

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОНЧАРУК ЮЛІЯ ВІТАЛІЇВНА

УДК: 616.12-008.313.2/3-06:[616.12-008.331.1+616.379-008.64]-07/-084

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ НА
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ:
ПЕРЕБІГ, ФАКТОРИ ОБТЯЖЕННЯ, ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ.

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Гончарук Ю.В.

Науковий керівник: Гребеник Мар'ян Васильович, заслужений лікар
України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Гончарук Ю.В. Прогнозування фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу: перебіг, фактори обтяження, шляхи попередження. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної кардіології – запобіганню розвитку першого пароксизму фібриляції передсердь (ФП), почастішання її рецидивів чи трансформації у хронічну форму на підставі вивчення провокуючих факторів у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Також проведено скринінг ФП в умовах даної коморбідності. З'ясовано, які саме лабораторно-інструментальні показники мають найбільший вплив на погіршення прогнозу ФП.

На основі отриманих результатів шляхом одно- і багатофакторного регресійного та ROC-аналізу обрано провідні параметри, що прогнозують виникнення пароксизму ФП чи погіршують її перебіг. Згідно з отриманими даними розроблено алгоритм прогнозування ФП у хворих з супутніми артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу та запропоновано рекомендації щодо менеджменту таких пацієнтів.

Діагноз ФП встановлювався на підставі документально зареєстрованих її епізодів за даними електрокардіографії (ЕКГ) або добового моніторингу за Холтером (ХМ ЕКГ) із врахуванням рекомендацій EHRA, 2018. Форма ФП

визначалась згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування ФП (2020). Діагноз АГ встановлювався відповідно до рекомендацій ESC/ESH, 2018. Визначення наявності та типу ЦД проводилось за рекомендаціями Європейської асоціації по вивченню діабету (2021).

Проведено аналіз даних 218 пацієнтів. Серед них 181 – з діагнозом ФП з коморбідністю та 37 з синусовим ритмом, АГ та ЦД (контрольна група). Для реалізації мети усі пацієнти були поділені на підгрупи залежно від коморбідності. Серед них майже 2/3 склали особи чоловічої статі. При цьому середній вік чоловіків з ФП був ($58,6 \pm 0,8$) років, тоді як жінок – ($62,1 \pm 0,9$) років.

Вивчали вікові, гендерні впливи на клінічний перебіг ФП, а також наявність супутньої патології та факторів ризику. Проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження даних пацієнтів. За даними ехокардіоскопії (ЕхоКС) оцінювали типи ремоделювання міокарда, а магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця – наявність вогнищ фіброзу міокарда, не пов'язаних з будь-якими запальними процесами в ньому.

Тривалість аритмічного анамнезу у хворих з ФП в середньому становила 4,5 роки, при цьому розподіл за формою ФП характеризувався переважанням персистентної форми – 46,4 %, а пароксизмальна і постійна форми спостерігались у 34,3 % і 19,3 % відповідно. Кількість епізодів у хворих з персистентною формою ФП в середньому становила 5,3 випадки на рік.

Серед пацієнтів з ФП супутня АГ спостерігалася у 90,6 % випадків, а поєднання АГ та ЦД було діагностовано у 30,4 %. У 8,9 % пацієнтів з ФП цієї патології не виявлено. Поєднання коморбідності у вигляді АГ та ЦД найчастіше спостерігалось при постійній формі ФП (52,8 %).

Серед осіб з первинною АГ, її анамнез в середньому становив 12,3 роки, а анамнез ЦД в середньому 5,0 років. Чверть пацієнтів, що увійшли в дослідження були курцями.

Провідними симптомами у хворих на ФП були серцебиття, перебої в роботі серця та задишка. Симптоми значно частіше відчували пацієнти при пароксизмальній та персистуючій формі ФП (94,5 %), ніж хворі з постійною формою ФП (67,7 %), $p=0,003$. У 19,8 % хворих з АГ та ЦД симптомів аритмії не було, проте, за допомогою ЕКГ та ХМ ЕКГ була виявлена прихована ФП. Встановлено, що за наявності ЦД хворі рідше відчували серцебиття та перебої в роботі серця, порівняно з пацієнтами без ЦД, відповідно 52,5 % проти 73,6 %, $p=0,004$.

Виявлено, що у хворих, які відрізнялись надлишковою масою тіла, ФП виявляли на 2,5 роки раніше. А за наявності ЦД, ФП виникала в осіб, які були на 3 роки молодші в порівнянні з контрольною групою ($p=0,007$).

В групі ФП без коморбідності провідним фактором ризику виникнення пароксизму ФП виявилось вживання алкоголю (за анкетною CAGE), і ці пацієнти мали набагато вищі показники білірубіну, АсаТ, АлаТ та значну дилатацію камер серця в порівнянні з іншими групами ($p < 0,05$).

