% пацієнтів вказали, що отримують засоби лікування артеріальної гіпертензії, ІХС і серцевої недостатності (рис.8), проте навіть у цих пацієнтів в більшості випадків лікування не відповідало вимогам сучасних стандартів. Зокрема, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) отримували 52 пацієнти (41,9%), антагоністи рецепторів ангіотензину – 4 (3,2%), діуретики – 46 (37,1%), бета блокатори – 29 (23,3%), антагоністи альдостерону – 2 (1,6%), нітрати – 26 (20,9%),

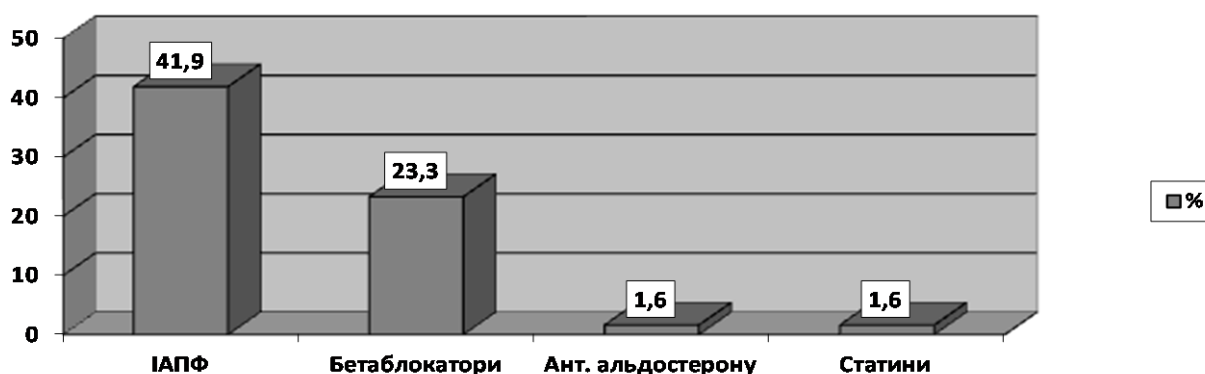


Рис.8. Терапія до включення в дослідження.

ацетилсаліцилова кислота– 27 (21,7%) пацієнтів. Всього в двох із 124 випадків (1,6%) були призначені статини, жоден пацієнт не отримував антикоагулянти.

Рішення щодо стратегії лікування приймали в три етапи, індивідуалізовано, спираючись на дані анамнезу, клініко-інструментального обстеження та з урахуванням думки пацієнта (рис.9).

На першому етапі (перша доба) визначалась гемодинамічна значущість виявленого епізоду ФП та оцінювався ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS VASc. Всім пацієнтам з ризиком 2 і більше балів призначались оральні антикоагулянти (ОАК). У 20 пацієнтів була здійснена кардіоверсія в першу добу після виявлення ФП з огляду на гемодинамічну значущість епізоду, ще у 30 пацієнтів були зареєстровані короткі епізоди ФП зі спонтанним відновленням синусового ритму. У решти 74 пацієнтів була призначена терапія контролю ЧСС. На другому етапі, в середньому через 3-5 діб, стратегія лікування переглядалась з урахуванням даних лабораторно-інструментальних обстежень та клінічного стану пацієнтів. Ще у 17 пацієнтів відбулось спонтанне відновлення синусового ритму на тлі терапії основного захворювання та уповільнення ЧСС, 8 -ми пацієнтам, які мали симптомний перебіг ФП було виконано планову кардіоверсію після безстраховідної ЕхоКГ, ще 4 пацієнтам було заплановано виконання

ВВФП

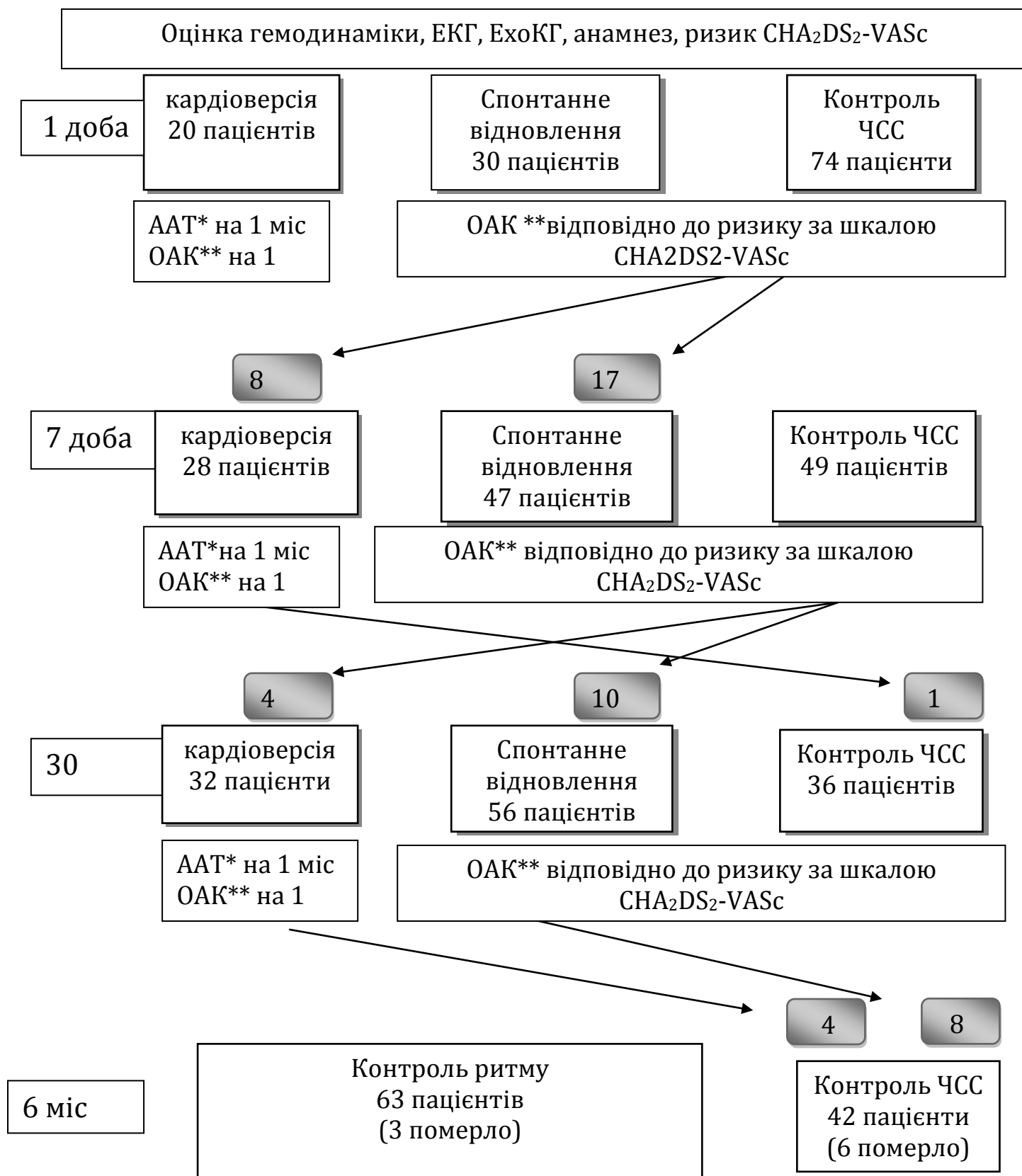


Рис.9 Перебіг ВВФП.

*ААТ – антиаритмічна терапія, **ОАК- оральні антикоагулянти

планової кардіоверсії через 1 міс антикоагулянтної підготовки . Таким чином, через 7 діб у 47 пацієнтів відбулось спонтанне відновлення синусового ритму, у 28 було виконано кардіоверсію (20 медикаментозних, 8 електричних), і 49 пацієнтів отримували терапію контролю частоти. Нарешті через 30 днів ще раз оцінювали перебіг ФП. Ще 4 пацієнтам було виконано планову кардіоверсію, і у 10 пацієнтів відбулось спонтанне відновлення синусового ритму. Проте , у 1 пацієнта після кардіоверсії розвинувся повторний епізод ФП, і було прийняте рішення про відмову від подальших спроб

відновлення ритму. Таким чином через 1 міс у 36 пацієнтів зберігалась ФП, і у 88 пацієнтів перший виявлений епізод завершився відновленням синусового ритму. Отже, було виконано 10 електричних кардіоверсій, 22 медикаментозних кардіоверсії. Всім пацієнтам після кардіоверсії призначалась антиаритмічна та антитромботична терапія протягом принаймні 1 міс.

Крім призначеного медикаментозного лікування виявлених серцевого та несерцевих захворювань на цьому етапі частина хворих була спрямована для проведення інтервенційних та кардіохірургічних втручань. Зокрема, 3 пацієнти були спрямовані на імплантацію штучного водія ритму з огляду на наявність синдрому слабкості синусового вузла, у однієї пацієнтки діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію з частими пароксизмами шлуночкової тахікардії, що потребувало кардіохірургічної корекції. 9 пацієнтам після виконання коронаровентрикулографії було проведено стентування коронарних артерій, і ще одному пацієнту операція аортокоронарного шунтування, 1 пацієнтці виконано протезування МК та анулопластика ТК.

Для повторного обстеження пацієнтів активно викликали через 6 місяців після включення в дослідження. При опитуванні пацієнтів

аналізували перебіг хвороби, зокрема, наявність повторних епізодів аритмії, госпіталізацій з приводу декомпенсації СН або інших причин, перенесених інфарктів міокарда, ГПМК, системних тромбоемболічних ускладнень. Здійснювали клініко-інструментальне обстеження, у тому числі вимірювання артеріального тиску, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію в М- і В-режимах, у пацієнтів з синусовим ритмом на момент повторного обстеження –добове моніторування ЕКГ, у пацієнтів, що примали варфарин – визначення міжнародного нормалізаційного відношення. За період спостереження 9 пацієнтів (7,2%) померли, три з них – внаслідок декомпенсації СН, один – гострого ІМ, три – ГПМК, один – тромбоемболії легеневої артерії, ще в одному випадку причина смерті невідома. У підсумку через 6 місяців обстежили 115 пацієнтів. За період спостереження у 8 (6,4%) пацієнтів зареєстрували випадки декомпенсації СН, в одного – нефатальний ІМ, у трьох – ГПМК, у трьох – транзиторні ішемічні атаки. Загалом, протягом 6-місячного періоду спостереження у 25 (20,1%) пацієнтів зареєстрували випадки смерті або важких серцево-судинних подій. Крім того, у 44 пацієнтів, з числа тих, у кого епізод ВВФП закінчився відновленням синусового ритму, протягом 6 міс спостереження були зареєстровані рецидиви ФП. У 9 пацієнтів рецидиви аритмії були гемодинамічно значущими, що зумовлювало потребу у виконанні медикаментозної (6 випадків) або електричної (3 випадки) кардіоверсії. У 8 пацієнтів пароксизми ФП були зареєстровані при добовому моніторингу ЕКГ під час повторного візиту. У 12 пацієнтів ФП була виявлена при реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях під час повторного візиту. Ще у 15 пацієнтів протягом періоду спостереження були зареєстровані пароксизми ФП різної тривалості, що не потребували проведення кардіоверсії.

2.2. Методи дослідження

2.2.1 Загальноклінічне обстеження пацієнтів.

Всім хворим при первинному та повторному зверненні у клініку проводили ретельне опитування та збір анамнезу. Оцінка симптомів здійснювалась за шкалою, що використовувалась в протоколі міжнародного оглядового дослідження REALISE AF[24]. Відповідно до вказаної шкали симптомність епізоду ФП оцінювали за наявністю протягом щонайменше двох тижнів до обстеження наступних скарг: серцебиття, задишка, набряки, втомлюваність, запаморочення. Вираженість скарг оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 – немає, 1 – турбують незначно, 2 – турбують помірно, 3 – турбують значно. Також визначали клас симптомів, асоційованих з ФП, за шкалою EHRA [76]: I – немає симптомів, II – симптоми, які не порушують звичайну щоденну активність, III – симптоми, які порушують звичайну щоденну активність, IV – симптоми, які унеможливають звичайну щоденну активність. При опитуванні пацієнтів та аналізі наявної медичної документації отримували інформацію про супутні хвороби та систематичний прийом ліків. При огляді та фізикальному обстеженні визначали зріст, вагу, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле

$$IMT = \frac{m}{h^2},$$

де: m – маса тіла в кілограмах; h — зріст в метрах.

Дані інтерпретували згідно рекомендації ВООЗ: норма: 18,5 – 24,9 кг/м²; надлишкова маса тіла: 25 – 29,9 кг/м²; ожиріння I ст.: 30 – 34,9 кг/м²; ожиріння II ст.: 35 – 39,9 кг/м²; ожиріння III ст.: 40 та більше кг/м². Визначали рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску, середню частоту серцевих скорочень (ЧСС) під час епізоду вперше виявленої ФП. *Лабораторні методи дослідження.* Забір крові для біохімічних досліджень

здійснювали натщесерце, в період з 8 до 10 години ранку. Кров набирали з ліктьової вени з мінімальним тиском джгута шляхом малотравматичної венепункції короткою голкою із широким просвітом, самопливом у скляну пробірку з попередньо внесеними до неї реактивами. Сироватку крові для дослідження отримували центрифугуванням цільної крові при 4000 обертів на хвилину протягом 20 хвилин.

Визначення рівня креатиніну, СРП, глікозильованого гемоглобіну, глюкози крові, ліпідограми проводили кінетичним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «OLYMPUS AU 680» (Японія). Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою СКД-EPI [83].

$$\text{ШКФ} = 141 \times \min(\text{креатинін}/k, 1)^a \times \max(\text{креатинін}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}}$$

$$[\times 1,018 \text{ для жінок}] [\times 1,159 \text{ для негроїдної раси}],$$

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл, $k = 0,7$ для жінок та $0,9$ для чоловіків, $a = -0,329$ для жінок та $-0,411$ для чоловіків; мін – мінімальне значення показника креатинін/ k або 1; макс – максимальне значення показника креатинін/ k або 1.

Рівень тиреотропного гормону визначали за допомогою аналізатора хемілюмінесцентного «Access» (США). Вищезазначені лабораторні показники оцінювали на другу добу перебування у стаціонарі. МНВ визначали з використанням тромбопластину (Thromboplastin-SI, Human, Австрія) з міжнародним індексом чутливості (МІЧ) 1,1 (за паспортом) на автоматичному коагулометрі «ACL ELITE Pro» (США). Розрахунок МНВ проводили зведенням в ступінь МІЧ відношення протромбінового часу (ПТЧ) пацієнта до ПТЧ контрольної плазми (Control Plasma Normal, Lot 24675):

$$\text{МНВ} = \left(\frac{\text{ПТЧ пацієнта}}{\text{ПТЧ контрольної плазми}} \right)^{\text{МТЧ}}$$

У пацієнтів, які приймали антикоагулянти щомісячно з'ясовували МНВ, визначений за місцем проживання [60].

Усім пацієнтам стандартну ЕКГ виконували в спокої за допомогою 12-канального електрокардіографа Schiller AT 101 (Schiller, Німеччина) з реєстрацією 12 стандартних основних відведень зі швидкістю руху стрічки 50 мм/с, масштабом в 1 мВ=10 мм. Результати оцінювали за стандартними ЕКГ критеріями. ЕКГ реєстрували в першу добу, після відновлення ритму та в подальшому згідно клінічної необхідності.

2.2.2. Трансторакальна ехокардіографія.

Ехокардіографічне дослідження виконували всім пацієнтам в першу добу та через 6 міс. Дослідження здійснювали на ультразвуковій системі SD 800 (Philips, США) за загальноприйнятим протоколом в М- і В-режимах для виключення клапанних вад серця, оцінки розмірів і функції передсердь, систолічної функції ЛШ і структурно-функціонального стану інших камер серця, а також функції клапанів серця. З лівого парастернального доступу по довгій осі в В- і М-режимах вимірювали максимальний і мінімальний розміри лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перетинки і задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ). З верхівкового доступу в апікальній 4-камерній та апікальній 2-камерній позиціях наприкінці діастоли та систоли в чотирикамерній позиції визначали кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми ЛШ. Крім того визначали ступінь збільшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ.

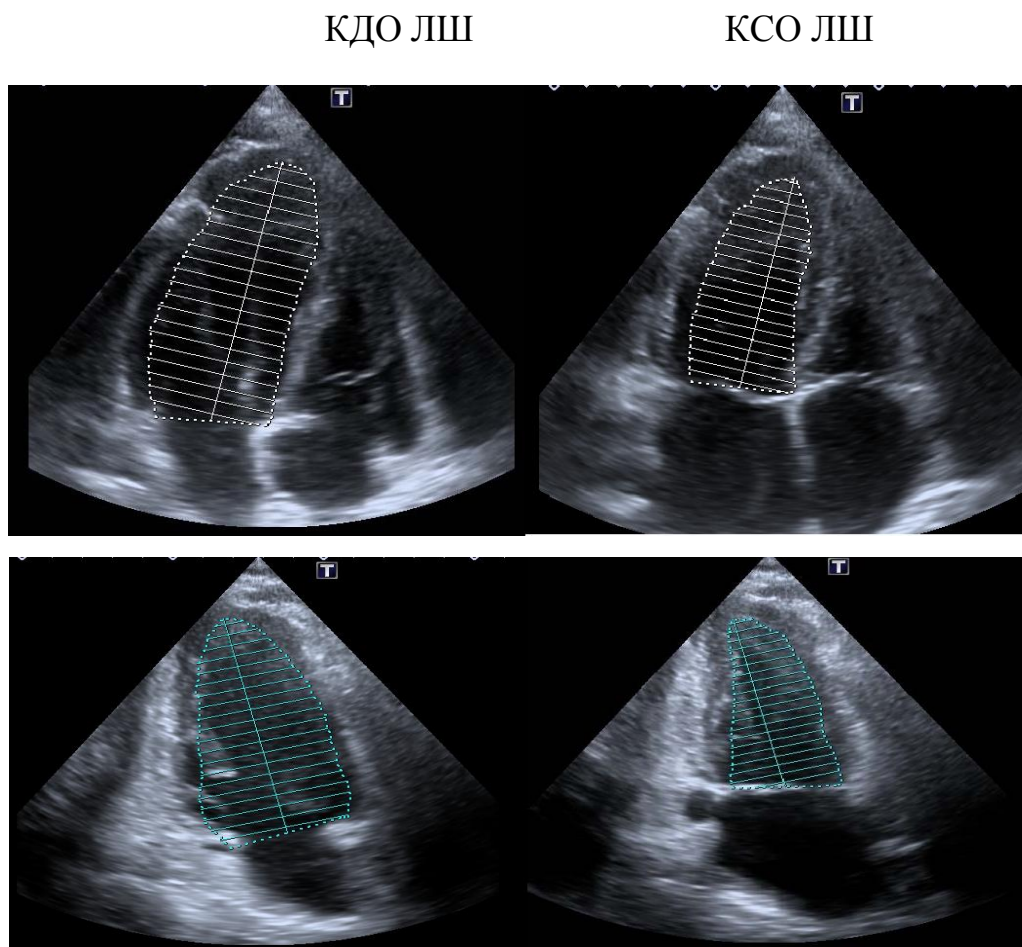


Рис. 10 Двомірні виміри для розрахунку ФВ ЛШ шляхом розрахунку об'ємів біплановим методом дисків (модифікована формула Симпсона)

Критерієм збільшення КДО вважали КДО >150 мл у чоловіків і > 105 мл у жінок, легкий ступінь збільшення (І ст.) 151-174 мл у чоловіків і 107-120 мл у жінок, помірний (ІІ ст.) 175-200 мл у чоловіків і 121 -130 мл у жінок, і виражене збільшення (ІІІ ст.) > 200 мл у чоловіків і > 130 мл у жінок [81]. Систолічну функцію ЛШ оцінювали за величиною фракції викиду (ФВ) ЛШ, яку розраховували за допомогою біпланового методу дисків (модифікована формула Симпсона). Систолічну функцію ЛШ вважали нормальною при ФВ $> 50\%$, помірно зниженою при ФВ 40-50 % та зниженою при ФВ ЛШ менше 40 %[103].

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою R.B. Devereux у модифікації ASE-cube [78]: $MM = 0,8 \times \{1.04 \times ([KDP + T3CD + TMШПд]^3 - [KDP]^3)\} + 0,6$ (г), де КДР – кінцевий діастолічний розмір; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСд - задньої стінки ЛШ в діастолу. Індекс ММЛШ розраховували як співвідношення ММЛШ і площі поверхні тіла. Крім того визначали ступінь вираженості гіпертрофії згідно існуючих рекомендацій. Критерієм ГЛШ вважали ІММ ЛШ ≥ 115 г/м² для чоловіків та ІММ ЛШ > 95 г/м² для жінок. Легку ГЛШ (І ст) визначали при ІММ ЛШ в межах 116-131 г/м² для чоловіків та 96-108 г/м² для жінок, помірну ГЛШ (ІІ ст) – 132-148 г/м² для чоловіків та 109-121 г/м² для жінок, виражену ГЛШ(ІІІ ст) встановлювали при ІММ ЛШ ≥ 148 г/м² для чоловіків та >121 г/м² для жінок [81].

Для оцінки функції клапанного апарату використовувалися безперервнохвильова та кольорова доплерографії. Для кількісної оцінки ступеня мітральної і трикуспідальної 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. Оцінку регургітації на мітральному і/або трикуспідальному клапанах здійснювали за розміром vena contracta: до 3 мм – незначна, 3-7 мм – помірна, більше 7 мм – виражена регургітація [75]. Стан діастолічного наповнення ЛШ оцінювали у випадку відновлення синусового ритму за такими показниками доплерівського трансмітрального потоку: співвідношення Е/А, час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT), час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT). Систолічний тиск в ЛА (СТЛА) обчислювали за формулою: $СТЛА$ (мм рт.ст.) = $СТПШ$ (мм рт.ст.) + $ТПП$ (мм рт. ст.), де $СТПШ$ - систолічний тиск в ПШ; $ТПП$ - тиск у правому

передсерді. СТПШ визначали по максимальній швидкості струменя трикуспідальної регургітації. Для розрахунку тиску в правому передсерді вимірювали розмір нижньої порожнистої вени та визначали ступінь її колабування (%) на вдиху. За умови колабування нижньої порожнистої вени після глибокого вдиху більше 50 % тиск у правому передсерді має становити 5 мм рт.ст. Якщо спадання нижньої порожнистої вени становило менше 50 %, тиск у правому передсерді примали рівним 15 мм рт.ст. Така оцінка тісно корелює з інвазивно встановленим середнім тиском у легеневій артерії. Нормальними вважаються ті значення, що не перевищують 25 мм рт.ст. Легку легеневу гіпертензію (I ступінь) встановлювали за значень 25–45 мм рт.ст., помірну (II ступінь) – за 46–60 мм рт. ст., виражену (III ступінь) – за ≥ 60 мм рт. ст.

При повторному обстеженні також виконувалась ЕхоКГ з визначенням КДО ЛШ, передньо-заднього розміру ЛП та ФВ ЛШ.

У 11 пацієнтів була здійснена черезстравохідна ехокардіографія для визначення наявності тромбів у порожнинах серця за стандартним протоколом на апараті Toshiba Aplio (Toshiba, Японія).

2.2.3. Холтерівське моніторування ЕКГ.

Добове моніторування ЕКГ виконували під час першого обстеження пацієнтам з минулим першим епізодом на наступну добу після відновлення синусового ритму та пацієнтам, які мали синусовий ритм під час другого обстеження. Дослідження виконували апаратом Diacard II (Солвейг, Україна) з визначенням середньодобової ЧСС, добової кількості суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, наявності рецидивів ФП.