Рівень компенсації ЦД серед наших пацієнтів виявився кращим у хворих з ФП, порівняно з хворими на ЦД без порушень ритму серця за рахунок кращого комплаєнсу цих пацієнтів, проте, закономірно, погіршувався при переході ФП у постійну форму.

Масометричні показники лівого шлуночка (ЛШ) за даними ЕхоКС виявили різницю залежно від порушень ритму серця. У нашому дослідженні наявність ФП діагностували у 82,1 % хворих з індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) більше 125 г/м^2 , тоді як в осіб з ІММ ЛШ менше 125 г/м^2 – лише в 5,3 % ($p=0,04$). Виявлено, що збільшення ІММ ЛШ понад 124 г/м^2 значно підвищує ризик виникнення ФП у коморбідних хворих.

Кількісні особливості масометричних показників міокарда та характер ремоделювання ЛШ дозволяє розділити пацієнтів з ФП та супутньою АГ за характером гіпертрофії міокарда на хворих з гіпертензивним серцем та гіпертензивною кардіоміопатією, як якісно іншим типом функціональної відповіді патоморфозу міокарда. Що узгоджується з фундаментальними дослідженнями академіка Дзяка Г.В. та інших авторів щодо виділення такої форми ураження міокарда як гіпертонічна хвороба серця. Критеріями встановлення гіпертензивної кардіоміопатії у наших пацієнтів виявились: ІММ ЛШ більше 130 г/м^2 для чоловіків, більше 121 г/м^2 для жінок, відносна товщина стінок (ВТС) понад $0,42 \text{ см}$ та ліве передсердя (ЛП) більше $4,0 \text{ см}$.

В одній і тій же віковій категорії при наявній гіпертензивної кардіоміопатії анамнез АГ в середньому становив $14,3$ роки, тоді як в осіб з гіпертензивним серцем – $7,92$ роки, $p=0,01$. За даними ROC-аналізу, розвиток гіпертензивної кардіоміопатії в наших хворих константували в середньому при тривалості АГ понад 9 років.

ВТС є одним з основних показників гіпертрофії стінок ЛШ та розвитку гіпертензивної кардіоміопатії. Виявлено, що збільшення останньої асоціюється зі збільшенням віку, частоти серцевих скорочень, рівнем систолічного артеріального тиску (АТ), наявністю АГ. Розвиток гіпертензивної кардіоміопатії у наших пацієнтів достовірно залежав не тільки від тривалості АГ, а й від вищих показників АТ та рівнів його добових коливань, тривалості ЦД, наявності ожиріння, рівнів глікованого Нb та морфо-функціональних показників ЕхоКС ($p < 0,05$).

У більшості пацієнтів з коморбідними АГ і ЦД діагностували гіпертрофічний тип ремоделювання ЛШ ($p=0,007$). Проте встановлено, що на розвиток ексцентричної гіпертрофії мала вплив лише ФП, адже даний тип ремоделювання зустрічався лише при наявній аритмії ($p < 0,05$). А

дилатаційний тип найчастіше спостерігався в групі ФП без коморбідності ($p < 0,05$) і, переважно, був пов'язаний із зловживанням алкоголю.

У групі хворих з ФП, які були скеровані на МРТ-обстеження серця з гадолінієм виявили вогнища фіброзу ЛШ, не пов'язані з запальними змінами міокарда. Виявилось, що у хворих з фіброзно зміненими сегментами міокарда була гіпертрофія стінок серця, нижча фракція викиду (ФВ), розширене ЛП, збільшені кінцево-систоличний розмір (КСР) та кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, підвищений ІММ ЛШ. ($p=0,0001$) Причому, чим більше сегментів було задіяно, тим гіршими виявлялись ці показники.

Також доведено, що при збільшенні міжшлуночкової перетинки (МШП) до 1,28 см фіброз було виявлено у всіх наших пацієнтів ($p=0,05$). За характером ураження ЛП і стінок ЛШ на МРТ серця удалось з'ясувати, що фіброзування ЛП передуює розвитку фіброзу ЛШ.

Безпосередні провокуючі чинники пароксизму ФП у наших пацієнтів вдалось простежити у 22,1 % випадків. Нами виявлено, що ініціація пароксизмів ФП достовірно пов'язана з стресами, гіпертензивними кризами, вживанням алкоголю та з ремоделюванням міокарда, особливо за типом концентричної гіпертрофії. Встановлено, що розвиток пароксизму ФП чітко залежав від віку більше 57,5 років (чутливість 64 %, специфічність 58 %, $p=0,041$), індексу Кетле понад 28,5 кг/м² ($p=0,044$), рівня систолічного АТ вище 147 мм рт.ст. (чутливість 57 %, специфічність 52 %, $p=0,042$), кількості добових суправентрикулярних екстрасистол (ЕС) зареєстрованих під час проведення ХМ ЕКГ понад 1,99 % ($p=0,0001$), ліпопротеїдів низької щільності більше 3 ммоль/л (чутливість 58 %, специфічність 53 %, $p=0,046$) та збільшення ВТС понад 0,46 см (чутливість 58 %, специфічність 55 %, $p=0,043$).