2.2.4. Методи лікування

Згідно до рекомендацій ESC, 2016 20 (16,1%) пацієнтам з ВВФП з нестабільною гемодинамікою виконали ургентну кардіоверсію, з них 8

(6,4%) електричних і 12 (9,6%) медикаментозних. У 2 пацієнтів використовували довенне введення новокаїнамідну, у 10 - аміодарону. Ще 12 (9,6%) пацієнтам була виконана планова кардіоверсія, в 2 випадках електрична і в 10 випадках медикаментозна. У 8 пацієнтів кардіоверсія була виконана після виконання черезстравохідної ехокардіографії, у 4 після прийому протягом місяця ривароксабану в дозі 20 мг. Всім пацієнтам після кардіоверсії було призначено принаймні на 1 міс ривароксабан та антиаритмічний препарат (з них 21 – аміодарон, 7 – пропafenон, 3 – етацизин, 1 – соталол). 62 (50%) пацієнтам в першу добу призначались препарати для уповільнення ЧСС. Зокрема, у 6 (4,8%) пацієнтів застосовували дігосин, у 25 (20,1%) – β -адреноблокатори, у 31(25%) – комбінацію дігосину і β -адреноблокаторів. Всім пацієнтам з ризиком за шкалою CHA₂DS₂- VASc 2 і більше балів призначались оральні антикоагулянти. Проте у випадку відмови пацієнта від прийому орального антикоагулянта в зв'язку з неможливістю забезпечити адекватний контроль МНВ, пацієнтам призначалась подвійна антитромбоцитарна терапія. Крім того, всім пацієнтам було призначено медикаментозна терапія основного та супутніх захворювань, що представлена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 Терапія основного і фонових захворювань.

Препарат	Кількість пацієнтів, %
1	2
Інгібітори АПФ	42,0
Блокатори рецепторів ангіотензину II	15,9
Бетаблокатори	77,2
Статини	50,0
Пероральні гіпоглікемічні препарати	14,5

Продовження табл.2.1

1	2
Антагоністи альдостерону	34,0
Антиаритмічні препарати (на 1 міс)	36,3
Оральні антикоагулянти	32,9
Антиагрегантні препарати	60,2
Діуретики	34,0

2.2.5.Кінцеві точки дослідження

Кінцевими точками дослідження були смерть, гострий інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоемболія легеневої артерії, декомпенсація СН, рецидив ФП після відновлення ритму.

2.3. Статистична обробка результатів

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., USA), SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 16.8 (MedCalc Software bvba, Belgium) і Minitab v. 16.0.1 (Minitab, Inc., USA). Центральна тенденція та варіація кількісних показників позначались як Me (Q1-Q3), де Me – медіана, Q1-Q3 – міжквартильний інтервал (перший і третій квартилі, відповідно). Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Shapiro-Wilk. Розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, тому їх порівняння здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney. Порівняння абсолютної і відносної (%) частот виявлення якісних (номінальних і рангових) показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з

оцінюванням критерію χ^2 Пірсона. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак здійснювали за допомогою z-тесту. Визначення асоціації якісних ознак проводили за допомогою V-критерію Крамера (V_C) з його наступною інтерпретацією згідно з класифікацією Rea & Parker [2]. Так, сильним асоціативним зв'язком вважали такий при $V_C \geq 0,6$, відносно сильним – при V_C у межах від 0,4 до 0,6. Для визначення незалежних предикторів комбінованої кінцевої точки проводився уніваріантний та покроковий мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення комбінованої кінцевої точки оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ), для якого визначали 95% довірчий інтервал (ДІ). Рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені в наступних публікаціях:

1. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь спостереженні протягом 6 місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №6. С. 68-77. (Автор особисто обстежила хворих, провела аналіз літературних джерел, написала текст статті, висновки сформульовані спільно з керівником).
2. Залізна Ю.І., К.О. Міхалєв, О.Й. Жарінов. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із уперше діагностовано фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №3. С. 40-50. (Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку, висновки сформульовані спільно з керівником).

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ВВФП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ТА ВИРАЖЕНОСТІ СН.

Відомо, що виникнення першого епізоду фібриляції передсердь – це в багатьох випадках поворотний етап еволюції хвороби серця, який нерідко асоціюється з наступною появою клінічних ознак серцевої недостатності. В той же час, ФП може бути наслідком прогресування структурно-функціональних змін камер серця, зокрема дилатації передсердь [25]. Перший у житті епізод ФП часто супроводжується яскравими клінічними симптомами і є підставою для госпіталізації, як для зменшення тягара симптомів, так і, передусім, з метою своєчасного виявлення фонової хвороби серця та небезпечних для життя екстракардіальних причин ФП [3]. Саме тому в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів перший епізод ФП виділено в окрему клінічну форму, яка далі може трансформуватися в пароксизмальну, персистентну або постійну ФП [52]. Але, на відміну від інших клінічних форм [36], характеристики пацієнтів із уперше виявленою ФП, зокрема, роль СН і супутньої патології вивчені недостатньо та висвітлювалися лише в поодиноких публікаціях [90].

Логічно припускати, що оцінка тяжкості СН у хворого із уперше виявленою ФП може бути одним із найважливіших критеріїв оцінки причинно-наслідкових зв'язків, а отже і визначення індивідуалізованої тактики ведення хворого [31]. Тяжка СН може асоціюватися з більшою частотою виявлення екстракардіальної патології, насамперед – цукрового діабету та дисфункції нирок. Нашим завданням було порівняти супутні хвороби, структурно-функціональний стан міокарда та клінічні симптоми у пацієнтів із уперше виявленою фібриляцією передсердь залежно від функціонального класу серцевої недостатності. Для порівняння і аналізу

пацієнти були поділені на групи в залежності від наявності та вираженості СН.

У 46 пацієнтів симптомів та ознак СН не було, у 58 виявлено СН I–II, у 20 – III–IV ФК за NYHA (табл. 3.1). Пацієнти з СН характеризувалися більш старшим віком, а також значущо більшою частотою виявлення супутніх хвороб, таких як ІХС, артеріальна гіпертензія, ЦД, церебросудинні хвороби (табл.3. 2). Минущі форми ФП частіше виявляли у пацієнтів без СН або із СН I–II ФК NYHA, постійну форму ФП – у разі СН III–IV ФК NYHA. У підсумку, в більшості пацієнтів ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc було оцінено як високий, а збільшення вираженості СН асоціювалося з прогресивним збільшенням ступеня ризику тромботичних подій. Водночас ідіопатичну ФП частіше спостерігали в пацієнтів без СН.

Таблиця 3.1.

Вік, індекс маси тіла, рівень артеріального тиску та ЧСС під час вперше виявленої ФП залежно від ФК СН (медіана, квартилі)

Показник	ФК СН за NYHA			P
1	2	3	4	5
	0 (n=46)	I–II (n=58)	III–IV (n=20)	
Вік, років	53 (44–67)	67 (59–73)	70 (64–80)	$p_{1-2,2-3,1-3} < 0,001$
ІМТ, кг/м ²	27,6(24,4–31,6)	29,6 (25,1–32,4)	30,9 (26,8–33,1)	H3
САТ, мм рт. ст.	140 (120–150)	145 (130–160)	135 (115–150)	H3
ДАТ, мм рт. ст.	80 (70–90)	90 (70–100)	80 (60–90)	H3
ЧСС за 1 хв	116 (92–134)	110 (85–124)	94 (80–130)	H3

Таблиця 3.2.

Демографічні особливості, фактори ризику, супутні хвороби та форми ФП залежно від ФК СН за NYHA

Показник	Функціональні класи СН за NYHA			P
1	0 (n=46)	I–II (n=58)	III–IV (n=20)	5
	2	3	4	
Чоловіки	22 (47,8 %)	23 (39,7 %)	10 (50 %)	НС
ІХС, стенокардія	9 (19,6 %)	26 (44,8 %)	8 (40,0 %)	P=0,023
АГ	28 (60,9 %)	48 (82,8 %)	17 (85,0 %)	P=0,020
ЦД	0	10 (17,2 %)	8 (40,0 %)	P<0,001
Церебросудинні хвороби	1 (2,2 %)	8 (13,8 %)	5 (25,0 %)	P=0,019
ФП постійна	10 (21,7 %)	21 (36,2 %)	14 (70 %)	P<0,001
ФП минула	36 (78,3 %)	37 (63,8 %)	6 (30 %)	P ₁₋₂ <0,001
Бали за CHA ₂ DS ₂ -VASc (медіана, квартилі)	2 (1–3)	3 (2–4)	5 (4–6)	P ₁₋₃ <0,001, P ₂₋₃ =0,005

Збільшення з віком частки пацієнтів з помірною і тяжкою СН узгоджується з даними про поширеність СН у різних вікових групах у Фремінгемському дослідженні [63]. Характеристика хворих із вперше виявленою ФП залежно від вираженості ознак СН, загалом, не відрізняється від такої в загальній популяції хворих із СН. Очевидно, у пацієнтів з тяжкою СН виникнення ФП потрібно розглядати як етап еволюції хвороби серця і наслідок виражених структурно-функціональних змін міокарда, які, своєю чергою, виникли на тлі ІХС, артеріальної гіпертензії і/або ЦД. Водночас в обстежених пацієнтів не було виявлено значущих відмінностей щодо статі, індексу маси тіла, ЧСС та рівня АТ на момент звернення. Переважання постійної ФП у пацієнтів з тяжкою СН і пароксизмальної ФП – у пацієнтів з менш вираженою СН і без

СН загалом відповідає нещодавно опублікованим результатам оглядового дослідження RealiseAF [42]. Наголосимо також, що більш виражена СН асоціювалася також із значущо вищим рівнем ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Проте жоден пацієнт із уперше виявленою ФП на момент залучення в дослідження не отримував антикоагулянти. Помірна і тяжка СН асоціювалася також з вищими рівнями глюкози та глікозильованого гемоглобіну (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники вуглеводного, ліпідного обміну, функції нирок та щитоподібної залози у пацієнтів із уперше виявленою ФП залежно від ФК СН за NYHA (медіана, квартилі).

Показник	ФК СН за NYHA			Р
1	2	3	4	5
	0 (n=46)	I–II (n=58)	III–IV (n=20)	
HbA _{1c} , %	5,4 (5,1–5,9)	6,1 (5,3–6,5)	7,2 (6,8–8,1)	P ₁₋₃ <0,001, P ₁₋₂ =0,006
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,8–4,6)	4,3 (3,8–5,0)	5,4 (4,2–8,4)	P ₁₋₃ =0,015
Креатинін, мкмоль/л	85 (75–100)	90 (80–113)	129 (100–157)	P ₁₋₃ <0,001, P ₂₋₃ =0,003
ШКФ, мл/хв	72 (60–76)	65 (50–74)	49 (36–63)	P ₁₋₃ <0,001
ТТГ, мМО/мл	1,2 (0,8–2,8)	2,7 (1,1–3,4)	3,4 (1,4–5,0)	НЗ
СРП, мг/л	6 (4–10)	6 (4–12)	12 (6–24)	P ₁₋₃ =0,004, P ₂₋₃ =0,017
Тригліцериди, г/л	1,5 (1,0–2,1)	1,6 (1,1–2,3)	1,3 (1,0–1,8)	НЗ
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,3)	0,8 (0,7–1,0)	P ₁₋₃ =0,004, P ₂₋₃ =0,009
ХС ЛПНЩ, моль/л	3,8 (3,1–4,6)	3,7 (3,1–4,8)	3,2 (3,0–3,8)	НЗ

Продовження таблиці 3.3

ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8 (0,6–1,2)	0,8 (0,6–1,0)	0,7 (0,5–1,2)	НЗ
----------------------	---------------	---------------	---------------	----

Крім того, СН III–IV ФК за NYHA характеризувалася більшими рівнями СРП, креатиніну та зниженням ШКФ. У пацієнтів з тяжкою СН спостерігали нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Водночас за іншими показниками ліпідного обміну значущих відмінностей виявлено не було (табл. 3.3).

Асоціативний зв'язок тяжкості СН з рівнями глюкози і глікозильованого гемоглобіну, а також більша поширеність ЦД у хворих із СН III–IV ФК NYHA узгоджуються з даними про значення ЦД як фактора ризику виникнення СН та погіршення прогнозу виживання хворих [50]. Патогенез СН у пацієнтів з ЦД пов'язують з більш частим атеросклеротичним ураженням вінцевих артерій, а також мікроангіопатією та первинною дисфункцією кардіоміоцитів [101]. Водночас ризик прогресування СН суттєво залежить від тривалості хвороби, віку, наявності ІХС, функції нирок та стану контролю глікемії. Показано, що підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну на кожний 1 % асоціюється із збільшенням відносного ризику виникнення СН на 8 % [66]. З іншого боку, неможливо виключити роль приєднання СН як фактора, який сприяє декомпенсації ЦД, посилюючи оксидантний стрес та збільшуючи інсулінорезистентність [116].

Взаємозв'язок тяжкості СН та зниження функції нирок обумовлений так званим кардіоренальним синдромом [109]. Крім впливу факторів ризику атеросклерозу (артеріальної гіпертензії, ЦД, паління), систолічна і діастолічна дисфункція лівого шлуночка призводять до порушення ниркової гемодинаміки, хронічної гіперфузії нирок та ниркового фіброзу. Відомо,

що більш ніж у 50 % хворих із СН рівень ШКФ знижується до 60 мл/хв і нижче [91]. Водночас метаболічні зміни та порушення нейрогуморальної регуляції, які виникають на тлі хронічної хвороби нирок, особливо з ШКФ менше 30 мл/хв, значно пришвидшують прогресування СН, негативно впливаючи на прогноз [16, 91]. Загалом, незалежно від послідовності виникнення ураження серця і нирок, кардіоренальний синдром характеризується швидким погіршенням і втратою функції обох органів. З другого боку, хронічна хвороба нирок є незалежним предиктором формування ФП у хворих з і без СН [30]. Очевидно, системне запалення відіграє суттєве значення у виникненні ІХС і, як наслідок, СН. Встановлено, зокрема, що вивільнення прозапальних цитокінів призводить до порушення ендотеліальної функції, дисфункції міоцитів, порушення перфузії міокарда, активації апоптозу [32]. Відомо також, що ФП, незалежно від наявності СН, асоціюється з підвищенням рівня маркерів запалення, зокрема СРП [20, 46]. Але до цього часу не зрозуміло, чи є запалення одним із чинників виникнення і прогресування аритмії, або власне персистенція ФП призводить до активації запальних реакцій [15, 108]. В обстежених нами пацієнтів підвищення рівня СРП могло відображати системну запальну відповідь, притаманну пацієнтам з поєднанням СН III–IV ФК за NYHA і ФП. Натомість, значущих відмінностей рівня більшості показників ліпідного профілю, а також ТТГ у порівнюваних групах не було виявлено. За даними ехокардіографічного дослідження, розміри лівих відділів серця, правого шлуночка, а також ММЛШ збільшувалися разом із погіршенням ФК СН ЛШ (табл. 3.4). У більшості пацієнтів з СН III–IV ФК за NYHA було виявлено помірну чи виражену клапанну регургітацію. Крім того, посилення клінічних ознак СН асоціювалося із зниженням фракції викиду лівого шлуночка. Водночас не було виявлено значущої відмінності між групами за товщиною стінок лівого шлуночка та вираженістю легеневої гіпертензії.

Таблиця 3.4

Структурно-функціональні зміни міокарда та судин у пацієнтів із уперше виявленою ФП залежно від ФК СН за NYHA (медіана, квартилі).

Показник	ФК СН за NYHA			P
	0 (n=46)	I–II (n=58)	III–IV (n=20)	
КДО, мл	107 (86–136)	122 (101–159)	163 (145–198)	$P_{1-3}<0,001$
ФВ ЛШ, %	57 (53–60)	51 (47–57)	40 (38–48)	$P_{1-2}=0,006$, $P_{1-3}<0,001$
ЛП, см	4,3 (3,9–4,7)	4,6 (4,3–5,1)	5,6 (5,0–6,1)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,001$
ПШ, см	3,1 (2,9–3,3)	3,2 (3,0–3,6)	4,3 (3,9–4,7)	$P_{1-3}<0,001$
МР, абс. (%)				H3
0 ст.	21 (45,6 %)	13 (22,4 %)	0	
I ст.	21 (45,6 %)	27 (46,6 %)	3 (15,0 %)	H3
II ст.	3 (6,5 %)	17 (29,3 %)	14 (70,0 %)	H3
III ст.	1 (2,2 %)	1 (1,7 %)	3 (15,0 %)	H3
ТР, абс. (%)				H3
0 ст.	38 (82,6 %)	40 (69,0 %)	3 (15,0 %)	
I ст.	7 (15,2 %)	14 (24,1 %)	9 (45,0 %)	H3
II ст.	1 (2,2 %)	4 (6,9 %)	5 (25,0 %)	H3
III ст.	0	0	3 (15,0 %)	H3
ТМШП, см	1,0(0,94–1,13)	1,10(0,96–1,24)	1,14 (1,06–1,22)	H3
ІММ ЛШ, г/м ²	111,6 (93,0–138,4)	126,1 (101,8–157,9)	160,0 (139,5–191,7)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,008$
СТЛА, мм.рт.ст	37 (30–40)	37 (36–45)	48 (37–75)	H3

Отримані дані переконливо свідчать, що більш виражена СН у пацієнтів із уперше виявленою ФП асоціюється з дилатацією шлуночків серця, лівого передсердя, збільшенням маси міокарда ЛШ, а також зниженням ФВ ЛШ і клапанними регургітаціями. Оцінка причинно-наслідкових зв'язків між СН різних функціональних класів і ФП має суттєві обмеження [125]. Утім, вираженість структурних змін міокарда у пацієнтів з СН III–IV ФК за NYHA дає підстави вважати, що ці зміни виступають більше причиною, ніж наслідком ФП [116].

На особливу увагу заслуговує оцінка залежності скарг від вираженості СН у пацієнтів із вперше виявленою ФП (табл. 3.5). Зокрема, серцебиття достовірно частіше турбувало пацієнтів без СН та з помірно вираженою СН, ніж пацієнтів із СН III–IV ФК. Водночас частота задишки, набряків і втомлюваності збільшувалася разом з погіршенням ФК СН. Запаморочення виникало з подібною частотою в порівнюваних групах. Наголосимо, що незважаючи на різну вираженість окремих скарг, у групах пацієнтів з різними ФК СН не було виявлено значущих відмінностей за класами EHRA. А це, своєю чергою, може свідчити про обмеження шкали EHRA для характеристики симптомів, асоційованих з ФП, у пацієнтів із супутньою СН.

Наведені дані про частоту різних скарг узгоджуються з переважанням зворотних форм ФП у пацієнтів з менш вираженою СН, а постійної ФП – при СН III–IV ФК за NYHA. Логічно припускати, що скарги на серцебиття більш характерні для пацієнтів з першим епізодом ФП. Типові для СН скарги домінували у тих пацієнтів, в яких дискретного першого епізоду ФП не було. У цих пацієнтів зміна ритму із синусового на ФП меншою мірою впливала на клінічну картину, і встановити давність виникнення ФП вдається не завжди. Водночас неможливо виключити ролі тахісистоїї як потужного чинника впливу на клінічні симптоми, асоційовані з ФП [123].

Таблиця 3.5

Скарги пацієнтів із вперше виявленою ФП залежно від ФК СН

Показник	ФК СН за NYHA			Р
1	2	3	4	5
	0 (n=46)	I–II (n=58)	III–IV (n=20)	
Серцебиття				НЗ
0 балів	9 (19,6 %)	9 (15,5 %)	9 (45,0 %)	
1 бал	3 (6,5 %)	11 (19,0 %)	5 (25,0 %)	НЗ
2 бали	8 (17,4 %)	12 (20,7 %)	3 (15,0 %)	НЗ
3 бали	26 (56,5 %)	26 (44,8 %)	3 (15,0 %)	P=0,014
Задихка				НЗ
0 балів	46 (100,0 %)	39 (67,2 %)	1 (5,0 %)	
1 бал	0	4 (6,9 %)	1 (5,0 %)	НЗ
2 бали	0	13 (22,4 %)	8 (40,0 %)	НЗ
3 бали	0	2 (3,5 %)	10 (50,0 %)	НЗ
Набряки				
0 балів	46 (100,0 %)	39 (67,2 %)	1 (5,0 %)	НЗ
1 бал	0	4 (6,9 %)	1 (5,0 %)	НЗ
2 бали	0	13 (22,4 %)	8 (40,0 %)	НЗ
3 бали		2 (3,5 %)	10 (50,0 %)	P<0,001
Втомлюваність	16 (34,8 %)	40 (69,0 %)	19 (95,0 %)	НЗ
Запаморочення				
0 балів	32 (69,6 %)	40 (69,0 %)	10 (50,0 %)	НЗ
1 бал	3 (6,5 %)	3 (5,2 %)	4 (20,0 %)	НЗ
2 бали	5 (10,9 %)	8 (13,8 %)	2 (10,0 %)	НЗ
3 бали	6 (13,0 %)	7 (12,0 %)	4 (20,0 %)	НЗ

Продовження табл.3.5

1		2	3	4
Класи EHRA				
I	1 (2,2 %)	6 (10,4 %)	3 (15,0 %)	НЗ
II	14 (30,4 %)	14 (24,1 %)	4 (20,0 %)	НЗ
III	23 (50,0 %)	31 (53,5 %)	11 (55,0%)	НЗ
IV	8 (17,4 %)	7 (12,1 %)	2 (10,0 %)	НЗ

У проведеному аналізі вперше були визначені клінічні особливості пацієнтів із вперше виявленою ФП в умовах реальної клінічної практики. Це дозволило виявити суттєві відмінності щодо частоти фонових серцево-судинних хвороб, ЦД, дисфункції нирок, а також системного запалення у групах пацієнтів з різними ФК СН. Крім показників структурно-функціонального стану міокарда, порівнювані групи суттєво відрізнялися за клінічними симптомами, зареєстрованими у зв'язку із вперше виявленою ФП. Отримані дані доповнюють характеристики профілю серцево-судинного ризику в пацієнтів з ФП і причинно-наслідкових взаємозв'язків між СН і першим епізодом ФП. Певні обмеження інтерпретації результатів дослідження пов'язані з неможливістю оцінки структурно-функціонального стану міокарда та клінічних ознак СН до виникнення ФП, а також невизначеною давністю ФП у багатьох пацієнтів.

Таким чином, уперше виявлена ФП асоціювалася зі значною поширеністю фонових серцево-судинних хвороб, ЦД та дисфункції нирок[7,10]. У пацієнтів без СН або з СН I–II ФК за NYHA частіше спостерігали зворотні форми ФП. Ознаки СН III–IV ФК за NYHA нерідко поєднувалися із уперше виявленою постійною ФП на тлі виражених структурно-функціональних змін

міокарда. Фонове лікування СН в обстежених пацієнтів характеризувалося недостатнім застосуванням засобів з доведеною ефективністю, насамперед, бета-адреноблокаторів. На момент виявлення ФП у жодного пацієнта не застосовували антикоагулянти.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені в наступній публікації:

1. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І, Міхалєв К.О. Серцева недостатність і клінічні характеристики вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2013. №3. С. 55-62. *(Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено обстеження хворих, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Клініко-функціональні характеристики та перебіг вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015. Додаток 1. С.148. *(Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).*

РОЗДІЛ 4.

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ВВФП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЕРЕБІГУ.

Хоч вперше виявлена фібриляція передсердь визначена як її окрема форма у діючих узгоджених рекомендаціях [17,55], проте обставини, за яких у пацієнта вперше в житті реєструється ФП, можуть сильно відрізнятися. У багатьох випадках перший епізод ФП («гостра ФП») виникає на тлі гострої хвороби або минущої причини (гострий коронарний синдром, пневмонія, інтоксикація, тиреотоксикоз, післяопераційна ФП), і надалі рецидивів ФП тривало немає. В інших ситуаціях перший епізод ФП є дебютом пароксизмальної або персистентної форми аритмії з притаманним їй рецидивуючим перебігом. Врешті-решт, якщо точно момент початку ФП з огляду на відсутність серцебиття або інших симптомів встановити неможливо, а кардіоверсія з різних причин недоцільна, діагностують вперше виявлену постійну ФП.

Існуючі уявлення про перебіг першого епізоду ФП мають суттєві обмеження. Насамперед, не зовсім чітко визначені критерії диференціації пароксизмальної і персистентної форм, оскільки тривалі епізоди ФП, при яких необхідна кардіоверсія, можуть поєднуватися з короткими безсимптомними або симптомними нападами, що припиняються спонтанно. В окремих випадках нечітко визначена межа між постійною і персистентною формами. Водночас стратегія ведення пацієнтів з ФП значною мірою визначається саме формою аритмії [3,17,69,58].

Загалом, клінічні особливості пацієнтів з різними формами хронічної ФП добре відомі [42]. Натомість, характеристики пацієнтів із вперше виявленою ФП, які дозволяли б передбачити перебіг аритмії та її подальшу трансформацію в ту чи іншу форму, до цього часу не були описані. З огляду

на це, ми поставили завдання порівняти клінічні симптоми, супутні хвороби і структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів із вперше виявленою ФП залежно від подальшого перебігу аритмії та її переходу в пароксизмальну, персистентну чи постійну форми ФП.

Особливістю вікової структури порівнюваних груп був молодший вік групи пацієнтів з персистентною формою ФП, порівняно з пароксизмальною і постійною формами ФП (табл.4.1). Крім того, ЧСС у пацієнтів з постійною формою ФП була значуще нижчою ніж при пароксизмальній ФП. Варто наголосити також, що в пацієнтів з постійною формою ФП більшою була частота виявлення церебросудинних хвороб та 3-4 ФК СН (табл. 4.2). Відтак, постійна форма ФП асоціювалась із значуще більшим ризиком тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc порівняно з минушими формами ФП.

Таблиця 4.1.

Вік, індекс маси тіла, рівень артеріального тиску та ЧСС залежно від форми ФП (медіана, квартилі).

Показники	Клінічні форми ФП			р
1	2	3	4	5
	Пароксизмальна (n=47)	Персистентна (n=32)	Постійна (n=45)	
Вік, років	67 (57-74)	54 (44-62)	69 (58-75)	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₃ <0,001
ІМТ, кг/м ²	27,6 (24,6-31,7)	27,4 (24,6-31,2)	30,9 (27,6-34,5)	НЗ
САТ,мм.рт.ст.	140 (120-160)	128 (120-140)	150 (130-160)	НЗ
ДАТ,мм рт.ст.	80 (70-90)	80 (70-90)	90 (70-95)	НЗ
ЧСС, за хв.	118 (98-136)	113 (80-136)	90 (80-120)	P ₁₋₃ <0,001

Таблиця 4.2.

Демографічні особливості, фактори ризику, супутні хвороби та ФК СН за
 NYHA у пацієнтів з різними формами ФП (абсолютна кількість, %).

Порівнювані показники		Клінічні форми ФП			Р
1		2	3	4	5
		Пароксизм (n=47)	Персистент (n=32)	Постійна (n=45)	
ІХС		19 (39)	8 (27)	20 (44)	НЗ
П/інфарктний кардіосклероз		8 (16)	2 (7)	4 (9)	НЗ
ІХС, стенокардія		17 (35)	7 (23)	19 (42)	НЗ
АГ		41 (84)	18 (60)	34 (76)	НЗ
Цукровий діабет		4 (8)	4 (13)	10 (22)	НЗ
Церебросудинні хвороби		4 (8)	0	10 (22) ¹	Р = 0,008
Балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc (Ме, квартилі)		3 (2-4)	2 (1-3)	4 (2-6)	Р ₁₋₃ = 0,008 Р ₂₋₃ < 0,001
		3 (1-4)		4 (2-6)	Р < 0,001
NYHA	0	19 (39)	17 (57)	10 (22)	НЗ
	1	12 (24,5)	7 (23)	1 (2)	НЗ
	2	13 (26,5)	5 (17)	20 (44,5)	НЗ
	3	4 (8)	1 (3)	11 (24,5)	НЗ
	4	1 (2)	0	3 (7)	НЗ

Старший вік пацієнтів з постійною формою ФП загалом відповідає уявленням про прогресування ФП від пароксизмальної до постійної форми та даним сучасних оглядових досліджень [3,123]. Очевидно, виявлення постійної форми ФП може свідчити про тривало існуючу хворобу серця та відображати тяжкість її перебігу. Втім, наймолодшою виявилася група пацієнтів з персистентною ФП, а вік пацієнтів з пароксизмальною ФП був подібним до такого в групі постійної ФП. Виникнення в осіб похилого віку першого пароксизму ФП, який припинився спонтанно, можна пояснити фіброзуванням міокарда без виражених порушень глобальної функції серця і серцевої недостатності. Натомість, вперше виявлена персистентна ФП могла бути проявом «електричної» хвороби серця, яка формувалася в осіб, молодших за віком. Водночас, в обстежених пацієнтів не було виявлено значущих відмінностей щодо статі, індексу маси тіла та рівня артеріального тиску на момент звернення.

Хоча відмінності щодо частоти виявлення цукрового діабету в порівнюваних групах не досягли рівня статистичної значущості, постійна форма ФП асоціювалася з вищими рівнями глікозильованого гемоглобіну, а також тиреотропного гормону (табл. 4.3). Натомість, не було виявлено відмінностей щодо показників ліпідного обміну, креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації. Очевидно, вищий рівень глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів з постійною формою ФП зумовлений старшим віком цих пацієнтів, частою наявністю помірної і тяжкої СН, яка в свою чергу нерідко асоціюється з порушеннями толерантності до глюкози та цукровим діабетом [50].

Формування СН у пацієнтів з цукровим діабетом пов'язують з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, мікроангіопатією та первинною дисфункцією кардіоміоцитів [102].

Таблиця 4.3.

Показники вуглеводного, ліпідного обміну, функції нирок та щитовидної залози залежно від форми ФП (медіана, квартилі).

Порівнювані показники	Клінічні форми ФП			Р
1	2	3	4	5
	Пароксизм (n=44)	Персистентна (n=35)	Постійна (n=45)	
HbA _{1c} , %	5,8 (5,1-6,1)	5,5 (5,1-6,1)	6,5 (5,9-7,3)	P ₁₋₃ <0,001
	5,7 (5,1-6,1)		6,5 (5,9-7,3)	P < 0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,1 (3,8-4,5)	4,6 (4,2-5,2)	4,3 (4,0-5,2)	НЗ
Креатинін, мкмоль/л	90 (80-113)	85 (75-104)	100 (80-128)	НЗ
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	65 (49-74)	71 (56-76)	63 (49-72)	НЗ
ТТГ, мМО/мл	1,50 (0,90-3,40)	1,32 (0,82-3,26)	2,80(1,25-3,95)	НЗ

Встановлено, що підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну на кожний 1% асоціюється із збільшенням відносного ризику виникнення СН на 8% [50]. З іншого боку, СН сприяє декомпенсації цукрового діабету, посилюючи оксидативний стрес та збільшуючи інсулінорезистентність [119].

Зв'язком субклінічного гіпотиреозу з прогресуванням СН можна пояснити вищий рівень ТТГ у пацієнтів з постійною формою ФП [79].

За даними ехокардіографічного дослідження, розміри лівих відділів серця, правого шлуночка, ММЛШ, були найменшими у пацієнтів з

персистуючою формою, найбільшими – в групі постійної форми ФП (табл. 4.4). Постійна форма ФП асоціювалася також із зниженням фракції викиду лівого шлуночка. Натомість, відмінності між групами за товщиною стінок лівого шлуночка та величиною тиску в легеневій артерії не були значущими. Крім того, наменш вираженими були клапанні регургітації у пацієнтів з персистуючою формою, найбільшими – в групі постійної форми ФП(табл.4.5) .

Таблиця 4.4.

Структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів із вперше виявленою ФП залежно від форми ФП(медіана, квартилі).

Порівнювані показники	Клінічні форми ФП			P
	Пароксизм (n=47)	Персистентна (n=32)	Постійна (n=45)	
КДО, мл	107 (94-113)	118 (96-148)	158 (117-197)	$P_{1-3}<0,001$
ФВЛШ, %	56 (50-60)	57 (49-60)	47 (40-52)	$P_{1-3}<0,001$
ЛП, см	4,4 (4,0-4,9)	4,5 (4,2-4,7)	5,1 (4,6-5,6)	$P_{1-3}<0,001$
ПШ, см	3,2 (3,0-3,4)	3,1 (2,8-3,5)	3,5 (3,1-3,6)	НЗ
	3,2 (3,0-3,4)		3,5 (3,1-3,6)	$P < 0,001$
МШП, см	1,04 (0,92-1,20)	1,00 (0,94-1,12)	1,16 (1,06-1,28)	$P_{1-3}=0,028$ $P_{2-3}=0,004$
	1,04 (0,92-1,20)		1,16 (1,06-1,28)	$p < 0,001$
ЗСЛШ, см	1,00 (0,88-1,00)	0,96 (0,76-1,00)	0,98 (0,90-1,10)	НЗ
ІММ ЛШ, г/м ²	121,5(97,7-138,4)	108, (86,8-143,1)	143,7(117,3-184,5)	$P_{1-3}=0,011$ $P_{2-3}<0,001$
	119,0 (93,1-143,1)		143,7(117,3-184,5)	$p < 0,001$

Таким чином, постійна форма ФП асоціювалася з дилатацією шлуночків серця, лівого передсердя, збільшенням маси міокарда ЛШ, а також зниженням ФВЛШ і клапанними регургітаціями. З іншого боку, саме виявлення структурної хвороби серця нерідко є аргументом на користь стратегії контролю ЧСС, а не відновлення синусового ритму серця [39].

Таблиця 4.5

Вираженість клапанних регургітацій у пацієнтів із ВВФП(Ме, Q1-Q3).

Порівнювані показники		Клінічні форми ФП			Р
		2	3	4	5
		Пароксизм (n=47)	Персистентна (n=32)	Постійна (n=45)	
Ступені МР, абсолютна кількість (%)	0	21 (43)	9 (30)	4 (8,9)	НЗ
	1ст	23 (47)	16 (53)	12 (26,7)	НЗ
	2ст	5 (10)	3 (10)	26 (57,8)	НЗ
	3ст	0	2 (7)	3 (6,6)	P < 0,001
Ступені ТР, абсолютна кількість (%)	0ст	38 (78)	21 (70)	22 (49)	НЗ
	1ст	9 (18)	7 (23,4)	14 (31)	НЗ
	2ст	2 (4)	1 (3,3)	7 (16)	НЗ
	3ст	0	1 (3,3)	2 (4)	НЗ

При аналізі клінічних симптомів виявилось, що серцебиття значуще частіше турбувало пацієнтів з минулими формами, ніж з постійною ФП (табл.4.6).

Таблиця 4.6.

Клінічні симптоми залежно від форми ФП (абсолютна кількість, %).

Порівнювані показники	Клінічні форми ФП				Р
	Пароксизмальна (n=47)		Персистентна (n=32)	Постійна (n=45)	
Серцебиття, бали	0	9 (18,4)	4 (13)	14 (31)	НЗ
	1	6 (12,2)	2 (7)	11 (24,5)	НЗ
	2	8 (16,3)	6 (20)	9 (20)	НЗ
	3	26 (53,1)	18 (60)	11 (24,5)	P=0,030
Втомлюваність, бали	0	22 (45)	13 (43)	5 (11)	НЗ
	1	2 (4)	3 (10)	4 (9)	НЗ
	2	19 (39)	8 (27)	17 (38)	НЗ
	3	6 (12)	6 (20)	19 (42)	P=0,001
Задишка, бали	0	8 (16,3)	6 (20)	2 (4,5)	НЗ
	1	3 (6,1)	1 (3,3)	0	НЗ
	2	31 (63,3)	13 (43,4)	15 (33,3)	НЗ
	3	7 (14,3)	10 (33,3)	28 (62,2)	P=0,010
Набряки, бали	0	42 (86)	26 (87)	18 (40)	НЗ
	1	1 (2)	1 (3)	3 (6,7)	НЗ
	2	3 (6)	1 (3)	17 (37,7)	НЗ
	3	3 (6)	2 (7)	7 (15,6)	p<0,001
Запаморочення, бали	0	36 (74)	20 (66,7)	26 (57,8)	НЗ
	1	4 (8)	3 (10)	3 (6,6)	НЗ
	2	5 (10)	2 (6,6)	8 (17,8)	НЗ
	3	4 (8)	5 (16,7)	8 (17,8)	НЗ

Натомість, задишка, набряки і втомлюваність, які тісніше пов'язані з СН, частіше реєструвалися в пацієнтів з постійною формою ФП. Аналіз частоти виявлення різних класів EHRA не виявив значущих відмінностей між порівнюваними групами(табл.4.7).

Таблиця 4.7.

Клінічні симптоми за шкалою EHRA залежно від форми ФП (абсолютна кількість, %).

Порівнювані показники		Клінічні форми ФП			Р
1		2	3	1	2
		Пароксизмальна (n=47)	Персистентна (n=32)	Постійна (n=45)	
Класи EHRA	I	3 (6)	0	7 (16)	НЗ
	II	15 (31)	8 (26,7)	9 (20)	НЗ
	III	27 (55)	14 (46,6)	24 (53)	НЗ
	IV	4 (8)	8 (26,7)	5 (11)	НЗ

Виявлення сильного серцебиття і вираженої тахісистолії свідчать на користь першого епізоду ФП, який надалі трансформується в пароксизмальну або персистентну форму ФП. Натомість, домінування симптомів, характерних для СН, а також помірне збільшення ЧСС у поєднанні з вираженими структурно-функціональними змінами міокарда характерні для вперше виявленої хронічної ФП.

Отримані дані свідчать про суттєві відмінності «портрету» пацієнтів, в яких перший епізод ФП у подальшому трансформувався в різні форми аритмії[6,9]. Найвагомішими є особливості груп пацієнтів із першим епізодом (найчастіше – пароксизмальною або персистентною) і вперше

виявленою (переважно – постійною формою) ФП. Групи пацієнтів з минулими формами ФП характеризувалися більш вираженим серцебиттям, більшою ЧСС, нижчими рівнями тиреотропного гормону і глікозильованого гемоглобіну. Натомість, у пацієнтів з постійною формою ФП серцебиття турбувало менше, і у клінічній картині домінували симптоми серцевої недостатності.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені в наступній публікації:

1. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О..Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. Український кардіологічний журнал. 2015. №1. С. 46-52.(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку).
2. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Клініко-функціональні характеристики та перебіг вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015. Додаток 1. С.148. (Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).

РОЗДІЛ 5.

СИМПТОМИ ТА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ.

Вперше виявлена фібриляція передсердь визначена як окрема форма ФП у сучасних міжнародних і національних рекомендаціях [5, 58]. Це зумовлено, насамперед, потребою в розробці особливих підходів до ведення пацієнтів із першим епізодом ФП. Адже, з одного боку, перший епізод ФП може бути зумовлений дією зворотніх факторів і надалі ніколи не повторюватися, а з іншого – бути одним з проявів небезпечної для життя хвороби серця або екстракардіальної патології. Водночас, клінічні прояви та обставини, за яких діагностується перший епізод ФП, можуть бути різними. У багатьох пацієнтів перший епізод ФП проявляється яскравими клінічними симптомами, насамперед, серцебиттям, запамороченням, болями або дискомфортом у грудній клітці з або без ознак серцевої недостатності. З іншого боку, нерідко трапляються випадки, коли ФП виявляється випадково при плановому диспансерному огляді або реєстрації ЕКГ [3]. Цілком очевидним є те, що прояви ВВФП можуть бути зумовлені основною хворобою, наприклад, ІХС чи СН. На вираженість симптомів ВВФП впливають також вік, стать [104], тривалість епізоду аритмії, супутні хвороби і навіть характерологічні особливості пацієнта [107]. І якщо при симптомній ФП одним із основних завдань лікування є усунення аритмії, зумовлених нею клінічних проявів та покращення якості життя хворих, то у випадку мало- чи безсимптомної ФП ведення пацієнтів переважно спрямоване на контроль частоти серцевих скорочень і профілактику тромбоемболічних ускладнень. Вказані положення ґрунтуються на різноманітній доказовій базі, отриманій протягом останнього десятиліття, і чітко висвітлені у діючих узгоджених настановах [58]. Незважаючи на це, залишається відкритим питання,

наскільки ці положення відповідають потребам ведення пацієнтів із ВВФП. Відтак, заслуговує на увагу оцінка клінічних характеристик пацієнтів із першим епізодом чи вперше виявленою ФП залежно від вираженості клінічних симптомів, у тому числі оцінених за класифікацією EHRA [76]. Для такої оцінки ми вирішили порівняти супутні хвороби структурно-функціональний стан міокарда та окремі клінічні симптоми у пацієнтів із вперше виявленою ФП залежно від вираженості скарг, асоційованих з аритмією.

Частка жінок серед обстежених пацієнтів була більшою у групах з незначним/помірним і вираженим серцебиттям, чоловіків – у групі пацієнтів без серцебиття (табл. 5.1). Серед порівнюваних груп не було виявлено значущої різниці в залежності від наявності в анамнезі артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Проте, хоч ця різниця і не була статистично значущою, серед пацієнтів зі скаргами на виражене серцебиття було менше випадків ГПМК в анамнезі, ніж у тих пацієнтів, хто не відчував серцебиття, також у пацієнтів з вираженим серцебиттям була тенденція до більш рідкого виявлення цукрового діабету, і був значуще нижчим рівень глікозильованого гемоглобіну, рідше діагностували СН III-IV ФК за NYHA і, відповідно, був меншим сумарний ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Відрізнялись групи між собою і за перебігом ВВФП, очевидно наявність та вираженість типових аритмічних скарг впливала на вибір стратегії, так, серед пацієнтів, що не скаржилися на серцебиття, більше ніж у половини було прийнято рішення про недоцільність спроб відновлення синусового ритму, тобто виявлена постійна форма фібриляції передсердь, тоді як при вираженому серцебитті лише у 20% відновлення ритму вважали недоцільним. Кардіоверсія виконувалася у 40% пацієнтів з вираженим серцебиттям і лише у 18% пацієнтів без скарг на серцебиття.

Таблиця 5.1.

Демографічні особливості, фактори ризику, супутні хвороби і форми ФП у пацієнтів з різною вираженістю серцебиття (n, %).

Порівнювані показники		Без серцебиття (n=27)	помірне серцебиття (n=42)	Виражене серцебиття (n=55)	P
1		2	3	4	5
Жінки		9 (33,4%)	26 (62,0%)	34 (61,9%)	p = 0,031
Вік, років		63 (52-73)	69 (59-73)	59 (48-73)	НЗ
АГ		20 (74,0%)	32 (76,1%)	41 (74,5%)	НЗ
ГПМК		4 (14,8%)	7 (16,6%)	3 (5,5%)	НЗ
ЦД		7 (25,9%)	6 (14,2%)	5 (9,0%)	НЗ
Глікозильований гемоглобін, %*		6,1(5,8-7,1)	6,1 (5,7-6,8)	5,4 (5,1-6,1)	p1-2= ,008 p1-3< ,001
ФК СН n/%	Немає СН	9 (33,3%)	11 (26%)	26 (47,3)	НЗ
	I	1 (3,7%)	6 (14%)	13 (23,64%)	НЗ
	II	8 (29,6%)	17 (41%)	13 (23,64%)	НЗ
	III	6 (22,2%)	8 (19%)	2 (3,6%)	НЗ
	IV	3 (11,1%)	0	1 (1,82%)	p = 0,003
Пароксизм. ФП		5 (33,3%)	14 (33,3%)	26 (47,2%)	НЗ
Персист. ФП		4 (14,8%)	8 (19,0%)	18 (32,7%)	НЗ
Пост. ФП		14 (51,8%)	20 (47,6%)	11 (20,0%)	p = 0,018
Кардіоверсія, %		5 (18,5%)	4 (9,5%)	22 (40%)	p = 0,002
Бал за CHA ₂ DS ₂ VASc*		4 (2-5)	3 (2-5)	2 (1-4)	НЗ

Примітка: * Me (Q₂₅-Q₇₅)

У пацієнтів без серцебиття спостерігали більш виражені структурні зміни міокарда – збільшення розмірів лівих відділів серця і зниження ФВ ЛШ, частіше виявляли мітральну регургітацію та ознаки легеневої гіпертензії (табл. 5.2). Натомість, у пацієнтів з вираженим серцебиттям

реєстрували меншу середньодобову ЧСС за даними добового моніторування ЕКГ. Крім того, виражене серцебиття асоціювалося з більшою ЧСС під час першого епізоду ФП.

Таблиця 5.2.

Ехокардіографічні показники, характеристики ЧСС і варіабельності ритму серця у пацієнтів з ФП і різною вираженістю серцебиття (Me, Q₂₅-Q₇₅).

Порівнювані показники		Без серцебиття (n=27)	Помірне серцебиття (n=42)	Виражене серцебиття (n=55)	P
1		2	3	4	5
КДО ЛШ, мл		145 (115-213)	123 (102-159)	112 (93-156)	НЗ
ФВ ЛШ, %		48 (40-54)	53 (43-58)	56 (50-59)	p ₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ = 0,001
ЛП, см		5,0 (4,4-5,6)	4,8 (4,4-5,3)	4,3 (3,9-4,7)	p ₁₋₃ < 0,001
ІММЛШ, г/м ²		131,1 (102,5-158,8)	124,1 (97,7-156,2)	127,7 (100,0-153,2)	НЗ
Мітральна регургітація (n, %)	0-1ст	14 (51,8)	25 (59,5)	46 (83,6)	НЗ
	2ст	12 (44,4)	15 (35,7)	7 (12,7)	НЗ
	3ст	1 (3,7)	2 (4,8)	2 (3,6)	p = 0,001
СТЛА, мм рт.ст		47 (40-56)	38 (35-44)	37 (32-46)	НЗ
ЧСС ФП, за хв.		96 (84-126)	97 (82-120)	120 (100-136)	p ₁₋₃ < 0,001
ЧСС, сер		79 (64-86)	65 (61-73)	64 (61-74)	НЗ

Групи пацієнтів з різними класами симптомів за шкалою EHRA значуще не відрізнялися за віком та статтю. Також не було виявлено значущих відмінностей за частотою супутніх хвороб, таких як АГ, ІХС, СН,

цукровий діабет, ГПМК, а також за ступенем ризику тромбоемболічних ускладнень (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Відмінності характеристик пацієнтів із ВВФП залежно від класу EHRA.