Встановлено, що рецидиви ФП у коморбідних хворих найчастіше були пов'язані з підвищенням індексу Кетле вище 31,4 кг/м², тривалістю АГ

більше 14,5 років, збільшенням рівня глікованого Нв понад 6,65 ммоль/л та зниженням ФВ менше 51,4 % ($p < 0,05$).

Кількість надшлуночкових ЕС за добу суттєво різнилися в групах хворих з рідкими (1 в рік) та частими (≥ 3 рік) нападами ФП. В першій групі відсоток добових ЕС в середньому становив 0,38 % від загальної кількості скорочень, тоді як в другій групі – 2,58 %, $p=0,041$. Також доведено, що у групах пацієнтів з рідкими (менше або 1 за рік) і частими (більше 3 за рік) епізодами ФП суттєво відрізнялися рівні систолічного та діастолічного АТ, максимальна добова варіабельність систолічного АТ, рівень глікемії натще, глікованого Нв, масометричні і функціональні показники ЕхоКС. Отже, почастішання рецидивів ФП було чітко пов'язано зі всіма вищенаведеними показниками.

Ризик же хронізації ФП зростає при збільшенні відсотка надшлуночкових ЕС до 5,46 %, а також при збільшенні ЛП понад 4,43 см, правого шлуночка (ПШ) більше 2,59 см та при зниженні ФВ нижче 30 % ($p < 0,05$).

Отже, маючи деякі клініко-функціональні показники пацієнтів з коморбідністю у вигляді АГ та ЦД, ми можемо прогнозувати виникнення першого пароксизму ФП, почастішання рецидивів ФП або її трансформацію у постійну форму. Опираючись на всі ці показники нами розроблений алгоритм менеджменту пацієнта з АГ та ЦД 2 типу для своєчасного виявлення, попередження, запобігання рецидивування та переходу у постійну форму ФП.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані щодо достовірного впливу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу на розвиток та персистенцію ФП.

Проведено скринінг ФП у хворих з АГ і ЦД та виявлено клінічно значиму частку прихованої безсимптомної аритмії при даній коморбідності. Показано, що у пацієнтів з ЦД нерідко виникає діабетична кардіальна

нейропатія на тлі якої досить часто розвивається асимптомна аритмія, що вимагає перегляду клінічних настанов та оптимізації стандарту діагностики ФП у коморбідних пацієнтів.

Доведено, що ФП на тлі АГ та ЦД частіше зустрічається у чоловіків, причому в молодшому віці, ніж у жінок.

Встановлено, через які саме причинні фактори реалізується вплив коморбідності на розвиток першого та наступних епізодів ФП, а також переходу ФП у перманентну форму.

Показано, що у окремої когорти пацієнтів з АГ розвивається ГК та фіброз міокарда, які значно збільшують частоту ФП.

Визначено показники, які вказують на розвиток ГК. На підставі вивчення причинних факторів ініціації ФП, провокації рецидивів, їх почастішання та трансформації у постійну форму розроблено алгоритм менеджменту коморбідних пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати є підставою для ранньої діагностики та попередження розвитку фібриляції передсердь на тлі артеріальної гіпертензії і цукрового діабету, а також на попередження рецидивування та розвитку постійної форми ФП. Отримані результати дозволять оптимізувати алгоритм менеджменту коморбідного пацієнта та запобігти розвитку чи прогресуванню даної аритмії. Запропоновано рекомендації щодо запобігання розвитку ФП, а також почастішання її пароксизмів в осіб з коморбідністю.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику спеціалізованого кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», що підтверджено відповідними актами впроваджень. Результатом впровадження є алгоритм скринінгу ФП в коморбідних хворих а також підвищення ефективності прогнозування виникнення ФП та прогноз тяжкості її перебігу.

Ключові слова: фібриляція передсердь, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, коморбідність, екстрасистолія, артеріальний тиск, глікемія, ремоделювання, фіброз.

SUMMARY

Honcharuk Yu.V. Prediction of atrial fibrillation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: course, burdensome factors, ways of prevention. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on a specialty 222 «Medicine» (22 «Health care») – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2022.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to solving the current problem of modern cardiology – preventing the development of the first paroxysm of atrial fibrillation (AF), the frequency of its recurrence or transformation into a chronic form based on the study of provoking factors in patients with hypertension and diabetes mellitus (DM) type 2. AF screening was also performed in the conditions of this comorbidity. It was found out which laboratory-instrumental indicators have the greatest impact on worsening the prognosis of AF.