Порівнювані показники		EHRA I-II (n = 42)	EHRA III (n = 65)	EHRA IV (n = 17)	P
Вік, р. (Me, Q ₂₅ -Q ₇₅)		67 (57-71)	63 (51-74)	60 (51-69)	H3
Чоловіки, n(%)		21 (50,0%)	30 (46,1%)	4 (23,5%)	H3
Жінки, n(%)		21 (50,0%)	35 (53,9%)	13 (76,5%)	H3
АГ, n(%)		33 (78,5%)	48 (73,8%)	12 (70,5%)	H3
ІХС, n(%)		15 (35,7%)	24 (36,9%)	4 (23,5%)	H3
ГПМК, n(%)		6 (14,2%)	7 (10,7%)	1 (5,8%)	H3
звернення n (%)	ургентне	4 (9,5%)	17 (26,1%)	11 (64,7%)	H3
	планове	38 (90,5%)	48 (73,8%)	6 (35,2%)	p < 0,001
Форма ФП, n(%)	парокс	13 (42,8%)	27 (41,5%)	4 (23,5%)	H3
	персист	8 (19,0%)	14 (21,5%)	8 (47,1%)	H3
	перман	16 (38,0%)	24 (37,0%)	5 (29,4%)	H3
ЦД, n(%)		7 (16,6%)	6 (9,2%)	5 (29%)	H3
ФК СН за NYHA, n(%)	0	15 (35,7%)	23 (35,3%)	8 (47,1%)	H3
	I	6 (14,2)	11 (16,9)	3 (17,6)	H3
	II	14 (33,3)	20 (30,7)	4 (23,5)	H3
	III	5 (11,9)	10 (15,3)	1 (5,9)	H3
	IV	2 (4,7)	1 (1,5)	1 (5,9)	H3
ЧСС ФП, за хв.		94(80-124)	115 (90-134)	124 (100-135)	p=0,021
CHA ₂ DS ₂ -VASc, бал		3 (2-5)	3 (2-4)	2 (2-4)	H3

Таким чином, у пацієнтів із вираженим серцебиттям спостерігали менш виражені зміни структурно-функціонального стану міокарда, рідше виявляли супутні порушення вуглеводного обміну, і меншим був ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень [8]. Очевидно, серед пацієнтів, що відчують сильне серцебиття, більше таких з першим епізодом ФП, тоді як у пацієнтів без власне аритмічних скарг здебільшого йдеться власне про вперше виявлену ФП. Отримані результати свідчать, що безпосередня оцінка вираженості серцебиття може бути кориснішим інструментом для визначення стратегії ведення пацієнта із ВВФП, ніж шкала EHRA.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені в наступній публікації:

Жарінов О.Й., Залізна Ю. І., Міхалєв К. О. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. Серце і судини. 2014. №4. С.33-39. (Автор особисто обстежила всіх хворих, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, підготувала статтю до друку, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

Жарінов О.Й. , Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О. Симптоми, структурно-функціональний стан міокарда і супутні хвороби у пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток 4. С.129. (Здобувач особисто виконав відбір та обстеження хворих, здійснив написання тез).

РОЗДІЛ 6.

ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ УПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ 6- МІСЯЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

У пацієнтів з ФП принаймні в два рази збільшується ризик смерті від серцево-судинних причин порівняно з пацієнтами без ФП [81]. Втім, до кінця не з'ясовано, чи у всіх випадках ФП є незалежним предиктором погіршення прогнозу. Цей аспект може особливо вплинути на пріоритети ведення пацієнтів із уперше виявленою ФП, зокрема, оцінку в них доцільності продовження антиаритмічної і антитромботичної терапії після відновлення синусового ритму [107]. Вказану дилему переважно розглядали щодо пацієнтів з гострою або післяопераційною ФП [11]. Натомість, зберігається невизначеність щодо ведення пацієнтів з ФП у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю та іншими супутніми хворобами, коли не завжди можна чітко встановити терміни виникнення ФП та її роль як причини чи наслідку наявної серцевої патології [34,75,126]. Ми вирішили порівняти клінічні характеристики, структурно-функціональний стан пацієнтів в залежності від розвитку ускладнень протягом 6 місяців після виявлення ФП. За цей період 9 пацієнтів (7,2%) померли, три з них – внаслідок декомпенсації СН, один – гострого ІМ, три – ГПМК, один – тромбоемболії легеневої артерії, ще в одному випадку причина смерті невідома. У підсумку через 6 місяців обстежили 115 пацієнтів. За період спостереження у 8 (6,4%) пацієнтів зареєстрували випадки декомпенсації СН, в одного – нефатальний ІМ, у трьох – ГПМК, у трьох – транзиторні ішемічні атаки. Загалом, протягом 6-місячного періоду спостереження у 25 (20,1%) пацієнтів зареєстрували випадки смерті або важких серцево-судинних подій. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних

характеристик були сформовані групи пацієнтів з ускладненнями (n=25) і без ускладнень (n=99).

Пацієнти з ускладненнями характеризувались старшим віком, а також більшою кількістю супутніх хвороб: вдвічі частіше у них реєстрували в анамнезі інфаркт міокарда, майже втричі частіше – перенесене ГПМК; значно частіше у них зустрічалась виражена СН (табл. 6.1). Показники частоти виявлення гіпертонічної хвороби та ІХС (окрім післяінфарктного кардіосклерозу) не відрізнялись у порівнюваних групах. Цукровий діабет значуще частіше виявлявся у пацієнтів з групи ускладнень. Пацієнти з цієї групи мали також вищий бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Таблиця 6.1.

Демографічні показники та супутня патологія у пацієнтів з ВВФП з і без ускладнень при 6-місячному спостереженні.

Показники		Ускладнення n=25	Без ускладнень n=99	p
1		2	3	4
Вік, роки (Me, квартилі)		70 (59-77)	62 (51-71)	P=0,006
Чоловіки, n (%)		11 (44)	39 (39)	P=0,675
Артерельнагіпертензія,n (%)		21 (84)	72 (73)	P=0,245
ФК стенокардії, n/N (%)	II	7/10 (70)	30/33 (91)	P=0,030
	III	3/10 (30)	1/33 (3)	
	IV	0	2/33 (6)	

Продовження таблиці 6.1.

1		2	3	4
Постінфарктний кардіосклероз, n (%)		5 (20)	9 (9)	P=0,124
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)		6 (24)	8 (8)	P=0,036
Серцева недостатність, n(%)		23 (92)	55 (56)	P=0,001
ФК за NYHA, n/N (%)	I	3 (13)	17 (31)	P<0,001
	II	6 (26)	32 (58)	
	III	12 (52)	4 (7)	
	IV	2 (9)	2 (4)	
Цукровий діабет, n (%)		9 (36)	9 (9)	P=0,001
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали (медіана, квартилі)		5 (4-6)	3 (1-4)	P=<0,001

Імовірність виникнення ускладнень залежала також від перебігу ВВФП. Зокрема, ускладнення значуще частіше реєструвалися в пацієнтів з постійною формою ФП (яка була виявлена при первинному огляді чи сформувалася у динаміці спостереження) (табл. 6.2). Натомість, у пацієнтів з

минушими формами ФП відсутність рецидивів аритмії протягом періоду спостереження асоціювалася з рідшим виникненням ускладнень.

Таблиця 6.2.

Особливості перебігу ВВФП у пацієнтів з і без ускладнень при 6-місячному спостереженні.

Показники	Ускладнення n=25	Без ускладнень n=99	p
Без рецидивів у динаміці спостереження	2 (8)	41 (41)	p<0,001
Рецидиви у динаміці спостереження	3 (12)	24 (24)	
Постійна форма ФП	20*** (80)	28 [#] (28)	

Примітка: *** - у т.ч. 17 пацієнтів з уперше виявленою постійною формою ФП та 3 – зі встановленням постійної форми ФП у динаміці спостереження; [#] - у т.ч. 19 пацієнтів з уперше виявленою постійною формою ФП та 9 – зі встановленням постійної форми ФП у динаміці спостереження; z – статистично значуща різниця у z-тесті.

Вираженість симптомів аритмії за шкалою EHRA не відрізнялася в порівнюваних групах (табл. 6.3). Не було також відмінностей щодо вираженості болю в грудній клітці, серцебиття та запаморочення. Треба відмітити, що рівні ЧСС і артеріального тиску при першому зверненні також не відрізнялися в порівнюваних групах. Натомість, спостерігали значущі відмінності між групами за частотою задишки, набрякового синдрому та втоми, імовірно, асоційованих із СН (6.4).

Таблиця 6.3.

ЧСС, рівень АТ та симптоми за шкалою EHRA в пацієнтів з ВВФП з і без ускладнень при 6-місячному спостереженні

Показники		Ускладнення n=25	Без ускладнень n=99	p
ЧСС ФП, уд./хв.		92(82-124)	112(90-130)	P=0,160
Шкала EHRA, n (%)	I	2 (8)	8 (8)	P=0,895
	II	5 (20)	27 (27)	
	III	14 (56)	51 (52)	
	IV	4 (16)	13 (13)	
Систолічний АТ, мм рт. ст.		150 (120-150)	140 (120-160)	P=0,966
Діастолічний АТ, мм рт. ст.		80 (70-90)	80 (70-90)	P=0,882

Таблиця 6.4.

Клінічні симптоми в пацієнтів з ВВФП з і без ускладнень при 6-місячному спостереженні

Показники		Ускладнення n=25	Без складнень n=99	p
1		2	3	4
Серцебиття (ст.вираженості), n (%)	0	9 (36)	18 (18)	P=0,126
	1	5 (20)	14 (14)	
	2	2 (8)	21 (21)	
	3	9 (36)	46 (47)	
Задихка (ст.вираженості), n (%)	0 ^z	0	16 (16)	P=0,001
	1	0	4 (4)	
	2 ^z	7 (28)	52 (53)	
	3 ^z	18 (72)	27 (27)	

Продовження таблиці 6.4.

1		2	3	4
Утомлюваність (ст.вираженості), n (%)	0 ^z	3 (12)	37 (37)	P=0,005
	1	0	9 (9)	
	2	10 (40)	34 (34)	
	3 ^z	12 (48)	19 (19)	
Набряковий синдром (ст.вираженості), n (%)	0 ^z	5 (20)	81 (82)	P=0,001
	1	0	5 (5)	
	2 ^z	13 (52)	8 (8)	
	3 ^z	7 (28)	5 (5)	
Запаморочення (ст.вираженості), n (%)	0	15 (60)	67 (68)	P=0,102
	1	5 (20)	5 (5)	
	2	2 (8)	13 (13)	
	3	3(12)	14(14)	

У пацієнтів з групи ускладнень значуще нижчим був як рівень креатиніну, так і показник рШКФ за формулою СКД ЕРІ, в той же час - хоч рівень глюкози натще і не відрізнявся в порівнюваних групах, проте рівень глікозильованого гемоглобіну був значуще вищим у пацієнтів в групі ускладнень (табл. 6.5). Натомість, не спостерігали значущих відмінностей між порівнюваними групами за жодним з показників ліпідного профілю, а також тиреотропного гормону. Не було виявлено також значущої різниці між групами за показником С-реактивного протеїну.

Таблиця 6.5.

Лабораторні показники у пацієнтів з ВВФП з і без ускладнень при 6-місячному спостереженні (Me, Q1-Q3).

Показники	Ускладнення n=25	Без ускладнень n=99	p
Креатинін, мкмоль/л	120 (90-130)	90 (79-110)	P=0,002
pШКФ, мл/хв/1,73 м ²	46 (39-65)	68 (52-81)	P=0,001
ТТГ, ммоль/л	2,8 (1,1-5,2)	1,9 (0,9-3,4)	P=0,131
С-РП, мг/л	6 (4-12)	6 (5-16)	P=0,176
Глюкоза натще, ммоль/л	4,4 (3,9-7,3)	4,2 (3,8-5,2)	P=0,149
HbA _{1c} , %	7,2 (6,4-8,3)	5,8 (4,7-6,8)	P=0,001
ЗХС, ммоль/л	5,3 (4,6-6,2)	5,6 (4,7-6,8)	P=0,116
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,0-1,8)	1,6 (1,1-2,3)	P=0,450
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,0 (0,7-1,3)	1,1 (0,9-1,3)	P=0,082
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,7 (3,0-4,2)	3,7 (3,1-4,6)	P=0,312
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,7 (0,5-1,0)	0,8 (0,6-1,1)	P=0,358
Індекс атерогенності, од.	4,3 (3,1-4,7)	3,8 (3,1-5,0)	P=0,746

Пацієнти з групи ускладнень характеризувалися більш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда: більшими показниками індексу маси міокарда та КДО лівого шлуночка, нижчою ФВ

ЛШ; значуще частіше у них виявляли помірну чи виражену мітральну та трикуспідальну регургітацію (табл. 6.6).

Таблиця 6.6.

Показники структурно-функціонального стану міокарду у пацієнтів з ВВФП з і без ускладнень при 6-місячному спостереженні.

Показники		Ускладнення n=25	Без ускладнень n=99	p
1		2	3	4
КДО ЛШ, мл		162 (132-205)	115 (94-148)	P<0,001
ФВ ЛШ, мл		40 (37-51)	55 (49-58)	P<0,001
ПШ, см		3,5 (3,2-3,7)	3,2 (3,0-3,5)	P=0,003
ПЗР ЛП, см		5,1 (4,7-5,6)	4,5 (4,1-5,1)	P=0,002
ТМШПД, см		1,2 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	P=0,106
ТЗСЛШД, см		1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,8-1,1)	P=0,921
ІММ ЛШ, г/м ²		153,0(132,8-184,5)	120,6(97,4-149,7)	P=0,001
СТЛА, мм рт. ст.		46 (35-66)	40 (36-45)	P=0,300
Мітральна регургітація, ступінь	Немає	3 (12)	31 (31)	P=0,001
	1ст	3 (12)	48 (49)	
	2ст	15 (60)	19 (19)	
	3ст	4 (16)	1 (1)	
Трикуспід регургітація, ступінь	Немає	10 (40)	71 (72)	P<0,001
	1ст	7 (28)	23 (23)	
	2ст	5 (20)	5 (5)	
	3ст	3 (12)	0	

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів комбінованої кінцевої точки. З цією метою спочатку були проаналізовані асоціативні зв'язки окремих клінічних, параклінічних та ехокардіографічних показників, які статистично значуще або на рівні тенденції відрізнялись у групах порівняння, з комбінованою кінцевою точкою. При цьому кількісні показники були перетворені на якісні номінальні або рангові згідно із загальноприйнятими рекомендаціями [70,80,102,103], а стратифікацію календарного віку здійснили за декадами. Бралась до уваги сильні ($V_C \geq 0,6$ за [2]) та відносно сильні (V_C від 0,4 до 0,6 за [2]) асоціативні зв'язки, а також зі значенням V_C , що наближалось до 0,4.

Серед клінічних та параклінічних показників найтісніше асоційованими з комбінованою кінцевою точкою були такі: набряковий синдром (ступінь вираженості); ФК СН за NYHA; фонове застосування діуретиків; задишка (ступінь вираженості); а також форма ФП при виписуванні зі стаціонару (табл. 6.7).

Таблиця 6. 7.

Асоціації клінічних характеристик з клінічними результатами.

Показники		Усклад- нення n=25	Без усклад- нень n=99	χ^2	V_C	p
1		2	3	4	5	6
Набряки (ступінь вираженості), n (%)	0 ^z	5 (20)	81 (82)	45,857	0,608	<0,001*
	1	0	5 (5)			
	2 ^z	13 (52)	8 (8)			
	3 ^z	7 (28)	5 (5)			

Продовження табл. 6.7

1		2	3	4	5	6
ФК СН за НУНА, n (%)	Немає СН ^z	2 (8)	44 (44)	40,034	0,568	<0,001*
	I	3 (12)	17 (17)			
	II	6 (24)	32 (32)			
	III ^z	14 (48)	4 (42)			
	IV	2 (8)	2 (2)			
Діуретики, n (%)		19 (76)	26 (26)	21,356	0,415	<0,001
Задишка (ступінь вираженості), n (%)	0 ^z	0	16 (16)	18,577	0,387	<0,001*
	1	0	4 (4)			
	2 ^z	7 (28)	52 (53)			
	3 ^z	18 (72)	27 (27)			
Форма ФП при виписуванні, n (%)	Пароксизм	7 (28)	39 (40)	17,236	0,373	<0,001
	Персист	1 (4)	34 (34)			
	Постійна ^z	17 (68)	26 (26)			
Утомлюваність (ступінь вираженості), n (%)	0 ^z	3 (12)	37 (37)	13,062	0,325	0,005
	1	0	9 (9)			
	2	10 (40)	34 (34)			
	3 ^z	12 (48)	19 (19)			
ЦД, n (%)		9 (36)	9 (9)	11,647	0,306	<0,001
1		2	3	4	5	6
СН, n (%)		23 (92)	55 (56)	11,361	0,303	0,001
Нітрати, n (%)		11 (44)	15 (15)	10,024	0,284	0,002
рШКФ, (мл/хв/1,73 м ²), n (%)	≥90	1 (4)	15 (15)	8,486	0,262	0,014
	89-60	7 (28)	48 (49)			
	<60	17 (68)	36 (36)			

Продовження табл.6.7

1		2	3	4	5	6
Пероральні гіпоглікемічні препаратів, n (%)		5 (20)	4 (4)	7,553	0,247	0,006*
Вік, діапазони (років), n (%)	<30	0	3 (3)	7,242	0,242	0,299
	30-39	0	5 (5)			
	40-49	1 (4)	14 (14)			
	50-59	6 (24)	22 (22)			
	60-69	4 (16)	23 (23)			
	70-79	10 (40)	23 (23)			
	≥80	4 (16)	9 (9)			
Ступінь збільшення ІМТ, n (%)	Норма	5 (20)	28 (28,3)	6,527	0,229	0,163
	НМТ	4 (16)	33 (33,3)			
	ОІ	10 (40)	26 (26,3)			
	ОП	5 (20)	8 (8,1)			
	ОІІ	1 (4)	4 (4,0)			
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балів, n (%)	0	0	7 (7)	5,528	0,211	0,063
	1	1 (4)	18 (18)			
	≥2	24 (96)	74 (75)			
Ант. альдостерону, n (%)		3 (12)	2 (2)	5,137	0,204	0,023*
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)		8 (24)	8 (8)	5,050	0,202	0,025*

Примітка: НМТ – надлишкова маса тіла; ОІ-ІІІ – ожиріння, відповідно, І, ІІ і ІІІ ступенів; z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий.

Серед показників структурно-функціонального стану міокарда найтісніше асоційованими з досліджуваною кінцевою точкою були такі: мітральна регургітація (ступінь); ФВ ЛШ (градації за [56]); трикуспідальна регургітація (ступінь); а також КДО ЛШ (ступінь збільшення).

Таблиця 6.8.

Асоціації показників структурно-функціонального стану міокарда з клінічними виходами.

Показники		Ускладнення n=25	Без ускладнень n=99	χ^2	V _c	p
1		2	3	4	5	6
Мітральна регургітація, ступінь, n (%)	Немає	3 (12)	31 (31)	32,420	0,511	<0,001*
	1 ^z	3 (12)	48 (49)			
	2 ^z	15 (60)	19 (19)			
	3 ^z	4 (16)	1 (1)			
Трикуспідальна регургітація, ступінь, n (%)	Немає ^z	10 (40)	71 (72)	20,673	0,408	<0,001*
	1	7 (28)	23 (23)			
	2 ^z	5 (20)	5 (5)			
	3 ^z	3 (12)	0			
КДО ЛШ, ступінь збільшення, n (%)	Норма ^z	4 (16)	58 (58)	19,418	0,396	<0,001*
	I	3 (12)	13 (13)			
	II ^z	5 (20)	4 (4)			
	III ^z	13 (52)	24 (24)			
ФВ ЛШ, діапазони (%), n (%)	≥50	8 (32)	71 (72)	18,881	0,390	<0,001

Продовження табл.6.8

1		2	3	4	5	6
	49-40	8 (32)	21 (21)			
	<40	9 (36)	7 (7)			
Ступінь збільшення ПЗР ЛП, n (%)	Норма	0	19 (19)	8,202	0,257	0,042
	I	4 (16)	24 (24)			
	II	9 (36)	28 (28)			
	III	12 (48)	28 (28)			
Ступінь ГЛШ за ІММЛШ, n (%)	Норма	3 (12)	29 (29)	7,092	0,239	0,069
	I	2 (8)	17 (17)			
	II	3 (12)	14 (14)			
	III	17 (68)	39 (39)			
ПШ (М-режим) <3,0 см, n (%)		24 (96)	73 (74)	5,808	0,216	0,016

Примітка: ПЗР ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда ЛШ; * - результат нестійкий; z – статистично значуща різниця у z-тесті.

Зазначені вище 9 клінічних та ехокардіографічних показників були відібрані для подальшого аналізу. Для мінімізації можливого ефекту мультиколінеарності перед проведенням регресійного аналізу були проаналізовані асоціативні зв'язки досліджуваних показників. Номінальний показник «Застосування діуретиків в анамнезі» не був уключений до

подальшого регресійного аналізу у зв'язку із сильним асоціативним зв'язком з набряковим синдромом ($V_C = 0,636$, $p < 0,001$), а також наближеним до сильного – з ФК СН ($V_C = 0,576$, $p < 0,001$). Ранговий показник «Набряковий синдром» також не був відібраний для подальшого аналізу через відносно сильний асоціативний зв'язок з ФК СН ($V_C = 0,502$, $p < 0,001$). Поряд з цим, ранговий показник «Задишка», незважаючи на відсутність сильних зв'язків з іншими показниками ($V_C \geq 0,6$), у т.ч. ФК СН ($V_C = 0,372$, $p < 0,001$) та ФВ ЛШ ($V_C = 0,402$, $p < 0,001$) не брав участі в регресійному аналізі, оскільки градація ФК СН за NYHA є більш об'єктивною і загальновживаною. У підсумку, для уні- та мультиваріантного регресійного аналізу були відібрані 6 показників: ФК СН за NYHA; тип ФП при виписуванні зі стаціонару; ехокардіографічні параметри (КДО ЛШ, ФВ ЛШ, МР і ТР). Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу, усі включені показники статистично значуще асоціювались з комбінованою кінцевою точкою, а саме: ФК СН за NYHA (III/IV проти відсутності ознак СН: ВШ 9,587 (95% ДІ 3,960-23,208); $p < 0,001$); постійна форма ФП (проти пароксизмальної форми: ВШ 4,236 (95% ДІ 1,900-9,853); $p < 0,001$); КДО ЛШ (збільшення II/III ступенів проти норми: ВШ 2,961 (95% ДІ 1,520-5,770); $p < 0,001$); ФВ ЛШ ($< 40\%$ проти $\geq 50\%$: ВШ 3,377 (95% ДІ 1,591-7,169); $p = 0,002$); МР (II/III ступенів проти її відсутності: ВШ 3,537 (95% ДІ 2,102-5,951); $p < 0,001$); а також ТР (II/III ступенів проти її відсутності: ВШ 3,909 (95% ДІ 1,710-8,933); $p = 0,001$). (рис.11)

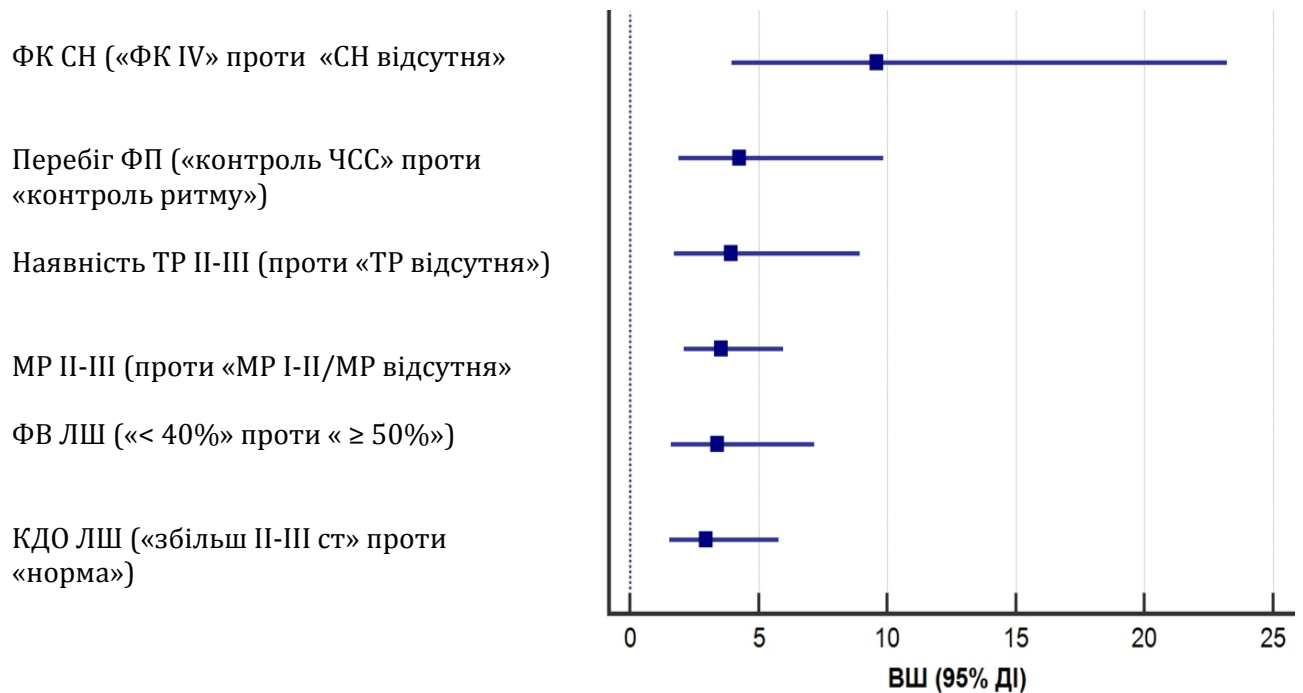


Рис.11 Уніваріантний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки.

Згідно з результатами мультиваріантного аналізу (табл. 6.9), незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки виявились такі показники, як: ФК СН (III/IV проти відсутності ознак СН: ВШ 4,838 (95% ДІ 1,765-13,265); $p=0,002$) та МР (II/III ступенів проти її відсутності: ВШ 2,389 (95% ДІ 1,250-4,568); $p=0,008$). Тобто, пацієнти з уперше діагностованою ФП і ФК СН III/IV мають шанс виникнення несприятливого клінічного наслідку у 4,838 (95% ДІ 1,765-13,265) разу більше за такий в осіб без ознак СН чи ФК СН I/II (при одночасному врахуванні наявності і ступеня МР). Поряд з цим, шанс несприятливого клінічного наслідку у пацієнтів з уперше діагностованою ФП і МР II/III ступенів є у 2,389 (95% ДІ 1,250-4,568) разу більшим за такий в осіб без МР чи МР I/II ступенів. Мультиплікативний ефект моделі передбачає, що пацієнт з уперше діагностованою ФП, в якого одночасно є СН III/IV ФК та МР II/III ступенів, має шанс несприятливого клінічного наслідку в 11,558 разів вище порівняно з пацієнтом, в якого немає

СН чи її ФК становить I/II, а також не реєструється МР, чи вона є незначною[11,14].

Таблиця 6.9.

Мультиваріантний регресійний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки.

Показники		B	СП	W	df	p	ВШ (95% ДІ)
ФК СН за НУНА	Немає ознак СН (реф)	-	-	12,308	3	0,006	-
	I	0,156	0,583	0,072	1	0,789	1,169 (0,373-3,667)
	II	-0,498	0,465	1,143	1	0,285	0,608(0,244-1,514)
	III-IV	1,577	0,515	9,385	1	0,002	4,838(1,765-13,265)
МР II-III ст. ^{##}		0,871	0,331	6,938	1	0,008	2,389(1,250-4,568)

Примітки: β – Коефіцієнт регресії. СП – Стандартна похибка. df – Число ступенів свободи. W – Статистика критерію Вальда χ^2 . ВШ – відношення шансів. ДІ – Довірчий інтервал. реф – Референтна категорія. * ^{##} – Проти об'єднаної групи «немає МР/ МР I ступеня» (референтна). ^{###} – Відсутність I ступені.

Певними обмеженнями дослідження були ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи, а також неможливість призначення однакової антиаритмічної та антикоагулянтної терапії, а відтак, оцінки можливого впливу призначеного лікування на прогноз. Безумовно, вибір стратегії ведення пацієнтів з УДФП був індивідуалізованим, визначався наявністю та особливостями фонові патології серця та подальшим перебігом УДФП. Незважаючи на це, «зрізове» за своїм характером дослідження дозволило

охарактеризувати предиктори 6-місячного прогнозу в пацієнтів з УДФП за умов реальної клінічної практики. Отримані результати свідчать про ризик смерті або нефатальних серцево-судинних ускладнень при 6-місячному спостереженні більш ніж у 20% пацієнтів з ВВФП. Групи пацієнтів з і без ускладнень відрізнялися за вихідною частотою виявлення СН, перенесених раніше інфарктів та інсультів, основними показниками структурно-функціонального стану міокарда, а також станом функції нирок. Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному спостереженні виявились СН III-IV ФК NYHA та мітральна регургітація II-III ступеня. Порівнювані групи значуще не відрізнялися за вираженістю клінічних симптомів за шкалою EHRA.

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені в наступній публікації:

1. Залізна Ю.І., К.О. Міхалєв, О.Й. Жарінов. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із уперше діагностовано фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №3. С. 40-50. (Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку, висновки сформульовані спільно з керівником).
2. Zalizna I., O. Zharinov First diagnosed non-valvular atrial fibrillation: predictors of major adverse cardiac and cerebrovascular events at 6 months follow-up. *The Ukrainian Journal of Cardiology*. 2016. №1. P.153. (Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку тез до друку).
3. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І. Клінічний перебіг уперше виявленої фібриляції передсердь при 6-місячному проспективному спостереженні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. - С.169. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки сформульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).

РОЗДІЛ 7.

ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУ АРИТМІЇ ПІСЛЯ ПЕРШОГО МИНУЩОГО ЕПІЗОДУ ВВФП ПРИ 6-МІСЯЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

Різноманітність варіантів клінічного перебігу вперше виявленої фібриляції передсердь, частий зв'язок першого епізоду аритмії з небезпекою виникнення ускладнень визначають потребу у розробці особливих підходів до ведення таких хворих. У частини пацієнтів, переважно з випадково виявленою без- чи малосимптомною ФП або коли вона виникає на фоні виражених структурно-функціональних змін міокарда, вперше діагностовану ФП можна одразу розглядати як постійну форму аритмії. Натомість, у приблизно 80 % випадків перший у житті епізод ФП закінчується спонтанним відновленням синусового ритму або успішною кардіоверсією [30,56]. Подальша тактика ведення таких пацієнтів залежить від очікуваної імовірності виникнення рецидиву аритмії.

Коли перший у житті пароксизм ФП є наслідком гострої хвороби і є потенційний шанс на усунення причини аритмії, рецидиви ФП можуть не виникати протягом тривалого проміжку часу. Не випадково в узгоджених рекомендаціях питання щодо доцільності антиаритмічної терапії для запобігання новим пароксизмам після першого епізоду ФП переважно відтерміновується до появи нових епізодів аритмії [21]. Проте, в багатьох випадках перший епізод являє собою дебют пароксизмальної ФП, яка в підсумку може призвести до формування постійної форми аритмії. Наголосимо, що прогресування ВВФП до персистентної та постійної форм аритмії асоціювалося у відомому оглядовому дослідженні Euro Heart Survey з більшою частотою інсульту, транзиторних ішемічних атак, інфаркту міокарда, госпіталізації і смерті порівняно з пацієнтами без прогресування ФП [52].

Існує очевидна потреба у стратифікації ризику та встановленні факторів, від яких залежить виникнення повторних епізодів ФП. З огляду на це, нашим завданням стало визначення клініко-анамнестичних характеристик та показників структурно-функціонального стану міокарда, які можуть бути предикторами виникнення рецидивів аритмії у пацієнтів із зворотними епізодами ВВФП при 6-місячному спостереженні. Загалом, у 88 пацієнтів при спостереженні протягом 30 днів діагностували минущу (пароксизмальну або персистентну) ФП. На наступну добу після відновлення синусового ритму у 69 пацієнтів виконували добове моніторування ЕКГ апаратом Diacard II (Солвейг, Україна) з визначенням середньодобової ЧСС, кількості екстрасистол, наявності рецидивів ФП.

Підтримуюча терапія у 37 (42,0%) пацієнтів включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, в 14 (15,9%) – блокатори рецепторів ангіотензину II, 30 (34,0%) – діуретики, 30 (34,0%) – антагоністи альдостерону, 68 (77,2%) – бета-блокатори, 29 (32,9%) – антикоагулянти, 53 (60,2%) – антиагреганти, 32 (36,3%) – антиаритмічні препарати (з них 21 – аміодарон, 7 – пропафенон, 3 – етацизин, 1 – соталол), 44 (50,0%) – статини.

Для повторного обстеження всіх пацієнтів активно запрошували через 6 місяців після відновлення ритму. Оцінювали скарги, наявність документованих пароксизмів ФП протягом періоду спостереження. Здійснювали клініко-інструментальне обстеження, у тому числі вимірювання артеріального тиску, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію в М- і В-режимах, а у пацієнтів із синусовим ритмом на момент огляду – добове моніторування ЕКГ.

Таким чином, усього проаналізували 88 випадків ВВФП, яка завершилась відновленням синусового ритму. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик ретроспективно були сформовані групи пацієнтів з (n=44) і без (n=44) документованих

рецидивів ФП при 6-місячному спостереженні. У 9 пацієнтів рецидиви аритмії були гемодинамічно значущими, що зумовлювало потребу у виконанні медикаментозної (6 випадків) або електричної (3 випадки) кардіоверсії. У 8 пацієнтів пароксизми ФП були зареєстровані при добовому моніторингу ЕКГ під час повторного візиту. У 12 пацієнтів ФП була виявлена при реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях під час повторного візиту. Ще у 15 пацієнтів протягом періоду спостереження були зареєстровані пароксизми ФП різної тривалості, що не потребували проведення кардіоверсії.

Рецидивуючий перебіг ФП асоціювався зі старшим віком (табл. 7.1). Водночас порівнювані групи не відрізнялися за гендерною структурою, антропометричними показниками та рівнем артеріального тиску.

Таблиця 7.1.

Вихідні клінічні характеристики пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники		Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
Вік, роки		59 (48-68)	65 (54-75)	0,021
Стать, n (%)	Чоловіки	17 (39)	16 (36)	0,826
	Жінки	27 (61)	28 (64)	
ІМТ, кг/м ²		28,1 (24,4-31,5)	28,4 (24,6-31,7)	0,743
сАТ, мм рт. ст.		140 (120-155)	140 (120-150)	0,706
дАТ, мм рт. ст.		80 (70-90)	80 (70-90)	0,743
Куріння на момент включення, n (%)		8 (18)	7 (16)	0,777

При аналізі порівнюваних груп за частотою перенесених раніше інфарктів міокарда і мозкових інсультів не було виявлено достовірних відмінностей. Також пацієнти цих груп не відрізнялися за частотою наявності у них різних функціональних класів стабільної стенокардії та наявності хронічного обструктивного захворювання легень. Проте був виявлени асоціативни зв'язок між розвитком рецидивів протягом 6 місяців та наявністю серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету (табл.7.2)

Таблиця 7.2

Наявність фонові серцевої і несерцевої патології у пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники		Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
АГ, n (%)		28 (64)	36 (82)	0,056
Стенокардія напруження, n (%)		14 (32)	13 (29)	0,817
ФК стабільної стенокардії, n/N (%)	II	13/14 (93)	12/13 (92)	0,367
	III	1/14 (7)	0	
	IV	0	1/13 (8)	
П/інф. кардіосклероз, n (%)		3 (7)	8 (28)	0,107
Інсульт/ТІА, n (%)		2 (4)	4 (9)	0,398
СН, n (%)		18 (41)	29 (66)	0,019
ФК за NYHA, n/N (%)	I	8/18 (44)	10/29 (35)	0,540
	II	9/18 (50)	13/29 (45)	
	III	1/18 (6)	5/29 (17)	
	IV	0	1/29 (3)	
Цукровий діабет, n (%)		1 (2)	7 (16)	0,058
ХОЗЛ, n (%)		2 (4)	6 (14)	0,138

Наголосимо, що не вдалося виявити значущих відмінностей між порівнюваними групами щодо тривалості епізоду ФП від виявлення до відновлення синусового ритму та щодо виду кардіоверсії. В то же час досліджувані групи мали значущу різницю щодо ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc (табл.7.3)

Таблиця 7.3.

Тривалість епізоду ФП, тип кардіоверсії та ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники		Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
Тривалість епізоду ФП до відновлення СР, діб		1 (1-3)*	2 (1-5)*	0,066
Тип відновлення СР, n (%)	Медикаментозна КВ	12 (27)	10 (23)	0,648
	ЕІТ	6 (14)	4 (9)	
	Спонтанне відновлення	26 (59)	30 (68)	
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали		2 (1-3)	3 (2-4)	<0,001

Примітка: * - мінімальна тривалість – 1 доба, максимальна – 30 діб

Вплив віку на прогресування перебігу ФП та асоціативний зв'язок виникнення рецидивів аритмії з наявністю супутньої артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності узгоджуються з даними реєстру CARAF [71] та результатами дослідження голландських авторів [52]. Очевидно, у пацієнтів

похилого віку, особливо з СН, поява ФП частіше являє собою етап прогресування хвороби серця, як наслідок виражених структурно-функціональних змін міокарда на тлі артеріальної гіпертензії і/або цукрового діабету. У пацієнтів з рецидивуючим перебігом ФП значуще більшим був ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Хоча в раніше проведених дослідженнях спостерігали зв'язок прогресування ФП з рівнями глюкози і глікозильованого гемоглобіну, а також функцією нирок, у порівнюваних групах не було виявлено відмінностей щодо цих показників. Натомість значущі відмінності були виявлені щодо СРП (табл. 7.4).

Таблиця 7.4.

Вихідні показники вуглеводного, ліпідного обміну, функції нирок та щитоподібної залози у пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники	Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
Креатинін, мкмоль/л	90 (76-108)	90 (80-106)	0,598
pШКФ, мл/хв/1,73 м ²	68 (53-80)	68 (47-81)	0,598
Калій, ммоль/л	4,4 (4,0-4,8)	4,3 (3,8-4,8)	0,488
ТТГ, мМО/л	1,5 (1,0-3,4)	1,7 (0,8-3,4)	0,989
СРП, мг/л	6 (4-6)	12 (6-13)	<0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	4,3 (3,8-4,7)	4,3 (3,8-5,2)	0,239
HbA _{1c} , %	5,4 (5,1-6,0)	5,9 (5,1-6,2)	0,236
Заг. холестерин, ммоль/л	6,0 (5,1-6,9)	5,4 (4,5-6,7)	0,096
Тригліцериди, ммоль/л	1,6 (1,1-2,3)	1,5 (1,0-2,1)	0,418

Незалежно від наявності СН, ФП асоціюється з підвищенням рівня маркерів запалення і фіброзу, зокрема СРП [91, 108,17]. Але до цього часу не зрозуміло, чи є запалення одним з факторів виникнення і прогресування аритмії, або власне персистенція ФП призводить до активації запальних реакцій [111,20].

Усі пацієнти отримували терапію залежно від наявності фонового та супутніх захворювань. Пацієнтам, в яких виникли рецидиви ФП, значуще частіше призначали антагоністи альдостерону та антикоагулянти (табл. 7.5). Через шість місяців зберігалась значуща відмінність між групами щодо частоти прийому антикоагулянтів. Пацієнти з рецидивами ФП дещо частіше приймали також антиаритмічні та сечогінні препарати, але різниця не була статистично значущою (табл. 7.5).

Таблиця 7.5.

Терапія, призначена пацієнтам з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники	Без рецидивів			З рецидивами			P2	P3
	ПТ n=44	Т6М n=42	P1	ПТ n=44	Т6М n=42	P1		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ІАПФ, n (%)	16 (36)	20 (48)	0,343	21 (48)	24(57)	0,134	0,280	0,382
БРА, n (%)	6 (14)	5 (12)	1,000	8 (18)	5 (12)	0,480	0,560	1,000
Діуретики, n %)	12 (27)	9 (21)	0,617	18 (41)	16 (38)	1,000	0,177	0,095
Ант.альдостерону, n (%)	10 (23)	5 (12)	0,221	20 (45)	13 (31)	0,041	0,025	0,061

1	2	3	4	5	6	7	8	9
β-блокатори, n (%)	36 (82)	32 (76)	0,450	32 (73)	30 (71)	1,000	0,309	0,620
БКК, n (%)	5 (11)	4 (9)	1,000	8 (18)	7 (17)	1,000	0,367	0,332
Нітрати, n (%)	9 (20)	5 (12)	0,371	13 (29)	10 (24)	0,450	0,325	0,154
Антиагреганти, n (%)	30 (68)	24 (57)	0,077	23 (52)	18 (43)	0,182	0,127	0,190
Антикоагулянти, n (%)	9 (20)	6 (14)	0,683	20 (45)	16 (38)	0,480	0,013	0,013
антигіперглікемічні, n (%)	1 (2)	4 (9)	0,371	6 (14)	8 (19)	0,480	0,110*	0,212
Антиаритмічні, n (%)	14 (32)	9 (21)	0,289	18 (41)	16 (38)	1,000	0,375	0,095
Статини, n (%)	22 (50)	14 (33)	0,043	22 (50)	22 (52)	1,000	1,000	0,078

Примітки: ПТ – медикаментозна терапія, призначена після відновлення синусового ритму ; Т6М – медикаментозна терапія, яку отримували пацієнти через 6 міс ; p1 – статистична значущість відмінності між ПТ і Т6М у відповідних групах; p2 – статистична значущість відмінності частоти виявлення показника після перенесеного першого епізоду ФП у порівнюваних групах; p3 – статистична значущість частоти виявлення показника через 6 місяців після відновлення СР у порівнюваних групах; * – статистична значущість точного критерію Фішера.

Звертає на себе увагу низька частота призначення антикоагулянтів в обох групах. Загалом, 65 (73,8%) пацієнтів мали 2 і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, проте лише 29 Медикаментозна терапія, призначена

пацієнтам після перенесеного першого епізоду ФП та через 6 місяців після відновлення синусового ритму у пацієнтів (44,6%) з них регулярно приймали антикоагулянти. Наголосимо, що у всіх випадках планової кардіоверсії антикоагулянтна терапія тривала щонайменше 4 тижні після її виконання. Але у значної кількості пацієнтів антикоагулянти не були призначені на тривалий період через неможливість забезпечити адекватний контроль INR. Через 6 місяців кількість пацієнтів, які приймали антикоагулянти, зменшилася до 22. За даними ехокардіографічного дослідження, розміри лівого шлуночка, а також індекс ММЛШ були більшими у пацієнтів з рецидивами ФП (табл. 7.6). Крім того, наявність повторних епізодів ФП асоціювалася з нижчою вихідною фракцією викиду лівого шлуночка. Натомість, не було виявлено значущої відмінності між групами за товщиною стінок лівого шлуночка, вираженістю легеневої гіпертензії та розміром ПШ, а також розміром лівого передсердя та наявністю діастолічної дисфункції.

Таблиця 7.6.

Вихідні структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники	Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
1	2	3	4
КДО ЛШ, мл	108 (91-132)	122 (96-157)	0,046
КДОі ЛШ, мл/м ²	54,6(46,6-67,6)	63,0(52,1-81,2)	0,032
ФВ ЛШ, мл	57 (50-61)	56 (49-57)	0,042
ПШ, см	3,1 (2,9-3,4)	3,2 (3,0-3,5)	0,447
ПЗР ЛП, см	4,4 (3,9-4,7)	4,5 (4,0-5,0)	0,201
ТМШПд, см	1,0 (0,9-1,1)	1,1 (1,0-1,2)	0,101

Продовження таблиці 7.6.

1		2	3	4
ТЗСЛШД, см		1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,8-1,1)	0,418
ІММ ЛШ, г/м ²		103,4 (92,4-126,3)	128,3(102,2-157,2)	0,002
СТЛА, мм рт. ст.		39 (37-45)	37 (34-45)	0,570
Е/А, од.		1,0 (0,7-1,2)	0,7 (0,6-0,9)	0,014
ІVRT, мс		74 (50-80)	80 (50-100)	0,383
DT, мс		190 (160-210)	210 (190-240)	0,089
Мітральна регургітація, ступінь	Немає	20 (45)	13 (29)	0,444
	I	17 (39) *	24 (55)	
	II	6 (14)	6 (14)	
	III	1 (2)	1 (2)	
Трикуспідальна регургітація, ступінь	Немає	38 (86)	28 (64)	0,069 z
	I	6 (14)	13 (30)	
	II	0	2 (4)	
	III	0	1 (2)	

Примітка: * - результат нестійкий; ** - результат нестійкий; z – статистичнозначуща різниця у z-тесті.

При оцінці вихідних скарг у групах пацієнтів з різним перебігом ФП значущі відмінності були виявлені лише щодо задишки, яка була більш значуще більш вираженою у пацієнтів з повторними епізодами ФП протягом 6 місячного спостереження. Натомість, частота серцебиття, набряків і втомлюваності не відрізнялась в порівнюваних групах. (табл. 7.7).

Таблиця 7.7.

Вихідні скарги (n, %) у пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники		Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
Серцебиття (ступінь вираженості), n (%)	0	8 (18)	7 (16)	0,766
	1	4 (9)	4 (9)	
	2	7 (16)	11 (25)	
	3	25 (57)	22 (50)	
Задихка (ступінь вираженості), n (%)	0	9 (20)	6 (14)	0,034*
	1	3 (7)	1 (2)	
	2	28 (64)	22 (50)	
	3 ^z	4 (9)	15 (34)	
Утомлюваність (ст. вираженості), n (%)	0	21 (48)	17 (39)	0,753
	1	4 (9)	3 (7)	
	2	12 (27)	16 (36)	
	3	7 (16)	8 (18)	
Набряковий синдром (ст. вираженості), n (%)	0	40 (91)	34 (77)	0,350
	1	1 (2)	2 (5)	
	2	2 (5)	4 (9)	
	3	1 (2)	4 (9)	

Примітка: * - результат нестійкий; ** - у пацієнтів з наявними даними щодо часу до відновлення синусового ритму; ** - результат нестійкий; z – статистично значуща різниця у z-тесті.

Також не було виявлено значущих відмінностей у пацієнтів в порівнюваних групах щодо вираженості симптомів за шкалою EHRA (табл.7.8)

Таблиця 7.8.

Симптоми за шкалою EHRA (n, %) у пацієнтів з і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду ФП.

Показники		Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	P
Шкала EHRA, n (%)	I	2 (4)	3 (7)	0,743
	II	14 (32)	11 (25)	
	III	21 (48)	25 (57)	
	IV	7 (16)	5 (11)	

У пацієнтів з порівнюваних груп, в яких було досягнуте відновлення синусового ритму, не спостерігали значущої відмінності кількості екстрасистол за даними добового моніторування ЕКГ. Так, в групі пацієнтів з рецидивами протягом спостереження середня кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу становила (Me,Q1-Q3) 31467 (450-6789; мінімальна кількість – 47, максимальна – 10280), в групі без рецидивів – 867 (307-4322; мінімальна кількість – 17, максимальна – 9456), $p=0,257$. Також, не було виявлено значущої відмінності і щодо кількості вентрикулярних екстрасистол – 89 (43-347; мінімальна кількість – 7, максимальна – 2453) у групі без рецидивів ФП, і 66 (30-433; мінімальна кількість – 1, максимальна – 8764) – у групі з її рецидивним перебігом, $p=0,784$. Очевидно, це могло бути пов'язано з проведенням добового моніторування ЕКГ на другу добу після відновлення синусового ритму, і прийомом частиною пацієнтів антиаритмічних препаратів.

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів рецидиву ФП упродовж 6-місячного спостереження. Спочатку були проаналізовані асоціативні зв'язки з виникненням рецидиву окремих клінічних, параклінічних та ехокардіографічних показників, які статистично значуще або на рівні тенденції відрізнялись у порівнюваних групах. При цьому кількісні показники були перетворені на якісні номінальні або рангові згідно із загальноприйнятими рекомендаціями [68,50, 94, 73], або їхніми медіанними значеннями; стратифікацію календарного віку здійснили за декадами . наступним чином : <30 років, 40-49 років, 50-59 років, 60-69 років, 70-79 років, ≥ 80 років.