On the basis of the obtained results, the leading parameters that predict the occurrence of an AF paroxysm or worsen its course were selected by means of univariate and multivariate regression and ROC analysis. According to the obtained data, an algorithm for predicting AF in patients with concomitant hypertension and type 2 diabetes mellitus was developed, and recommendations for the management of such patients were proposed.

The diagnosis of AF was established on the basis of documented episodes of it according to the data of electrocardiography (ECG) or daily Holter monitoring

(HM ECG) taking into account the recommendations of EHRA, 2018. The form of AF was determined according to the recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of AF (2020). The diagnosis of hypertension was established according to the recommendations of ESC/ESH, 2018. The presence and type of DM were determined according to the recommendations of the European Association for the Study of Diabetes (2021).

Data analysis of 218 patients was carried out. Among them, 181 were diagnosed with AF with comorbidity and 37 with sinus rhythm, hypertension and diabetes (control group). To achieve the goal, all patients were divided into subgroups depending on comorbidity. Among them, almost 2/3 were men. At the same time, the average age of men with AF was (58.6 ± 0.8) years, while that of women was (62.1 ± 0.9) years.

We studied age, gender influences on the clinical course of AF, as well as the presence of concomitant pathology and risk factors. Clinical, laboratory and instrumental examination of these patients was carried out. According to echocardiography, the types of myocardial remodeling were evaluated, and magnetic resonance imaging (MRI) of the heart – the presence of myocardial fibrosis foci not associated with any inflammatory processes in it.

The duration of arrhythmic anamnesis in patients with AF was 4.5 years on average, while the distribution according to the form of AF was characterized by the predominance of persistent form – 46.4 %, and paroxysmal and permanent forms were observed in 34.3 % and 19.3 %, respectively. The number of episodes in patients with a persistent form of AF averaged 5.3 cases per year.

Among patients with AF, concomitant hypertension was observed in 90.6 % of cases, and the combination of hypertension and diabetes was diagnosed in 30.4 %. This pathology was not detected in 8.9 % of patients with AF. The combination of comorbidity in the form of hypertension and diabetes mellitus was most often observed in permanent AF (52.8 %).

Among people with primary hypertension, its anamnesis was 12.3 years on average, and diabetes anamnesis was 5.0 years on average. A quarter of the patients included in the study were smokers.

The leading symptoms in AF patients were palpitations and dyspnoea. Patients with paroxysmal and persistent AF (94.5 %) experienced symptoms much more often than patients with permanent AF (67.7 %), $p=0.003$. In 19.8 % of patients with hypertension and DM there were no symptoms of arrhythmia, however, with the help of ECG and HM ECG, hidden AF was detected. It was established that in the presence of DM, patients experienced palpitations and interruptions in the work of the heart less often, compared to patients without DM, 52.5 % versus 73.6 %, respectively ($p=0.004$).

It was found that AF was detected 2.5 years earlier in patients with excess body weight. And in the presence of DM, AF occurred in persons who were 3 years younger compared to the control group ($p=0.007$).

In the group of AF without comorbidity, the leading risk factor for AF paroxysm was alcohol consumption (according to the CAGE questionnaire), because such patients had much higher levels of bilirubin, AsaT, AlaT and significant heart chamber dilatation compared to other groups ($p < 0.05$).

The level of DM compensation among our patients turned out to be better in patients with AF compared to DM patients without heart rhythm disturbances due to the better compliance of these patients, however, naturally, it worsened when AF transitioned into a permanent form.

Massometric parameters of the left ventricle (LV) according to EchoCS showed a difference depending on heart rhythm disorders. In our study, the presence of AF was diagnosed in 82.1 % of patients with a left ventricular myocardial mass index (LVMI) over 125 g/m², while only 5.3 % of patients with a LVMI less than 125 g/m² ($p= 0.04$). It was found that an increase in LVMI up to 124 g/m² significantly increases the risk of AF in comorbid patients.

Quantitative features of massometric indicators of the myocardium and the nature of LV remodeling allow to divide patients with AF and concomitant hypertension according to the nature of myocardial hypertrophy into patients with hypertensive heart and hypertensive cardiomyopathy, as a qualitatively different type of functional response of myocardial pathomorphism. Which is consistent with the fundamental work of Academician G.V. Dzyak. and other authors regarding the selection of such a form of myocardial damage as "hypertensive heart disease". The criteria for establishing hypertensive cardiomyopathy in our patients turned out to be:

LVMI > 130 g/m² (men), > 121 g/m² (women), relative wall thickness (RVT) ≥ 0.42 cm and left atrium (LA) > 4.0 cm.

In the same age category, with existing hypertensive cardiomyopathy, the average history of hypertension was 14.3 years, while in people without it, it was 7.92 years, $p=0.01$. According to the ROC-analysis, the development of hypertensive cardiomyopathy in our patients was constant on average with a duration of hypertension of more than 9 years.

RVT is one of the main indicators of hypertrophy of the LV and hypertensive cardiomyopathy. It was found that an increase in the latter is associated with an increase in age, heart rate, systolic blood pressure, and the presence of hypertension. The development of high blood pressure in our patients depended not only on the duration of hypertension, but also on higher blood pressure and levels of its daily fluctuations, duration of diabetes, presence of obesity, levels of glycated Hb and morpho-functional indicators of EchoCS ($p < 0.05$).

Hypertrophic type of LV remodeling was diagnosed in most patients with comorbid hypertension and diabetes mellitus ($p=0.007$). However, it was established that the development of eccentric hypertrophy was influenced only by AF, because this type of remodeling occurred only in the presence of arrhythmia ($p < 0.05$). And the dilatation type was most often observed in the AF

group without comorbidity ($p < 0.05$) and was mainly associated with alcohol abuse.

In the group of patients with AF who were referred for an MRI examination of the heart with gadolinium, foci of LV fibrosis were found that were not associated with inflammatory changes in the myocardium. It was found that patients with fibrotic segments of the myocardium had hypertrophy of the heart walls, lower ejection fraction (EF), enlarged LV, increased end-systolic size and end-diastolic size of the LV, increased LVMI. ($p=0.0001$) Moreover, the more segments were involved, the worse these indicators turned out to be.

It was also proven that with an increase in the interventricular membrane up to 1.28 cm, fibrosis was detected in all our patients ($p=0.05$). According to the nature of lesions of the LA and the walls of the LV on cardiac MRI, it was possible to find out that fibrosis of the LA precedes the development of fibrosis of the LV.

Direct provoking factors of AF paroxysm in our patients were traced in 22.1 % of cases. We found that the initiation of AF paroxysms is reliably associated with stress, hypertensive crises, alcohol consumption, and with myocardial remodeling, especially by the type of concentric hypertrophy. It was established that the development of paroxysm of AF clearly depended on age > 57.5 years (sensitivity 64 %, specificity 58 %, $p=0.041$), Quetelet index > 28.5 kg/m² ($p=0.044$), the level of systolic blood pressure > 147 mm Hg. (sensitivity 57 %, specificity 52 %, $p=0.042$), the number of daily supraventricular extrasystoles (ES) recorded during the ECG > 1.99 % ($p=0.0001$), low-density lipoproteins > 3 mmol/l (sensitivity 58 %, specificity 53 %, $p=0.046$) and an increase in RVT > 0.46 cm (sensitivity 58 %, specificity 55 %, $p=0.043$).

It was established that AF recurrences in comorbid patients were most often associated with an increase in the Quetelet index above 31.4 kg/m², a duration of

hypertension longer than 14.5 years, an increase in the level of glycated Hb above 6.65 mmol/l, and a decrease in EF below 51.4 % ($p < 0.05$).

The number of supraventricular EC per day differed significantly in the groups of patients with rare (1 per year) and frequent (≥ 3 years) AF attacks. In the first group, the percentage of daily ES on average was 0.38 % of the total number of contractions, while in the second group it was 2.58 %, $p=0.041$. It was also proven that in the groups of patients with infrequent (≤ 1 per year) and frequent (≥ 3 per year) episodes of AF, the levels of systolic and diastolic blood pressure, the maximum daily variability of systolic blood pressure, the level of fasting blood glucose, glycated Hb, massometric and functional indicators EchoKS significantly differed. So, the frequency of AF relapses is clearly related to all the above indicators.

The risk of chronification of AF increases with an increase in the percentage of supraventricular ES up to 5.46%, as well as with an increase in the LA of more than 4.43 cm, right ventricle more than 2.59 cm, and with a decrease in EF below 30% ($p < 0.05$).

Therefore, having some clinical and functional indicators of patients with comorbidity in the form of hypertension and diabetes mellitus, we can predict the occurrence of the first paroxysm of AF, the frequency of recurrences of AF or its transformation into a permanent form. Based on all these indicators, we have developed a management algorithm for a patient with hypertension and type 2 diabetes for timely detection, prevention, prevention of recurrence and transition to a permanent form of AF.

Scientific novelty of the obtained results. Added scientific data on the reliable influence of hypertension and type 2 diabetes on the development and persistence of AF.

AF screening was performed in patients with hypertension and diabetes mellitus and a clinically significant proportion of hidden asymptomatic arrhythmias with this comorbidity was revealed. It is shown that diabetic cardiac

neuropathy often occurs in patients with DM, against the background of which asymptomatic arrhythmia often develops, which requires revision of clinical guidelines and optimization of the standard of diagnosis of AF in comorbid patients.

It has been proven that AF on the background of hypertension and diabetes mellitus occurs more often in men, and at a younger age, than in women.

It was revealed through which causal factors the effect of comorbidity on the development of the first and subsequent episodes of AF, as well as the transition of AF into a permanent form, is realized.