До уваги брали сильні ($V_C \geq 0,6$ за [2]) та відносно сильні (V_C від 0,4 до <0,6 за [2]) асоціативні зв'язки, а також зі значенням V_C , що наближалось до 0,4.

Так, серед клінічних та параклінічних показників найбільш тісно асоційованими з сурогатною кінцевою точкою були такі, як: бал за шкалою CHA2DS2-VASc (градації «0», «1» і « ≥ 2 ») та рівень С-РП (градації « ≤ 6 » і « > 6 » мг/л) (див. табл. 7.9). Поряд з цим, серед показників структурно-функціонального стану міокарда найбільш тісно асоційованим з досліджуваною кінцевою точкою був ступінь ГЛШ за показником ІММЛШ (див. табл. 7.10).

Таким чином, зазначені вище клінічні та ехокардіографічні показники були відібрані для подальшого аналізу. Для мінімізації можливого ефекту мультиколінеарності перед проведенням регресійного аналізу була побудована матриця асоціативних зв'язків досліджуваних 3 показників (табл. 7.11). Між зазначеними показниками сильних асоціативних зв'язків виявлено не було.

Таблиця 7.9.

Асоціації клінічних та параклінічних характеристик з клінічним
наслідком

Показники		Без рецидивів	З рецидивами	χ^2	V _C	p
С-РП, мг/л	≤6	39 (89)	19 (43)	20,230	0,479	<0,001
	<6	5 (11)	25 (57)			
CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали, n (%)	0	5 (11)	2 (4)	12,857	0,382	0,002*
	1 ^z	15 (34)	3 (7)			
	≥2 ^z	24 (55)	39 (89)			
Вік, діапазони (років), n (%)	<30	2 (4)	1 (2)	9,158	0,323	0,165
	30-39	4 (9)	0			
	40-49	7 (16)	7 (16)			
	50-59	10 (23)	9 (20)			
	60-69	11 (25)	8 (18)			
	70-79	9 (21)	13 (30)			
	≥80	1 (2)	6 (14)			
Задихка (ступінь вираженості), n (%)	Немає	9 (20)	6 (14)	8,688	0,314	0,034*
	I	3 (7)	1 (2)			
	II	28 (64)	22 (50)			
	III ^z	4 (9)	15 (34)			
СН, n (%)		18 (41)	29 (66)	5,526	0,251	0,019
ЦД, n (%)		1 (2)	7 (16)	4,950	0,237	0,026**
ГХ, n (%)		28 (64)	36 (82)	3,667	0,204	0,056
ІАПФ, n (%)		12 (27)	20 (46)	3,143	0,189	0,076
ЗХС, ммоль/л	≤5,6	19 (43)	25 (57)	1,636	0,136	0,201
	<5,6	25 (57)	19 (43)			

Примітка: z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий; ** – p=0,058 (точний критерій Фішера).

Таблиця 7.10.

Асоціації показників структурно-функціонального стану міокарда з клінічними наслідками

Показники		Без рецидивів n=44	З рецидивами n=44	χ^2	V_c	p
Ступінь ГЛШ за ІММЛШ, n (%)	Норма	18 (41)	11 (25)	12,948	0,384	0,005
	I ^z	12 (27)	4 (9)			
	II	6 (14)	6 (14)			
	III ^z	8 (18)	23 (52)			
КДОі ЛШ, ступінь збільшення, n (%)	Норма ^z	32 (73)	23 (52,3)	8,262	0,306	0,041*
	I	9 (21)	8 (18,2)			
	II	2 (4)	5 (11,3)			
	III ^z	1 (2)	8 (18,2)			
Трикуспідальна регургітація, n (%)		6 (14)	16 (36)	6,061	0,262	0,014
Трикуспідальна регургітація, ступінь, n (%)	Немає	38 (86)	28 (64)	7,094	0,284	0,069
	I	6 (14)	13 (30)			
	II	0	2 (4)			
	III	0	1 (2)			
ФВ ЛШ, діапазони (%), n (%)	≥50	36 (82)	31 (71)	2,423	0,166	0,298
	49-40	7 (16)	9 (20)			
	<40	1 (2)	4 (9)			

Примітка: * – результат нестійкий; z – статистично значуща різниця у z-тесті.

Табл. 7.11.

Матриця асоціативних зв'язків клінічних, параклінічних та
ехокардіографічних показників

Показники	Бал за CHA ₂ DS ₂ -VASc	C-PP (≤6 чи >6 мг/л)	IMM ЛШ (ступінь)
Бал за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	V _C =0,305 p=0,017	V _C =0,242 p=0,111
Задишка (ступінь вираженості)	V _C =0,208 p=0,266	V _C =0,283 p=0,070	V _C =0,201 p=0,301

Примітки: β – Коефіцієнт регресії. СП – Стандартна похибка. df – Число ступенів свободи. W – Статистика критерію Вальда χ^2 . ВШ – відношення шансів. ДІ – Довірчий інтервал. реф – Референтна категорія.

Таблиця 7.12

Уніваріантний регресійний аналіз предикторів рецидиву ФП
неклапанного генезу (n=88).

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95%)
0 (реф)	-	-	10,989	2	0,004	-
1	-0,929	0,513	3,284	1	0,070	0,395 (0,144-1,079)
≥2	1,166	0,390	8,930	1	0,003	3,208 (1,493-6,890)
≤6 (реф)	-	-	-	-	-	-
>6	1,164	0,282	17,036	1	<0,001	3,204 (1,843-5,569)
Немає ГЛШ	-	-	11,888	3	0,008	-
I	-0,965	0,478	4,083	1	0,043	0,381 (0,149-0,971)
II	0,134	0,478	0,078	1	0,779	1,143 (0,448-2,914)
III	1,190	0,382	9,724	1	0,002	3,286 (1,556-6,942)

Примітки: β – Коефіцієнт регресії. СП – Стандартна похибка. df – Число ступенів свободи. W – Статистика критерію Вальда χ^2 . ВШ – відношення шансів. ДІ – Довірчий інтервал. реф – Референтна категорія

Серед клінічних та параклінічних показників найсильніше асоційованими з виникненням рецидиву ФП були бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc (градації «0», «1» і « ≥ 2 ») та рівень СРП (градації « ≤ 6 » і « >6 » мг/л).

Із показників структурно-функціонального стану міокарда найтісніше асоційованим з досліджуваною кінцевою точкою був ступінь гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ. Зазначені клінічні та ехокардіографічний показники, між якими не було виявлено сильних асоціативних зв'язків за критерієм V_C , були відібрані для подальшого аналізу.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу, усі включені показники статистично значуще асоціювалися з сурогатною кінцевою точкою, а саме: бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc (« ≥ 2 » проти «0»: ВШ 3,208 (95% ДІ 1,493-6,890); $p=0,003$); СРП (≥ 6 мг/л проти <6 мг/л: ВШ 3,204 (95% ДІ 1,843-5,569); $p<0,001$); а також ІММЛШ (ГЛШ III ступеня проти її відсутності: ВШ 3,286 (95% ДІ 1,556-6,942); $p=0,002$). (рис.12)

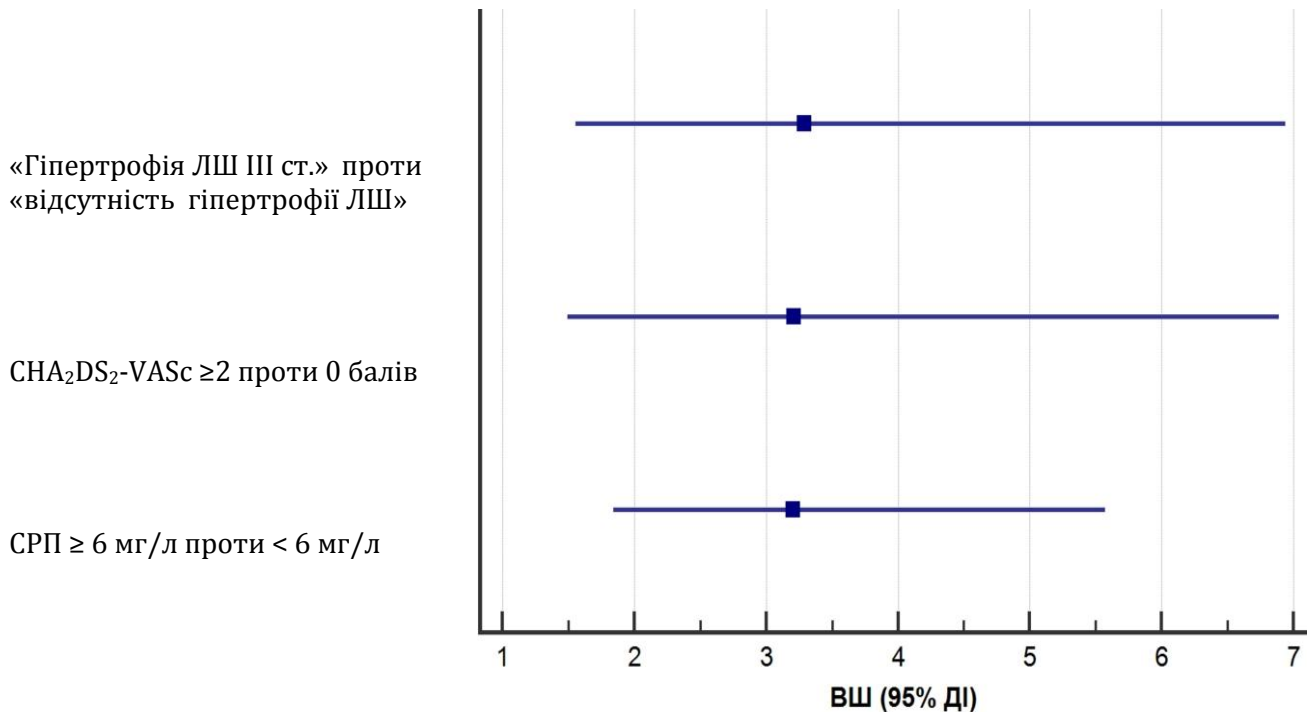


Рис.12 Уніваріантний аналіз предикторів виникнення рецидиву.

За даними мультиваріантного аналізу (табл.7.13), найбільш значущими

Таблиця 7.13.

Мультиваріантний регресійний аналіз предикторів рецидиву ФП
неклапанного генезу (n=88).

Параметри		β	СП	W	df	p	ВШ (95% ДІ)
CHA ₂ DS ₂ - VASc (бали)	0 (реф)	-	-	7,357	2	0,025	-
	1	-0,412	0,567	0,528	1	0,468	0,662(0,218-2,012)
	≥ 2	1,143	0,433	6,949	1	0,008	3,135 (1,341- 7,333)
С-РБ (мг/л)	≤ 6 (реф)	-	-	-	-	-	-
	>6	1,112	0,310	12,873	1	<0,001	3,041(1,656-5,584)
ІММ ЛШ (ступінь ГЛШ)	Немає ГЛШ	-	-	-	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	-
	II	-	-	-	-	-	-
	III	-	-	-	-	-	-

Примітки: β – Коефіцієнт регресії. СП – Стандартна похибка. df – Число ступенів свободи. W – Статистика критерію Вальда χ^2 . ВШ – відношення шансів. ДІ – Довірчий інтервал. реф – Референтна категорія предикторами виникнення рецидиву аритмії після перенесеного першого епізоду ФП після відновлення синусового ритму виявилися бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc (« ≥ 2 » проти «0»: ВШ 3,135 (95% ДІ 1,341-7,333); p=0,008) та СРП (≥ 6 мг/л проти <6 мг/л: ВШ 3,041 (95% ДІ 1,656-5,584); p<0,001). Зазначимо, що стандартизація моделі за статтю не вплинула на перелік предикторів виникнення рецидиву ФП.

Отже, пацієнти з ВВФП та 2 і більше балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc мають ризик рецидиву аритмії у 3,135 рази вищий за такий в осіб без чинників ризику тромботичних ускладнень за цією шкалою. Водночас ризик рецидиву аритмії у пацієнтів з ВВФП і рівнем СРП ≥ 6 мг/л є у 3,041 рази вищим за такий в осіб з рівнем цього показника < 6 мг/л. Мультиплікативний ефект моделі передбачає, що пацієнт з ВВФП, в якого одночасно є 2 і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і реєструється рівень СРП ≥ 6 мг/л, має ризик рецидиву аритмії в 9,534 рази вищий за такий у пацієнта без чинників ризику тромботичних ускладнень за цією шкалою і рівнем СРП < 6 мг/л [15].

Формально призначення антиаритмічної терапії майже третині пацієнтів не відповідає існуючим стандартам, згідно яких після першого зворотного епізоду не повинні призначатись антиаритмічні препарати [21]. Проте, реальний ризик виникнення рецидиву протягом перших 6 місяців склав 50%, що напевно зумовлює необхідність розгляду доцільності антиаритмічної терапії для багатьох пацієнтів з ВВФП, особливо за наявності поєднання гіпертонічної хвороби, СН, цукрового діабету, гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка, а також підвищеного рівня СРП. Наголосимо, що порівнювані групи практично не відрізнялися за клінічними проявами та перебігом ВВФП, а також частотою призначення основних засобів серцево-судинної фармакотерапії.

Значущими незалежними предикторами розвитку рецидиву виявилися бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc та рівень СРП, що узгоджується з даними деяких інших досліджень. Зокрема, в мета-аналізі 9 досліджень за участю 347 пацієнтів була показана роль СРП як незалежного предиктора рецидиву ФП після успішної кардіоверсії [134]. Існують також дані на користь оцінки ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc як додаткового предиктора рецидиву ФП [74].

Матеріали цього розділу дисертаційного дослідження висвітлені в наступній публікації:

1. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь спостереженні протягом 6 місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №6. С. 68-77. (Автор особисто обстежила хворих, провела аналіз літературних джерел, написала текст статті, висновки сформульовані спільно з керівником).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом накопичується все більше даних про те, що ВВФП є серйозним предиктором серцево-судинних ускладнень[34,41,39,136]. Проте, незважаючи на виділення ВВФП як окремої форми в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, на сьогодні не існує єдиної думки щодо оптимальної тактики лікування та чітких критеріїв визначення стратегії ведення пацієнтів з ВВФП. Все більш очевидним є уявлення про те, що в більшості випадків поява ФП є маркером важкості перебігу фонових серцевих і несерцевих захворювань. З огляду на це, очевидно, своєчасне вивчення та лікування асоційованих захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, цукровий діабет та інших, може запобігти виникненню та сповільнити прогресування ФП, а відтак модифікувати перебіг аритмії і прогноз. Різноманітність варіантів клінічного перебігу ВВФП, частий зв'язок першого епізоду аритмії з небезпекою виникнення ускладнень визначають потребу у розробці особливих підходів до ведення таких хворих. Відсутність підтримуючої антиаритмічної і антитромботичної терапії дозволяє уникнути багатьох потенційних побічних ефектів, але може в підсумку призводити до збільшення ризику рецидивів і асоційованих з ними емболічних ускладнень. А, отже, існує очевидна потреба у стратифікації ризику та встановленні факторів, від яких залежить виникнення ускладнень і повторних епізодів ФП. Серед фонових захворювань, асоційованих з ФП особливе місце займає СН. Логічно припускати, що оцінка тяжкості СН у хворого із уперше виявленою ФП може бути одним із найважливіших критеріїв оцінки причинно-наслідкових зв'язків, а отже і визначення індивідуалізованої тактики ведення хворого. Результати ряду великих реєстрових досліджень свідчать про суттєву різницю щодо прогнозу, а відтак і тактики лікування пацієнтів з ФП

та СН в залежності від того, чи є ФП маркером тяжкості СН, чи причиною її розвитку [34,120]. Проте на сьогодні відсутні чіткі уявлення щодо критеріїв визначення цього взаємозв'язку, особливо у пацієнтів з ВВФП. Так само лишається майже не дослідженим перебіг першого діагностованого епізоду ФП. Оглядові дослідження останніх років свідчать про відмінності клінічних характеристик та значуще збільшення ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з постійною, порівняно з минулими формами ФП [42]. Крім того, з'явилося чимало переконливих даних на користь більш агресивного ведення пацієнтів з персистентною формою ФП та пріоритет стратегії контролю серцевого ритму [40, 49]. Проте очевидно, що для досягнення оптимального співвідношення користі і ризику агресивного контролю ритму є потреба в розробці чітких критеріїв визначення подальшої тактики щодо призначення антиритмічної терапії у пацієнтів з ВВФП. Ще одним важливим критерієм, що визначають вибір тактики лікування ФП є симптоми, які її супроводжують. Але очевидно, що на характер та вираженість симптомів впливають наявність фонового захворювання і навіть характерологічні особливості пацієнта. В 2006 році для оцінки симптомів при ФП була запропонована шкала EHRA [76]. Проте, є дослідження, які показують, що ця шкала не може бути інструментом для оцінки важкості перебігу та прогнозу пацієнтів з ВВФП [118,124]. На сьогодні відсутні чіткі уявлення про роль оцінки симптомів у пацієнтів з ВВФП у визначенні стратегії та тактики лікування. Ще одним важливим фактором при виборі стратегії пацієнта з ВВФП є розуміння того, що поява фібриляції передсердь асоціюється зі значним підвищенням ризику виникнення фатальних і нефатальних ускладнень. За даними когортних досліджень та реєстрів є багато доказів того, що ВВФП асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень, особливо протягом найближчого періоду[39,41,136]. Очевидно, що існує потреба в індивідуалізованій оцінці ризику розвитку ускладнень, що може забезпечити

призначення найбільш оптимальної терапії, насамперед антикоагулянтних препаратів з метою попередження їх розвитку . Проте на сьогодні бракує даних про можливі предиктори розвитку укладень у пацієнтів з ВВФП.

У випадку відновлення синусового ритму у пацієнтів з ВВФП величезне практичне значення має стратифікація ризику рецидиву аритмії. Згідно з узгодженими рекомендаціями [5], доцільність підтримуючої антиаритмічної і антитромботичної терапії після відновлення ритму у пацієнтів із ВВФП визначається подальшим перебігом аритмії. Проте очевидно, що власне перебіг аритмії може бути модифікований вчасним і адекватним призначенням антиаритмічної терапії після відновлення синусового ритму. Проблема вивчення перебігу ВВФП досліджена дуже мало, і якщо є ряд досліджень, що демонструють вплив на прогноз трансформації ВВФП в постійну форму[71, 105], то даних щодо предикторів розвитку рецидиву після минушого першого епізоду у пацієнтів в реальній клінічній практиці в літературі немає.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення клінічних характеристик, структурно-функціонального стану міокарда, симптомів та фонових захворювань у пацієнтів з ВВФП, предикторів ризику виникнення рецидивів аритмії та розвитку ускладнень при 6 міс спостереженні в умовах реальної клінічної практики. Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Вивчити клінічні характеристики та поширеність супутніх кардіальних та некардіальних захворювань у пацієнтів з вперше виявленою фібриляцією передсердь.
2. Оцінити клініко-функціональні характеристики хворих із ВВФП залежно від наявності та вираженості ознак серцевої недостатності.

3. Порівняти клінічні характеристики, супутні хвороби та ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ВВФП і різною вираженістю симптомів аритмії.
4. Порівняти клінічні характеристики, супутні хвороби та ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ВВФП в залежності від перебігу першого епізоду ФП.
5. Встановити фактори, які асоціюються з ускладненнями та несприятливим прогнозом у пацієнтів із ВВФП при короткочасному проспективному спостереженні.
6. Встановити фактори, які асоціюються з розвитком рецидивів аритмії у пацієнтів з минулим першим епізодом ФП при короткочасному проспективному спостереженні.

Для реалізації поставлених завдань нами було сплановане і проведене відкрите проспективне аналітично-спостережне дослідження, в яке було включено 124 пацієнта з вперше виявленою фібриляцією передсердь неклапанного генезу. В дослідження не включали пацієнтів з ФП на тлі гострого інфаркту, гострого порушення мозкового кровообігу, з післяопераційною ФП. Серед пацієнтів було 55 чоловіків і 69 жінок віком від 24 до 88 років, середній вік (62 ± 14) років. У 109 пацієнтів ФП була вперше в житті зареєстрована протягом періоду не більше 30 днів на 12-канальній ЕКГ, у 15 – при проведенні добового моніторування ЕКГ.

Артеріальна гіпертензія була виявлена у 93 пацієнтів (75,0%), ІХС – у 58 (46,8%), серед них стенокардія – у 43 (35,5%), післяінфарктний кардіосклероз – у 14 (11,3%). У 14 (11,3%) пацієнтів раніше були перенесені гострі порушення мозкового кровообігу або транзиторні ішемічні атаки. Цукровий діабет 2-го типу був зареєстрований у 23 (18,5%) пацієнтів, причому в 7 випадках цю хворобу діагностували вперше. Ознаки серцевої недостатності

спостерігали в 78 пацієнтів (63,7%), у тому числі 1-го функціонального класу за NYHA – в 19, 2-го ФК – в 39, 3-го ФК – в 16, 4-го ФК – в 4 пацієнтів.

Виражене серцебиття відмічали 55 пацієнтів, незначне або помірне – 43 пацієнти, не відмічали серцебиття при госпіталізації та принаймні протягом тижня до звернення 26 пацієнтів. У 10 (8,1%) пацієнтів були зареєстровані симптоми I класу, у 32 (25,8%) – II класу, у 65 (52,4%) – III класу, у 17 (14,5%) пацієнтів – IV класу за шкалою EHRA [73]. Нормальний показник ШКФ (більше 90 мл/хв/1,73м²) був зареєстрований у 2 (1,6%) пацієнтів, II стадія хронічної хвороби нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м²) – у 88 (70,9%), III стадія (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73м²) – у 35 (28,2%), IV стадія (ШКФ 15-29 мл/хв/1,73м²) – у 6 (4,8%), V стадія (ниркова недостатність або діаліз, ШКФ менше 15 мл/хв/1,73м²) – в 1 (0,8%) пацієнтки, яка знаходилася на програмному діалізі. з приводу аутоімунного тиреоїдиту чи післяопераційного гіпотиреозу.

У 69 (55,6%) випадках передньо-задній розмір ЛП був більше 4,5 см. За ступенем регургітації на мітральному і/або трикуспідальному клапанах пацієнти розподілились так: I – незначна – у 50 (40,3%), II – помірна – у 33 (26,6%) випадках, III – значна – у 5 (4,0%) пацієнтів.

З огляду на недостатнє висвітлення проблеми взаємозв'язку ВВФП та вираженості СН ми порівняли супутні хвороби, структурно-функціональний стан міокарда та клінічні симптоми у пацієнтів із уперше виявленою фібриляцією передсердь залежно від функціонального класу серцевої недостатності. Для порівняння і аналізу пацієнти були поділені на групи в залежності від наявності та вираженості СН.

У 46 пацієнтів симптомів та ознак СН не було, у 58 виявлено СН I–II, у 20 – III–IV ФК за NYHA. За отриманими нами даними, більш виражена СН асоціюється з дилатацією ЛШ, ЛП, збільшенням маси міокарду ЛШ та

зниженням ФВ, клапанними регургітаціями. Крім показників структурно-функціонального стану міокарда, порівнювані групи суттєво відрізнялися за клінічними симптомами, зареєстрованими у зв'язку із вперше виявленою ФП, зокрема серцебиття значуще частіше турбувало пацієнтів без СН та з помірно вираженою СН, тоді як частота втомлюваності, задишки, набряків зростало разом з ФК СН. Звертає на себе увагу, що незважаючи на різну вираженість окремих скарг не було виявлено значущих відмінностей між групами з різною вираженістю СН за класами EHRA. Проведений нами аналіз дозволив виявити суттєві відмінності щодо частоти фонових серцево-судинних хвороб, ЦД, дисфункції нирок, а також системного запалення у групах пацієнтів з різними ФК СН. Так, помірна і тяжка СН асоціювалась з вищими рівнями глюкози та глікозильованого гемоглобіну, більшими рівнями СРП, креатиніну та зниженням рівня ШКФ. Отримані дані підтверджують існуюче уявлення про те, що у пацієнтів з ФП та СН III–IV ФК за NYHA СН частіше є причиною, а не наслідком ФП [120].