It has been shown that a separate cohort of patients with hypertension develops hypertension and myocardial fibrosis, which significantly increase the frequency of AF.

Indicators that indicate the development of HC have been determined. An algorithm for the management of comorbid patients was developed based on the study of the causal factors of initiation of AF, provocation of relapses, their frequency and transformation into a permanent form.

Practical significance of the obtained results. The obtained results are the basis for early diagnosis and prevention of the development of atrial fibrillation against the background of hypertension and diabetes mellitus, as well as for the prevention of recurrence and development of a permanent form of AF. The obtained results will allow to optimize the management algorithm of the comorbid patient and prevent the development or progression of this arrhythmia. Recommendations are offered to prevent the development of AF, as well as the frequency of its paroxysms in persons with comorbidities.

The results of the dissertation research were implemented in the medical practice of the specialized cardiology department of the Ternopil Municipal City Hospital №2, which was confirmed by the relevant acts of implementation. The result of implementation is the AF screening algorithm in comorbid patients, as

well as increasing the effectiveness of predicting the occurrence of AF and forecasting the severity of its course.

Key words: atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, comorbidity, extrasystole, blood pressure, glycemia, remodeling, fibrosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

1. Honcharuk YV, Hrebenuk MV. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників і тригерів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;4:26-31.

2. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Клінічний портрет пацієнтів із фібриляцією передсердь: дані власних спостережень у когорті хворих із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;2:49-53.

3. Гребеник МВ, Гончарук Ю.В. Фактори обтяження перебігу фібриляції передсердь при коморбідних артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2 типу. Запорізький медичний журнал. 2022;24(3):273-8.

4. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Особливості ремоделювання міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і супутніми артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1:75-80.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Гончарук ЮВ. Вікові та гендерні особливості фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет в гострий період інфаркту міокарда. В: Матеріали ХХІІІ міжнародного медичного

конгресу молодих вчених; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2019. с. 10.

6. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ, Шостак СЄ, Зелененька ЛІ, Рудько ОР. Роль артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в розвитку фібриляції передсердь в гострий період інфаркту міокарда. В: Матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2019 Черв 13; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2019. с. 10-11.

7. Гончарук ЮВ. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. В: Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021. с. 10-11.

8. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ, Зелененька ЛІ, Лазарчук ТБ, Криськів ОІ. Клініко-функціональні особливості фібриляції передсердь у когорті хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції, Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021, Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2021. с. 16-17.

9. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ, Зелененька ЛІ. Фібриляція передсердь у хворих з коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2021; 28 (Додаток 1):58-9.

10. Гребеник МВ, Зелененька ЛІ, Бадюк НВ, Гончарук ЮВ, Маслій СМ. Аналіз поширеності фібриляції передсердь у хворих з коморбідною патологією – артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу на тлі гострого інфаркту міокарда та без нього. Аритмологія. 2021;2(38):42-3.

11. Гончарук ЮВ. Особливості перебігу фібриляції передсердь в умовах гіпертонічної хвороби серця. В: Матеріали XXVI Міжнародного

медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт 13-15: Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022. с. 7-8.

12. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ. Вплив артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу на розвиток та персистенцію фібриляції передсердь. В? Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Черв 9; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022. с. 9-10.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	21
Вступ	23
Розділ 1 Огляд літератури	29
1.1 Розповсюдженість фібриляції передсердь, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету серед населення	29
1.2 Чи існує ідіопатична фібриляція передсердь?	31
1.3 Фактори ризику та патогенез розвитку фібриляції передсердь при артеріальній гіпертензії	33
1.4 Фактори ризику та патогенез розвитку фібриляції передсердь при цукровому діабеті 2-го типу	40
1.5 Вплив поєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на розвиток та персистенцію фібриляції передсердь	45
1.6 Предиктори несприятливого прогнозу фібриляції передсердь в умовах коморбідності	46
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	50
2.1 Дизайн дослідження та характеристика обстежених хворих	50
2.2 Лабораторні та інструментальні методи обстеження	55
2.3 Ретроспективний аналіз карт стаціонарного хворого з фібриляцією передсердь	60
2.4 Методи статистичної обробки, використані для аналізу досліджень	61
Розділ 3 Скринінг та клінічний портрет хворих з фібриляцією передсердь та супутніми артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу	64
3.1 Основні характеристики пацієнтів з фібриляцією передсердь, гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом	64
3.2 Скринінг фібриляції передсердь у хворих з артеріальною	73

гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу	
3.3 Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від наявності фібриляції передсердь та коморбідності	77
Розділ 4 Етіологічні чинники та причинні фактори фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу	87
4.1 Особливості ремоделювання міокарда у хворих з фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу	87
4.2 Фіброз міокарда у хворих з фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу	97
Розділ 5 Фактори обтяження та розробка алгоритму прогнозування фібриляції передсердь у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу	108
5.1 Фактори ризику розвитку пароксизму фібриляції передсердь у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу	108
5.2 Фактори ризику розвитку повторних епізодів фібриляції передсердь та її трансформації у постійну форму	113
5.3 Розробка алгоритму прогнозування фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу	120
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	125
Висновки	143
Список використаних джерел	146
Додатки	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

- ФП – фібриляція передсердь
АГ – артеріальна гіпертензія
ЦД – цукровий діабет
СР – синусовий ритм
ГХ – гіпертонічна хвороба
АТ – артеріальний тиск
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЕС – екстрасистолія
ІМТ – індекс маси тіла
СН – серцева недостатність
ЕКГ – електрокардіографія
ЕхоКС – ехокардіоскопія
ХМ ЕКГ – холтеровське моніторування електрокардіограми
ВСР – варіабельність серцевого ритму
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
ПШ – правий шлуночок
МШП – міжшлуночкова перегородка
ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка
ФВ – фракція викиду
ПШВ – передсердно-шлуночкове відношення
ІОМ – індекс об'єм-маса
ГС – гіпертензивне серце
ГК – гіпертензивна кардіоміопатія

ДКН – діабетична кардіальна нейропатія

ГХС – гіпертонічна хвороба серця

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСТУП

Актуальність теми: Згідно з даними офіційної статистики фібриляцією передсердь (ФП) хворіє 33,5 млн людей у світі, тобто 0,5 % всього населення. За даними всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) захворюваність на ФП щорічно зростає, і протягом наступних 50 років очікується її подвоєння [26].

В Україні понад 1,5 млн хворих з ФП. Результатами багатоцентрових досліджень підтверджено, що частота виникнення ФП у популяції збільшується з віком [43, 62]. Поширеність ФП подвоюється в кожній наступній віковій групі до 60–69 років і є максимальною у віковій групі 70–79 років. Результати досліджень свідчать, що впродовж останнього десятиріччя спостерігаються негативні тенденції щодо захворюваності на ФП, такі як зменшення віку пацієнтів, зростання кількості пацієнтів з двома та більше факторами ризику даної патології, що підвищує частоту ускладнень ФП [44].

Артеріальна гіпертензія (АГ) – один з небагатьох факторів ризику виникнення ФП. За даними Фремінгемського дослідження ймовірність виникнення ФП у хворих з АГ збільшується в 1,8 раза, а прогресування від пароксизмальної до постійної форми ФП – в 1,52 раза. Супроводжуючись гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), порушенням його діастолічної функції, структурними змінами лівого передсердя (ЛП), його дилатацією, сповільненням швидкості атріальної провідності, АГ створює сприятливі умови для виникнення ФП [147].

Наявність постійної форми ФП достовірно підвищує ризик розвитку інсульту. Найвищий ризик смерті спостерігався в групах наявності цукрового діабету (ЦД), інсульту в анамнезі, підвищення систолічного артеріального тиску (АТ), проте в цих групах пацієнтів було виявлено позитивну динаміку

при призначенні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і блокаторів рецепторів ангіотензину [9,62].

ЦД типу 2 підвищує ризик виникнення ФП в 1,4-2,1 рази, тоді як його виявляють у 20 % хворих з наявною ФП. ЦД може сприяти ураженню передсердь і слугувати пусковим механізмом для виникнення або ускладнень ФП [75, 137].

Поєднання ЦД типу 2 і АГ ще в більшій мірі сприяє розвитку діастолічної дисфункції, прискорює розвиток коронарного атеросклерозу з характерною хронічною ішемізуючою і гіпоксичною дією на міокард з наступним виникненням зон фіброзу як морфологічної основи феномена re-entry і, як наслідок, зростання аритмогенної готовності міокарда [47]. Предикторами ризику виникнення пароксизмальної ФП у хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу є підвищення рівня фібриногену, збільшення індексу маси міокарда (ІММ) та зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ [64].

Ще у 1990-х роках Фремінгемське дослідження виявило, що ЦД, як і АГ, є незалежним фактором ризику розвитку ФП з відносним ризиком для чоловіків 1,4, а для жінок 1,6. Ця закономірність зберігалась і після урахування вікових та інших супутніх факторів ризику (ожиріння, чоловіча стать, серцева недостатність (СН), судинні захворювання, вживання алкоголю та ін.) розвитку ФП [197].

Однак не всі епідеміологічні дослідження дали однозначну позитивну відповідь на питання про незалежність причинно-наслідкового характеру взаємозв'язку між АГ, ЦД і виникненням чи погіршенням прогнозу ФП [64]: у багатьох дослідженнях за останні 10 років було підтверджено наявність подібного взаємозв'язку [23, 29, 70, 71, 81, 123, 172], але у декілька інших досліджень цей факт не підтвердили [129, 198].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертація є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної

роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держаної реєстрації 0118U000361). Дисертантка є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

Мета дослідження: оптимізація попередження розвитку фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію із коморбідним цукровим діабетом типу 2 на підставі вивчення причинних факторів, особливостей перебігу з наступною розробкою критеріїв прогнозування виникнення, рецидивів, персистенції ФП та її переходу у постійну форму.