Наступним етапом ми проаналізували відмінності клінічних характеристик пацієнтів в залежності від перебігу першого діагностованого епізоду та трансформації його в різні форми ФП. Для аналізу ми виділили три групи пацієнтів - 45 пацієнтів, у яких час початку аритмії був невідомим, і з огляду на клінічні характеристики та структурно-функціональний стан міокарду спроба відновлення синусового ритму була визнана недоцільною, 44 пацієнтів, у яких відбулось спонтанне відновлення синусового ритму в період до 7 діб, були віднесені до пароксизмальної форми, і 35 пацієнтів, у яких була здійснена або запланована електрична чи медикаментозна кардіоверсія, були віднесені до персистуючої форми. Отримані нами дані свідчать про суттєві відмінності «портрету» пацієнтів, в яких перший епізод ФП у подальшому трансформувався в різні форми аритмії. Найвагомішими є

особливості груп пацієнтів із минулим першим епізодом і вперше виявленою постійною формою ФП. Групи пацієнтів з минулими формами ФП характеризувалися більш вираженим серцебиттям, більшою ЧСС, нижчими рівнями тиреотропного гормону і глікозильованого гемоглобіну. Натомість, у пацієнтів з постійною формою ФП серцебиття турбувало менше, і у клінічній картині домінували симптоми серцевої недостатності. Загалом, вказані особливості узгоджуються з даними, отриманими у здійснених раніше оглядових дослідженнях [42]. Певною мірою несподіваними стали відмінності груп пацієнтів з пароксизмальною і персистентною ФП. Зокрема, пацієнти з пароксизмальною ФП були старші за віком, характеризувалися більш вираженими змінами структурно-функціонального стану лівих камер серця і вищим рівнем ризику емболічних ускладнень, частіше приймали діуретики та нітрати. Тоді як формування вперше виявленої персистентної ФП було меншою мірою пов'язане з хронічною патологією міокарда і серцевою недостатністю. Логічно припускати, що в цих пацієнтів більше значення у виникненні аритмії мали супутні хвороби, фіброзування та власне «електричне ремоделювання» серця. Безумовно, визначення форми ФП у випадку вперше діагностованого епізоду аритмії має певні обмеження. Подібно до хронічних форм ФП, у наших пацієнтів у випадку негайного виконання кардіоверсії з огляду на виражені розлади гемодинаміки, планової кардіоверсії протягом 2-7 діб від початку аритмії або у випадку тривалості ФП більше 7 діб діагностували персистентну ФП. Натомість, у випадку спонтанного відновлення синусового ритму протягом 7 діб реєстрували пароксизмальну форму ФП. Врешті-решт, якщо аритмія виявлялася випадково, термін її початку не був відомий, і відновлення синусового ритму визнавалося недоцільним, діагностували постійну ФП. Проте, за даними тривалого спостереження траплялися випадки трансформації однієї форми аритмії в іншу. Зокрема, частина

пацієнтів з виявленою персистентною ФП у подальшому не мали рецидивів ФП, або в них виникали пароксизми ФП. З іншого боку, потреба у негайному здійсненні кардіоверсії була одним з критеріїв діагностики персистентної ФП у пацієнтів з тривалістю епізоду аритмії менше 7 діб, а в окремих випадках – менше 2 діб. Загалом, отримані нами дані свідчать про суттєві відмінності клінічних симптомів, супутніх хвороб і гемодинамічних показників у пацієнтів з минулими формами ФП і вперше виявленою постійною ФП у реальній клінічній практиці. Група пацієнтів з першим епізодом пароксизмальної ФП характеризується старшим віком, більш вираженими змінами структурно-функціонального стану лівих камер серця і вищим рівнем ризику емболічних ускладнень, порівняно з персистентною ФП.

Для вивчення ролі симптомів, асоційованих з ВВФП у визначенні тактики лікування та спостереження пацієнтів ми порівняли клінічні характеристики, наявність супутніх захворювань та структурно-функціональний стан міокарду пацієнтів в залежності від наявності та вираженості тих чи інших симптомів та кількості балів за шкалою EHRA. Отримані нами дані про демографічні особливості пацієнтів з ФП і різною вираженістю серцебиття узгоджуються з даними попередніх досліджень, згідно з якими молодший вік і жіноча стать асоціюються з більш вираженими симптомами ФП [107,118] і, зокрема, більшою частотою серцебиття [105,107]. Можливо, це зумовлено тим, що у пацієнтів більш молодого віку частіше реєструють пароксизмальну форму ФП, а пацієнти з пароксизмальною ФП більш симптомні, ніж такі з постійною ФП [38,83]. Асоціативний зв'язок цукрового діабету з меншою вираженістю серцебиття у пацієнтів з ФП був показаний у 20-річному реєстрі з участю 3850 пацієнтів з ФП [110]. Одним з імовірних пояснень такого феномену автори вважали наявність нейропатії, яка могла призвести до зменшення больових відчуттів.

У цих пацієнтів спостерігали більш виражені структурні зміни міокарда, а в 33,3% з них була наявна СН III-IV ФК за NYHA. Більш виражені структурні зміни міокарда можна пояснити тривалішим анамнезом ФП і/або СН [120]. Одним з факторів, що зменшує відчуття серцебиття у пацієнтів з вираженою СН, є також погіршення переносимості фізичних навантажень і, відтак, уникання ситуацій, які могли б викликати чи посилювати серцебиття [110]. За цих обставин власне прояви декомпенсації СН є більш вираженими і значущими для пацієнтів.

Відсутність значущих відмінностей структурно-функціонального стану міокарда, частоти супутніх станів, рівня ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень залежно від класу EHRA підтверджує доцільність вибору інших інструментів для оцінки симптомів, асоційованих із ВВФП. Очевидно, у пацієнтів із ВВФП використання шкали EHRA має суттєві обмеження з огляду на часту наявність супутніх захворювань та інших (крім ФП) станів, від яких залежить виникнення клінічних симптомів, насамперед, СН.

Таким чином, ми виявили, що у пацієнтів із вираженим серцебиттям менш виражені зміни структурно-функціонального стану міокарда, рідше наявні супутні порушення вуглеводного обміну, і меншим є ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень. Очевидно, серед пацієнтів, що відчують сильне серцебиття, більше таких з першим епізодом ФП, тоді як у пацієнтів без власне аритмічних скарг здебільшого йдеться власне про вперше виявлену ФП. Отримані результати свідчать, що безпосередня оцінка вираженості серцебиття може бути кориснішим інструментом для визначення стратегії ведення пацієнта із ВВФП, ніж шкала EHRA.

Для визначення можливих предикторів ускладнень у пацієнтів з ВВФП ми порівняли супутні хвороби, структурно-функціональний стан міокарда, клінічні симптоми та перебіг аритмії у пацієнтів з ВВФП з і без тяжких серцево-судинних ускладнень при 6-місячному спостереженні. За період

спостереження 9 пацієнтів (7,2%) померли, три з них – внаслідок декомпенсації СН, один – гострого ІМ, три – ГПМК, один – тромбоемболії легеневої артерії, ще в одному випадку причина смерті невідома. У підсумку через 6 місяців обстежили 115 пацієнтів. За період спостереження у 8 (6,4%) пацієнтів зареєстрували випадки декомпенсації СН, в одного – нефатальний ІМ, у трьох – ГПМК, у трьох – транзиторні ішемічні атаки. Загалом, протягом 6-місячного періоду спостереження у 25 (20,1%) пацієнтів зареєстрували випадки смерті або важких серцево-судинних подій. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик були сформовані групи пацієнтів з ускладненнями (n=25) і без ускладнень (n=99). Очікувано, пацієнти з ускладненнями були старшими та мали більшу кількість супутніх хвороб, в тому числі перенесених в анамнезі інфарктів- вдвічі частіше, та інсультів – майже втричі частіше, ніж пацієнти без ускладнень. Був виявлений зв'язок між ризиком розвитку ускладнень та рівнем глікозильованого гемоглобіну та ШКФ. В той же час були відсутні відмінності за рівнем СРП та ліпідного профілю. При аналізі даних ехокардіографічних вимірювань було виявлено, що у пацієнтів з групи ускладнень значуще частіше реєструвалась помірна та виражена мітральна та трикуспідальна недостатність, також ці пацієнти характеризувались більшими показниками ІММ та КДО ЛШ. Також цілком очікуваним був зв'язок розвитку ускладнень з варіантом перебігу ВВФП. Так, формування постійної форми значуще частіше супроводжувалось розвитком ускладнень протягом 6 міс. Не було виявлено відмінностей між групами пацієнтів щодо вираженості симптомів за шкалою EHRA. Загалом, отримані дані свідчать про високий ризик ускладнень, у тому числі фатальних, у пацієнтів з ВВФП, що узгоджується з даними інших нещодавно здійснених досліджень [34,48]. Зокрема, в обсерваційному дослідженні GARFIELD-AF (n=17162), ризик смерті в пацієнтів з ВВФП був вищим у перші 4 місяці спостереження

порівняно з іншими формами ФП. Подібні висновки були зроблені також щодо пацієнтів з СН і ВВФП у японському дослідженні [136]. Факторами, які зумовлювали підвищення ризику ускладнень у нашому дослідженні, були вік, наявність СН, цукровий діабет, перенесений раніше інфаркт міокарда або ГПМК, відтак - вищий ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc, а також відповідні зміни структурно-функціонального стану міокарда. Асоціативний зв'язок погіршення прогнозу з рівнем глікозильованого гемоглобіну узгоджується з даними про значення ЦД як фактора ризику виникнення СН та погіршення прогнозу виживання [50]. З іншого боку, наявність ЦД супроводжується збільшенням ризику виникнення ФП [54]. Зниження функції нирок також є визнаним предиктором підвищення ризику ГПМК, ТІА та смерті у пацієнтів з ФП [44]. Важливим підсумком аналізу стало виявлення залежності ризику виникнення ускладнень від перебігу власне ВВФП. А саме, ускладнення частіше виникали в пацієнтів з виявленою у підсумку постійною формою ФП і рідше – з пароксизмальною ФП. Цей результат узгоджується з даними багатьох обсерваційних досліджень і реєстрів про гірший прогноз у пацієнтів з постійною формою ФП [53,60], очевидно – з огляду на більшу поширеність у них СН. Наступний етап аналізу даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів комбінованої кінцевої точки. Згідно з результатами мультиваріантного аналізу, незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки виявились такі показники, як: ФК СН та МР. Тобто, пацієнти з уперше виявленою ФП і ФК СН III/IV мають шанс виникнення несприятливого клінічного наслідку у 4,838 (95% ДІ 1,765-13,265) разу більше за такий в осіб без ознак СН чи ФК СН I/II (при одночасному врахуванні наявності і ступеня МР). Поряд з цим, шанс несприятливого клінічного наслідку у пацієнтів з уперше виявленою ФП і МР II/III ступенів є у 2,389 (95% ДІ 1,250-4,568) разу більшим за такий в осіб без МР чи МР I/II ступенів. Мультиплікативний ефект моделі передбачає, що пацієнт з уперше

виявленою ФП, в якого одночасно є СН III/IV ФК та МР II/III ступенів, має шанс несприятливого клінічного наслідку в 11,558 разів вище порівняно з пацієнтом, в якого немає СН чи її ФК становить I/II, а також не реєструється МР, чи вона є незначною.

Отримані результати свідчать про ризик смерті або нефатальних серцево-судинних ускладнень при 6-місячному спостереженні більш ніж у 20% пацієнтів з ВВФП. Групи пацієнтів з і без ускладнень відрізнялися за вихідною частотою виявлення СН, перенесених раніше інфарктів та інсультів, основними показниками структурно-функціонального стану міокарда, а також станом функції нирок. Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному спостереженні виявились СН III-IV ФК NYHA та мітральна регургітація II-III ступеня. Порівнювані групи значуще не відрізнялися за вираженістю клінічних симптомів за шкалою EHRA.

У 88 пацієнтів перший діагностований епізод ФП завершився відновленням синусового ритму. Наступним етапом дослідження було порівняння груп пацієнтів, що мали задокументований рецидив ФП після відновлення синусового ритму з тими, що не мали рецидивів аритмії протягом 6 міс спостереження щодо клініко-анамнестичних характеристик та показників структурно-функціонального стану міокарда, які можуть бути предикторами виникнення рецидивів аритмії. Для порівняння ретроспективно були сформовані групи пацієнтів з (n=44) і без (n=44) документованих рецидивів ФП при 6-місячному спостереженні. У 9 пацієнтів рецидиви аритмії були гемодинамічно значущими, що зумовлювало потребу у виконанні медикаментозної (6 випадків) або електричної (3 випадки) кардіоверсії. У 8 пацієнтів пароксизми ФП були зареєстровані при добовому моніторингу ЕКГ під час повторного візиту. У 12 пацієнтів ФП була

виявлена при реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях під час повторного візиту. Ще у 15 пацієнтів протягом періоду спостереження були зареєстровані пароксизми ФП різної тривалості, що не потребували проведення кардіоверсії. Частота прийому антиаритмічних препаратів в обох групах була порівнюваною. Наявність рецидивів асоціювалась зі старшим віком та більшою частотою виявлення ЦД, СН та АГ. В той же час порівнювані групи не відрізнялись за статтю та частотою перенесених інфарктів та інсультів. Не було виявлено відмінностей також щодо виду відновлення ритму та тривалості епізоду від виявлення аритмії. У пацієнтів з рецидивуючим перебігом значуще більшим був ризик за шкалою CHADS VASc та рівень CRP. Підвищення рівня CRP у пацієнтів з ФП незалежно від наявності інших фонових захворювань підтверджується рядом досліджень [93,107,20]. Але ми вперше виявили зв'язок ризику появи рецидиву аритмії у пацієнта з ВВФП та рівня CRP.

За даними ехокардіографічного дослідження, розміри лівого шлуночка, а також індекс ММЛШ були більшими у пацієнтів з рецидивами ФП. Крім того, наявність повторних епізодів ФП асоціювалася з нижчою вихідною фракцією викиду лівого шлуночка. Натомість, не було виявлено значущої відмінності між групами за товщиною стінок лівого шлуночка, вираженістю легеневої гіпертензії та розміром ПШ, а також розміром лівого передсердя.

За даними мультиваріантного аналізу найбільш значущими предикторами виникнення рецидиву аритмії після першого зворотного епізоду ФП виявились балза шкалою CHADSVASc («>2» проти «0») та рівень CRP («>6 мг/л» проти «<6 мг/л»). Отже, пацієнти з ВВФП та 2 і більше балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc мають ризик рецидиву аритмії у 3,135 рази вищий за такий в осіб без чинників ризику тромботичних ускладнень за цією шкалою. Водночас ризик рецидиву аритмії у пацієнтів з

ВВФП і рівнем СРП ≥ 6 мг/л є у 3,041 рази вищим за такий в осіб з рівнем цього показника < 6 мг/л.

Таким чином, реальний ризик виникнення рецидиву протягом перших 6 місяців склав 50%, що напевно зумовлює необхідність розгляду доцільності антиаритмічної терапії для багатьох пацієнтів з ВВФП, особливо за наявності поєднання гіпертонічної хвороби, СН, цукрового діабету, гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка, а також підвищеного рівня СРП. Наголосимо, що порівнювані групи практично не відрізнялися за клінічними проявами та перебігом ВВФП, а також частотою призначення основних засобів серцево-судинної фармакотерапії. Отримані нами дані узгоджуються з результатами проведених раніше досліджень. В мета аналізі 9 досліджень СРП розглядається як незалежний предиктор рецидиву ФП після успішної кардіоверсії [137]. Існують також дані на користь оцінки ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc як додаткового предиктора рецидиву ФП [72]. Проте вперше продемонстроване значення цих показників як предикторів рецидиву аритмії саме для пацієнтів з ВВФП.

Інтерпретація результатів нашої роботи пов'язана з певними обмеженнями. Насамперед, це невизначена давність ФП у багатьох пацієнтів до моменту включення, тоді як тривалість пароксизму аритмії за даними деяких авторів може бути предиктором рецидиву [59]. Варто зважати на неможливість ретроспективної оцінки структурно-функціонального стану міокарда до виникнення ФП. Крім того, не було рандомізації щодо застосування антиаритмічних препаратів після відновлення синусового ритму. Певними обмеженнями дослідження були ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи при аналізі рецидивів та розвитку ускладнень. Потрібно наголосити також на обмеженнях використаних методів верифікації пароксизмів та неможливості рутинного використання

імплантованих реєстраторів ЕКГ, що могло певною мірою зменшити частоту виявлення безсимптомних рецидивів ФП.

Втім, вказані обмеження не могли суттєво вплинути на інтерпретацію отриманих результатів і перелік виявлених незалежних предикторів рецидиву аритмії та розвитку ускладнень у пацієнтів із ВВФП, а також можливість оцінки ведення таких пацієнтів за умов реальної клінічної практики. Очевидно, що питання визначення стратегії спостереження та лікування пацієнтів з ВВФП є надзвичайно актуальним та потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі міститься нове рішення актуальної задачі кардіології – обґрунтування підходів до ведення пацієнтів із вперше виявленою ФП на основі оцінки її клінічних характеристик та вивчення перебігу при проспективному спостереженні.

1. У 25,8% пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь було діагностовано гострий епізод ФП, в решти пацієнтів фібриляція передсердь була вперше виявлена при обстеженні з огляду на інші скарги, ніж аритмія. Серед захворювань, які виявляли у пацієнтів із ВВФП, домінували артеріальна гіпертензія (75,0%), ІХС (46,8%), перенесене раніше гостре порушення мозкового кровообігу (11,3%), цукровий діабет (18,5%), ниркова недостатність (33,0%). Серцева недостатність різних функціональних класів наявна у 63,7% пацієнтів із ВВФП.
2. Спонтанне відновлення синусового ритму у пацієнтів із ВВФП спостерігали в 45,1% випадків, з них у 37,9% пацієнтів – протягом перших 7 діб, у 25,8 % пацієнтів ритм був відновлений шляхом медикаментозної або електричної кардіоверсії. У 29% пацієнтів було прийнято рішення про недоцільність відновлення синусового ритму. У пацієнтів, у яких обиралась стратегія контролю частоти, порівняно з пацієнтами з минулими формами аритмії, значуще вищим є тромботичний ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc (медіана (квартилі), відповідно, 4 (2-6) і 3(1-4) бали, $p<0,001$), був гіршим контроль цукрового діабету (відповідно, HbA_{1c} 6,5 (5,1-6,1) % і 5,7 (5,1-6,1)%, $p<0,001$), спостерігались більш виражені зміни структурно-функціонального стану міокарда, зокрема більшим був розмір ЛП (5,1(4,6-5,6) см і 4,4 (4,0-4,9) см, $p<0,001$), ПШ (3,5 (3,1-3,6) см і

- 3,2(3,0-3,4) см, $p<0,001$) та КДО ЛШ (158(117-197) мл і 107 (94-113) мл, $p<0,001$).
3. У пацієнтів із ВВФП і серцевою недостатністю ФК III-IV за NYHA значуще частіше виявляли порушення функції нирок (ШКФ 49 (36-63) мл/хв/1,73м² та 72 (60-76) мл/хв/1,73м², $p<0,001$) та був гірше контрольований цукровий діабет (HbA_{1c} 7,2 (6,8-8,1) % та 5,4 (5,1-5,9)%, $p<0,001$), порівняно з пацієнтами без супутньої СН. Медіана балу за шкалою CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів із вперше виявленою ФП без супутньої СН була 2 (1-3) бали, при наявності СН I-II ФК – 3 (2-4) бали, при наявності СН III-IV ФК - 5(4-6) балів, $p<0,001$).
4. У пацієнтів з ВВФП не було виявлено значущих відмінностей щодо частоти виявлення серцевих та несерцевих захворювань, структурно-функціонального стану міокарда, ризику тромбоемболічних ускладнень залежно від класу EHRA. Типові скарги (серцебиття) значуще частіше відмічались у жінок (61,9%), ніж у чоловіків (38,1 %), $p = 0,031$. Крім того, виражене серцебиття асоціювалось з наявністю і якістю контролю цукрового діабету: HbA_{1c} 5,4(5,1-6,1)% у пацієнтів з вираженим серцебиттям, і 6,1(5,8-7,1)% у пацієнтів, що не відмічали серцебиття, $p < 0,001$, супроводжувалось менш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда порівняно з пацієнтами без серцебиття (розмір ЛП 4,3(3,9-4,7) см та 5,0 (4,4-5,6) см; ФВ ЛШ 56% та 48%, $p<0,001$).
5. Незалежними предикторами виникнення рецидиву аритмії після перенесеного першого епізоду ФП після відновлення синусового ритму є бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 проти 0: ВШ 3,135 (95% ДІ 1,341-7,333); $p=0,008$) та рівень СРП (≥ 6 мг/л проти <6 мг/л: ВШ 3,041 (95% ДІ 1,656-5,584); $p<0,001$).

6. Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному спостереженні виявилися СН III/IV функціональних класів за NYHA (проти відсутності ознак СН: ВШ 4,838 (95% ДІ 1,765-13,265); $p=0,002$) та мітральна регургітація II/III ступеня (проти її відсутності: ВШ 2,389 (95% ДІ 1,250-4,568); $p=0,008$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність у пацієнтів із ВВФП предикторів несприятливого 6-місячного прогнозу, таких як СН III-IV ФК NYHA і мітральна регургітація II-III ступеня, свідчить про доцільність скорочення періоду до наступного візиту з метою оцінки перебігу хвороби та своєчасної корекції лікування фонової патології, а також про доцільність початку антитромботичної терапії.
2. Рекомендоване включення оцінки рівня СРП в обов'язковий перелік методів обстеження пацієнтів із ВВФП. Наявність предикторів рецидиву аритмії, а саме двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і/або рівня СРП ≥ 6 мг/л є додатковим критерієм доцільності тривалої антиаритмічної і антитромботичної терапії у пацієнтів з ВВФП після відновлення синусового ритму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності . *Серцева недостатність*. 2012. № 3. С. 60–96.
2. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008. №06.ст.58-68.
3. Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – К.: Четверта хвиля, 2011. 192 с.
4. Дзяк Г.В., Васильєва Л.І., Калашникова О.С. Ефективність та безпечність електричної кардіоверсії у хворих з фібриляцією передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015. №1. с.40-48.
5. Діагностика та лікування фібриляції передсердь . Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. Київ, 2011. 22 с.
6. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О..Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015. №1. С. 46-52. (Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку).
7. Жарінов О.Й. , Залізна Ю.І., Міхалєв К.О. Серцева недостатність і клінічні характеристики вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2013. №3. С. 55-62. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено обстеження хворих, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).
8. Жарінов О.Й., Залізна Ю. І., Міхалєв К. О. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь.

Серце і судини. 2014. №4. С.33-39. (Автор особисто обстежила всіх хворих, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, підготувала статтю до друку, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

9. Жарінов О.Й., Ю.І. Залізна Клінічний перебіг уперше виявленої фібриляції передсердь при 6-місячному проспективному спостереженні/, // Український кардіологічний журнал. - 2016. – Додаток 3. - С.169. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки формульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку)*
10. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О. Симптоми, структурно-функціональний стан міокарда і супутні хвороби у пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь. Український кардіологічний журнал. - 2014. – Додаток 4. - С.129. *(Здобувач особисто виконав відбір та обстеження хворих, здійснив написання тез).*
11. Жарінов О.Й., Надорак О.П. , Єпанчінцева О.А., та ін. Предиктори небезпечних для життя ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів з післяопераційною фібриляцією передсердь *Український кардіологічний журнал. 2014. №3. ст. 61-67.*
12. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Клініко-функціональні характеристики та перебіг вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток 1. С.148. (Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).*

- 13.Залізна Ю.І , Жарінов О.Й. Уперше діагностована фібриляція передсердь: перебіг, прогноз і ведення хворих. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.83-91. (Здобувач особисто виконав пошук та аналіз літературних джерел, здійснив підготовку статті до друку).
- 14.Залізна Ю.І. , Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь при 6-місячному спостереженні. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №6. С. 68-77. (Автор особисто обстежила хворих, провела аналіз літературних джерел, написала текст статті, висновки сформульовані спільно з керівником).
15. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із уперше діагностовано фібриляцією передсердь при спостереженні протягом 6-місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №3. С. 40-50. (Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку, висновки сформульовані спільно з керівником).
16. Іванов Д.Д. Кардіоренальний синдром . *Медиц. неотл. сост.* 2011. № 5. С. 93–95.
17. Сичов О.С., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та співавт. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. *Аритмологія*. 2012.№ 1.с. 5-88.
18. Тарасова О.А. С-реактивный протеин и фактор некроза опухолей альфа при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость. *Сиб. мед. журн.* 2007. № 1. С. 29–33.

- 19.Тодуров Б. М., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Надорак О. П. Фібриляція передсердь після аортокоронарного шунтування: предиктори виникнення та рецидиву протягом шестимісячного післяопераційного періоду. *Серце і судини*. 2015. № 2. С. 37-42.
- 20.Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. *Укр. кардіол. журн.* 2007. №4. С. 18-23.
- 21.ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation//A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.*Circulation*. 2006.Vol.114.p.257-354.
- 22.ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 2007. Vol. 20. P.787-805.
- 23.Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol.* 2008.Vol.101(5).P.634-638.
- 24.Alam M., Bandleali S.J., Shahzad S.A. et al. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012.Vol.3.p. 283-91

- 25.Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. Chronic Kidney Disease is Associated with the Incidence of Atrial Fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2011.Vol.123(25). p.2946-2953.
- 26.Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.-L., et al. All-cause mortality in 272186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide case-control study. *European Heart Journal*. 2013. Vol. P. 1061–1067.
- 27.Antunes M.J. Is new-onset postoperative atrial fibrillation a benign complication? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg*.2017. Vol.154(2).p.490-491.
- 28.Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*.2003.Vol.108(24).p.3006-3010.
- 29.Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur. Heart .J*. 2014 .vol.35(28).p.1881-1887.
- 30.Baber U., Howard V.J., Halperin J.L. et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2011.– Vol. 4.– P. 26–32
- 31.Balasubramaniam R., Kistler P.M. Atrial fibrillation in heart failure: the chicken or the egg? *Heart*. 2009. Vol. 95. P. 535–539.
- 32.Barac A., Wang H., Shara N.M. et al. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: the Strong Heart Study. *J. Clin. Hypertens*. 2012. Vol. 14. P. 13–19.
- 33.Barrett T.W., Self W.H., Wasserman B.S.,et al. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation. *Am.J.Emerg.Med*. 2013.Vol.31(5). p.792-797.

34. Bassand J.-P., Accetta G., Camm A.J. et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Europ. Heart. J.* 2016. Vol. 37(38).p. 2882–2889.
35. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E., et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation.* 2009. Vol. 119(4).p. 606-618.
36. Bhave P.D., Goldman L.E., Vittinghoff E., et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am. Heart. J.* 2012. Vol. 164(6).p. 918-924.
37. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Scientific Reports.* 2016. Vol. 6.p. 234-256.
38. Brunetti ND, De Gennaro L, Pellegrino PL, et al. Atrial fibrillation with symptoms other than palpitations: incremental diagnostic sensitivity with at-home tele-cardiology assessment for emergency medical service. *Eur J Prev Cardiol.* 2012. Jun;19(3). P. 306-313.
39. Camm A.J, Breithardt G., Crijns H., et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58(5). p. 493-501.
40. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012. Vol. 33.p. 2719-2747.

- 41.Chen-Yu Li, Chia-Pin Lin, Yu-Sheng Lin, Lung-Sheng Wu. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Is an Independent Factor for Future Major Adverse Cardiovascular Events. *PLoS One*. 2015.Vol.10(4).
- 42.Chiang C.-E., Naditch-Bru[^]le L., Murin J., et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insights from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circul. Arrh. Electrophysiol*. 2012. Vol. 5. P.632-639.
- 43.Christiansen CB, Gerds TA, Olesen JB. Atrial fibrillation and risk of stroke: a nationwide cohort study. *Europace*. 2016.Vol.18. p.1689-1697.
- 44.Chronic Kidney Disease.*Official Journal of the international Society of nephrology*. 2013. Vol.3.
- 45.Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014.Vol.129.p.837–847.
- 46.Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001.Vol.104(24).p.2886-2891.
- 47.Colilla S., Crow A., Petkun.W., et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population.*Am. J. Cardiol*. 2013.Vol.112.p.1142–1147.
- 48.Conen D., Chae C.U., Glynn R.J., et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011.Vol.305(20).p.2080-2087.
- 49.Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P., et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up

- Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004. Vol.109.p. 1509-1513.
- 50.Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A., et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013 Jan 24. [Epub ahead of print].
 - 51.Currie C.J., Jones M., Goodfellow J., et al. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with nonvalvar atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart*.2006.Vol. 92.p. 196–200.
 - 52.de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis *J. Am.Coll.Cardiol.* 2010.Vol. 23.p.725-731.
 - 53.Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998.Vol.32(3).p.695-703.
 - 54.Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L., et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation. *J. Gen. Intern. Med.*2010.Vol.25(8).p.853–858.
 - 55.Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A.,et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart. J.* 2006.Vol.152.p. 86–92.
 - 56.ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology.

- Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.
57. Goyal A., Norton C.R., Thomas T.N., et al. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ. Heart. Fail.* 2010. Vol. 3(6). p. 698–705.
 58. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2010. Vol. 31. p. 2369–2429.
 59. Gürdoğan M, Ari H, Tenekecioğlu E et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence in Hyperthyroid and Euthyroid Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2016. Vol. 106(2). p. 84–91.
 60. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007. Vol. 146. P. 857–867.
 61. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart. J.* 2006. Vol. 27. p. 949–953.
 62. Hemels M.E., Wiesfeld A.C., Van Veldhuisen D.J., et al. Outcome of pharmacological rhythm control for new-onset persistent atrial fibrillation in patients with systolic heart failure: a comparison with patients with normal left ventricular function. *Europace.* 2007. Vol. 9(4). p. 239–245.
 63. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 22. P. 6–13.
 64. Horio T., Iwashima Y., Kamide K., et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. p. 1738–1744.

- 65.Humphries K.H., Kerr C.R., Connolly S.J., et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*.2001.Vol.103(19).p.2365-2370.
- 66.Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycaemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001. Vol. 103. P.2668-2673.
- 67.Irwin D. E., Johnson M., Hogan S., et al. Risk of mortality and cardiovascular outcomes among patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Br.J.Cardiol*.2014.Vol.21.
- 68.Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011.Vol. 123(15).p.1587-1593.
- 69.January CT, Wann ST, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. *JACC*. 2014. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021
70. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. Vol 3. P. 1–150.
- 71.Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005. Vol.149.p.489–496.
- 72.Kim E.-J., Yin X., Fontes J.D., et al. Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study). *Am .Heart. J*. 2016. Vol.177.p.138-144.
- 73.Kim M.H., Klingman D., Lin J., Battleman D.S. Patterns and predictors of discontinuation of rhythm-control drug therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Pharmacotherapy*.2009. Vol.29(12).p.1417-1426.

74. Kinugasa Y, Yamamoto K. Subclinical hypothyroidism as a new therapeutic target for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014. Vol.78(6).p.1333-1334.
75. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart. J.* 2016. Vol.37 (38).p. 2893-2962.
76. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a Consensus Conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007. Vol. 9. P. 1006-1023.
77. Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, et al. Comparison of CHADS₂, R₂CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014. Vol.7(2).p.281-287.
78. Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A., et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int.J.Cardiol.* 2016. Vol. 203.p.660-666.
79. Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R., et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators . *Arch. Intern. Med*. 1996. Vol. 156. P. 2221-2224.
80. Lancellotti P., Moura L., Pierard L. et al . European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) *Eur J Echocardiogr*. 2010. Vol.11(4).p. 307-332.

81. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2006.Vol. 7(2).p. 79-108.
- 82.Lang R. PhD, FESC, Badano Luigi P., MD, PhD, FESC, Mor-Avi Victor et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015. Vol. 28. p.1440–1457.
- 83.Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 604-612.
- 84.Levy S, Maarek M, Coumel P. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The ALFA Study. *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 3028-3035
- 85.Lévy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol-* 1998.Vol.9.p.78-82.
86. Li CY, Lin CP, Lin YS et al. Newly diagnosed atrial fibrillation is an independent factor for future major adverse cardiovascular events. *PLoS One.*- 2015.-Vol.10(4)
- 87.Lin H.-J., Wolf P. A., Benjamin E.J., et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Acute Stroke. The Framingham Study. *Stroke.*1995.Vol.26.p.1527-1530.
- 88.Lloyd-Jones D.M. ,Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.*2004.Vol.110.p.1042–1046.

- 89.Maggioni A.P., Fabbri G., Lucci D., et al. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: Ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur. Heart. J.* 2009.Vol.30.p. 2327–2336.
- 90.Malya R.R., Ganti L. Is rhythm control better than rate control for new-onset atrial fibrillation in the emergency department?*Ann.Emerg.Med.*2015. Vol.65(5).p.540-542.
- 91.McCullough P.A. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int. J. Nephrol.* 2011. doi:10.4061/2011/762590.
- 92.Moss T.J., Calland J.F., Enfield K.B., et al. New-Onset Atrial Fibrillation in the Critically Ill. *Crit. Care .Med.* 2017.Vol.45(5).p.790-797.
- 93.Mountantonakis S.E., Grau-Sepulveda M.V., Bhatt D.L., et al. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ.Heart.Fail.*2012.Vol.5(2).p.191-201.
- 94.Mourtzinis G., Schiöler L., Kahan T., et al. Antihypertensive control and new-onset atrial fibrillation: Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *Eur.J.Prev.Cardiol.*2017. Vol.24(11).p.1206-1211.
- 95.Murin Jan , Naditch-Brûlé Lisa , Brette Sandrine . Clinical Characteristics, Management, and Control of Permanent vs. Nonpermanent Atrial Fibrillation: Insights from the RealiseAF Survey. *PLoS One.* 2014. Vol.9(1).
- 96.Nassoiy S.P., Blackwell R.H., Kothari A.N., et al. New onset postoperative atrial fibrillation predicts long-term cardiovascular events after gastrectomy. *Am.J.Surg.* 2016.Vol.211(3).p.559-564.
- 97.Nyrnes A., Njølstad I., Mathiesen E.B., et al. Inflammatory biomarkers as risk factors for future atrial fibrillation. An eleven-year follow-up of 6315 men and women: the Tromsø study.*Gend.Med.*2012.Vol.9(6).p.536-547.

- 98.Ogunsua A.A., Shaikh A.Y., Ahmed M., McManus D.D. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2015.Vol.11(4).-p.228-234.
- 99.Page R.L. Newly diagnosed atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 2408–2416.
100. Pena J.M., MacFadyen J., Glynn R.J., Ridker P.M.. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: An exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur. Heart. J.* 2012.Vol. 33.p. 531–537.
101. Peter R., Cox A., Evans M. Management of diabetes in cardiovascular patients: Diabetic heart disease. *Heart.* 2008. Vol. 94. P.369-375.
102. Piepoli Massimo F. , Hoes Arno W. , Agewall Stefan et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Europ. Heart. J.*2016.Vol. 37.p. 2315–2381.
103. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2129–2220.
104. Potpara T.S., Marinkovic J.M., Polovina M.M., et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int. J. Cardiol.* 2012.Vol.161.p.39–44.
105. Potpara T.S., Stankovic G.R., Beleslin B.D.,et al. A 12-Year Follow-up Study of Patients With Newly Diagnosed Lone Atrial Fibrillation:Implications of Arrhythmia Progression on Prognosis: The Belgrade Atrial Fibrillation

- Study. *Chest*. 2012.Vol.141(2).p.339-347.
106. Rahman F., Yin X., Larson M., et al. Trajectories of Risk Factors and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2016.Vol.68(3).p.597-605.
 107. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, et al. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J*. 2006. Dec.P.1097-1103.
 108. Rienstra M, Lubitz SA., Mahida S et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: State-of-the-Art and future research opportunities. *Circulation*. 2012. Vol.125.P. 2933–2943.
 109. Ronco C., Chionh C.Y., Haapio M. et al. The cardiorenal syndrome. *Blood Purification*. 2009. Vol. 27. P. 114–126.
 110. Salam A.M., Gersh B.J., Al. Binali H.A., et al. The prognostic implications of lack of palpitations in patients hospitalised with atrial fibrillation: observations from a 20-year registry. *International Journal of Clinical Practice*.2014.Vol. 68. P. 122–129.
 111. Sata N., Hamada N., Horinouchi T., et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 2004.Vol.45(3).p.441-445.
 112. Schnabel R.B., Wilde S., Wild P.S.,et al. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*. 2012. Vol.109(16).p.293-299.
 113. Schnabel Renate B., MD, Yin Xiaoyan, PhD, Gona Philimon, PhD., et al. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet*. 2015. Vol. 386. p. 154–162.

114. Schnabel Renate B., Wilde Sandra, Wild S. Philipp. et al. Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General. *Dtsch Arztebl Int.* 2012. Vol. 109.p. 293–299.
115. Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M.J., et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55(21). p. 2299-2307.
116. Schulze P.C., Biolo A., Gopal D. et al. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure. *J. Card. Fail.* 2011. Vol. 17. P. 1004–1011.
117. Schulze P.C., Biolo A., Gopal D., et al. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure. *J. Card. Fail.* 2011. Vol. 17. P. 1004–1011.
118. Senoo K., Suzuki S., Sagara K., et al. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J.* 2012. Vol. 76(4). p. 1020-1023.
119. Siontis K.C., Gersh B.J., Killian J.M., et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm.* 2016. Vol. 13(7) p. 1418-1424.
120. Smit M.D., Moes M.L., Maass A.H., et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur. J. Heart. Fail.* 2012. Vol. 14(9). p. 1030-1040.
121. Smith J. G., Newton-Cheh Ch., Almgren P., et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56(21). p. 1712–1719.

122. Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V., Arnar D.O. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011.Vol. 13.p. 1110–1117.
123. Steg P.G., Alam S., Chiang C.-E., et al., on behalf of the RealiseAF Investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2012. Vol. 98. P. 195–201.
124. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year followup of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med*. 2002.Vol. 113.p.359 – 364.
125. Sun G., Ma M., Ye N., et al. Diabetes mellitus is an independent risk factor for atrial fibrillation in a general Chinese population Journal Of Diabetes Investigation. *J. Diabetes Investig*. 2016.Vol.7(5).p.791-796.
126. Swedberg Karl, Olsson Lars G. , Charlesworth Andrew et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *European Heart Journal*.2005. Vol.26.P. 1303–1308.
127. Thacker E.L., McKnight B., Psaty B.M., et al. Association of body mass index, diabetes, hypertension, and blood pressure levels with risk of permanent atrial fibrillation. *J. Gen. Intern. Med*. 2013. Vol.28(2).p.247-253.
128. Wachtell K., Lehto M., Gerdts E., et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005.Vol.45.p. 712–719.
129. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 2920–2925.

130. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003.Vol. 107.p.2920–2925.
131. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O., et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2005.Vol.20(2).p.45–49.
132. Wen Cheng Liu, Wen Yu Lin, Chin Sheng Lin et al. Prognostic impact of restored sinus rhythm in patients with sepsis and new-onset atrial fibrillation. *Crit. Care*. 2016. Vol.20(1).p.373.
133. Wi J., Shin D.H., Kim J.S., et al. Transient New-Onset Atrial Fibrillation Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2016.Vol.80(7).p.1615-1623.
134. Wolf P.A, Kannel W.B., McGee D.L., Meeks S.L., et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham Study. *Stroke*.1983.Vol.14.p. 664-667.
135. Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T., et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014.Vol.63.p.1715–1723.
136. Yamauchi T., Sakata Y., Miura M.,et al. Prognostic Impact of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J*. 2016.Vol.80(1). p.157-167.
137. Yo C.H., Lee S.H., Chang S.S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014.Vol.4(2).
138. Zalizna I., O. Zharinov. First diagnosed non-valvular atrial fibrillation: predictors of major adverse cardiac and cerebrovascular events at 6 months follow-up.*The Ukrainian Journal of Cardiology*. 2016.

№.1.Р.153. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, з діійснила підготовку тез до друку).*

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Жарінов О.Й. , Залізна Ю.І., Міхалєв К.О. Серцева недостатність і клінічні характеристики вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2013. №3. С. 55-62. *(Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено обстеження хворих, висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О. Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015. №1. С. 46-52. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку).*
3. Жарінов О.Й., Залізна Ю. І., Міхалєв К. О. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. *Серце і судини*. 2014. №4. С.33-39. *(Автор особисто обстежила всіх хворих, проводила аналіз наукової літератури з проблеми, підготувала статтю до друку, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).*
4. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із уперше діагностовано фібриляцією передсердь при спостереженні протягом 6-місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №3. С. 40-50. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку статті до друку, висновки сформульовані спільно з керівником).*

5. Залізна Ю.І. , Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь при 6-місячному спостереженні. Український кардіологічний журнал. 2017. №6. С. 68-77. *(Автор особисто обстежила хворих, провела аналіз літературних джерел, написала текст статті, висновки сформульовані спільно з керівником).*
6. Залізна Ю.І. , Жарінов О.Й. Уперше діагностована фібриляція передсердь: перебіг, прогноз і ведення хворих. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.83-91. *(Здобувач особисто виконав пошук та аналіз літературних джерел, здійснив підготовку статті до друку).*
7. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Куць В.О. Симптоми, структурно-функціональний стан міокарда і супутні хвороби у пацієнтів із вперше виявленою фібриляцією передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток 4. С.129. *(Здобувач особисто виконав відбір та обстеження хворих, здійснив написання тез).*
8. Залізна Ю.І., Міхалєв К.О., Жарінов О.Й. Клініко-функціональні характеристики та перебіг вперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*. 2015.Додаток 1. С.148. *(Здобувачем проведений збір та опрацювання матеріалу, виконана статистична обробка даних та їх аналіз, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлений текст тез до друку).*
9. Жарінов О.Й. , Залізна Ю.І.. Клінічний перебіг уперше виявленої фібриляції передсердь при 6-місячному проспективному спостереженні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. - С.169. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх*

обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, висновки сформульовано разом з керівником, підготовлено текст тез до друку).

10. Zalizna I., Zharinov O. First diagnosed non-valvular atrial fibrillation: predictors of major adverse cardiac and cerebrovascular events at 6 months follow-up. The Ukrainian Journal of Cardiology. 2017. №1. P.153. *(Здобувач особисто виконала відбір та обстеження хворих, здійснила підготовку тез до друку).*

Додаток Б

Відомості про апробацію

Основні положення роботи викладені у доповідях і статтях, опубліковані у матеріалах конференцій. Результати дисертаційної роботи представлені на наступних науково-практичних форумах: XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2014 р.), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2015 р.), XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.), XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 26-29 вересня 2017 р.), 9-й науково-практичній конференції «Дні аритмології в Києві» (Київ, 16-17 листопада 2017 року).

За матеріалами дослідження отримано деклараційний патент України на корисну модель № 123207.МПК (2006.01) А61 В 5/02 «Спосіб прогнозування (профілактики) виникнення рецидиву у пацієнтів з першим зворотним епізодом ФП при 6-місячному спостереженні». / Ю. І. Залізна, О.Й.Жарінов, К.О.Міхалєв; патентовласник НМАПО ім. П.Л.Шупика – заявка № u2017 11305.

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні співробітників кафедр функціональної діагностики, кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій, анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України за участю співробітників ДУ «Інститут серця МОЗ України» та КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер» (протокол № 20 від 20 листопада 2017 року).

Додаток В

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КЗКОР
«КОКД»
О.Г. Дубчак
2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Прогнозування виникнення ускладнень протягом 6 місяців у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна.
Залізна Ю.І., Жарінов О. Й.

3. Джерело інформації. Стаття: Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні. Ю.І. Залізна, К.О. Міхалев, О.Й. Жарінов// УКЖ.-2017.-№3.-ст.40-50.

4. Установа, в якій здійснено впровадження: КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер»

5. Термін впровадження: 2017 р.

6. Переваги впровадження пропозиції: чітке викладання матеріалу щодо можливості прогнозування виникнення ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.

7. Ефективність впровадження: розширення знань про перебіг вперше діагностованої фібриляції передсердь, значення оцінки наявності та вираженості СН, трансторакальної ехокардіографії для визначення ступеня мітральної регургітації. Аналіз клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ускладнень та використання лікарями методики визначення предикторів при обстеженні пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.

8. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь в план обстеження пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.

Відповідальний за впровадження
завідувач стаціонарним відділенням
КЗКОР «КОКД»

« 10 » листопада 2017 р.



Бешляга І.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

НМАПО імені П. Л. Шупика

д.мед.н., професор

Н. О. Савичук

« 12 » 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:
Прогнозування виникнення ускладнень протягом 6 місяців у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна.
Залізна Ю.І., Жарінов О. Й.
3. Джерело інформації. Стаття: Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні. Ю.І. Залізна, К.О. Міхалєв, О.Й. Жарінов// УКЖ.-2017.-№3.-ст.40-50.
3. Установа, в якій здійснено впровадження: кафедра функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України.
4. Термін впровадження: 2017 р.
5. Переваги впровадження пропозиції: чітке викладання матеріалу щодо можливості прогнозування виникнення ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.
6. Ефективність впровадження: розширення знань про перебіг вперше діагностованої фібриляції передсердь, значення оцінки наявності та вираженості СН, трансторакальної ехокардіографії для визначення ступеня мітральної регургітації. Аналіз клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ускладнень та відпрацювання лікарями-курсантами методики визначення предикторів при обстеженні пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.
7. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь в програму циклів ПАЦ, СП, ТУ з функціональної діагностики.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедрою функціональної діагностики
НМАПО ім. П.Л. Шупика
д.мед.н., професор

« 16 » 11 2017 р.

Жарінов О.Й.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар ДУ «Інститут
 серця МОЗ України» Б.М. Тодуров
 «_____» _____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Прогнозування виникнення ускладнень протягом 6 місяців у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НМАПО імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна.
 Залізна Ю.І., Жарінов О. Й.

3. Джерело інформації. Стаття: Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні. Ю.І. Залізна, К.О. Міхалев, О.Й. Жарінов// УКЖ.-2017.-№3.-ст.40-50.

4. Установа, в якій здійснено впровадження: ДУ «Інститут серця МОЗ України».

5. Термін впровадження: 2017 р.

6. Переваги впровадження пропозиції: чітке викладання матеріалу щодо можливості прогнозування виникнення ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь для подальшого розвитку фахових знань та навичок з цієї проблеми.

7. Ефективність впровадження: розширення знань про перебіг вперше діагностованої фібриляції передсердь, значення оцінки наявності та вираженості СН, трансторакальної ехокардіографії для визначення ступеня мітральної регургітації. Аналіз клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ускладнень та використання лікарями методики визначення предикторів при обстеженні пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.

8. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення клінічних та ехокардіографічних предикторів розвитку ускладнень у пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь в план обстеження пацієнтів з вперше діагностованою фібриляцією передсердь.

Відповідальна за впровадження
 завідувач відділу діагностики патології
 серця та магістральних судин ДУ
 «Інститут серця МОЗ України»

« 17 » листопада 2017 р.


 Спанчинцева О.А