Завдання дослідження:

1. Провести скринінг фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет типу 2.
2. З'ясувати причинні фактори фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет типу 2.
3. Дослідити особливості перебігу та встановити фактори обтяження фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет типу 2.
4. Розробка алгоритму прогнозування фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет типу 2 та оптимізувати менеджмент диспансеризації даних пацієнтів.

Об'єкт дослідження: фібриляція передсердь у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2.

Предмет дослідження: клінічні симптоми, фактори ризику розвитку, особливості перебігу, фактори обтяження, шляхи попередження ФП з наявною супутньою патологією (АГ, ЦД).

Методи дослідження: стандартизоване загальноклінічне обстеження, лабораторні методи дослідження: біохімічний аналіз крові (з визначенням

таких показників як рівень глюкози, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності, креатиніну, сечовини, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубину, глікованого Hb), коагулограма, глікемічний профіль, інструментальні методи дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіоскопія (ЕхоКС), добове моніторування АТ за Холтером (ХМ ЕКГ), варіабельність серцевого ритму (ВСР), магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням гадолінієм, статистичні методи аналізу: порівняння середніх значень, кореляційний аналіз, регресійний аналіз, ROC-аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані щодо достовірного впливу АГ та ЦД 2 типу на розвиток та персистенцію ФП.

Проведено скринінг ФП у хворих з АГ і ЦД та виявлено клінічно значиму частку прихованої безсимптомної аритмії при даній коморбідності. Показано, що у пацієнтів з ЦД нерідко виникає діабетична кардіальна нейропатія на тлі якої досить часто розвивається асимптомна аритмія, що вимагає перегляду клінічних настанов та оптимізації стандарту діагностики ФП у коморбідних пацієнтів.

Доведено, що ФП на тлі АГ та ЦД частіше зустрічається у чоловіків, причому в молодшому віці, ніж у жінок.

Встановлено, через які саме причинні фактори реалізується вплив коморбідності на розвиток першого та наступних епізодів ФП, а також переходу ФП у перманентну форму.

Показано, що у окремої когорти пацієнтів з АГ розвивається гіпертензивна кардіоміопатія (ГК) та фіброз міокарда, які значно збільшують частоту ФП.

Визначено показники, які вказують на розвиток ГК у даної когорти пацієнтів. На підставі вивчення причинних факторів ініціації ФП, провокації рецидивів, їх почастищення та трансформації у постійну форму розроблено алгоритм менеджменту коморбідних пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати полягають в тому, що вони є підставою для ранньої діагностики та попередження розвитку ФП на тлі АГ і ЦД, а також для попередження рецидивування та розвитку постійної форми ФП та дозволять оптимізувати менеджмент коморбідних пацієнтів. Запропоновано рекомендації щодо запобігання розвитку пароксизму ФП, а також почастишення її рецидивів чи хронізації процесу в осіб з коморбідністю.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику спеціалізованого кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Результатом впровадження є алгоритм скринінгу ФП в коморбідних хворих а також підвищення ефективності прогнозування виникнення ФП та прогноз тяжкості її перебігу.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора, яка проаналізувала наукові праці з досліджуваної теми, виконала патентно-інформаційний пошук, провела ретроспективний аналіз медичної документації, виконала статистичну обробку отриманих даних, проаналізувала та зробила підсумки щодо отриманих результатів. Разом з науковим керівником було сформульовану мету, завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації. Розробила концепцію та алгоритм виконання дисертаційної роботи спільно із науковим керівником. Самостійно сформувала базові наукові положення та висновки дисертації, оформивши та написавши дисертаційну роботу. Фактичний матеріал дисертації висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019, 2021, 2022), ХХІІ, ХХІІІ, ХХІV Національних конгресах кардіологів та аритмологів України (Київ, 2021) на підсумкових

LXII, LXIII, LXIV науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2019, 2021, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України, в тому числі 1 публікація у виданні, що входить до наукометричної бази Web of science, 8 публікацій у матеріалах конгресів чи конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках, ілюстрована 26 таблицями і 27 рисунками, складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 214 наукових праць (77 – кирилицею, 137 – латиницею), додатків. Бібліографічний опис використаних джерел та додатки викладено на 32 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Розповсюдженість фібриляції передсердь, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету серед населення

ФП вперше описали ще в далекому 1909 р, а на сьогодні цей вид аритмії вже є найбільш поширеним порушенням серцевого ритму [82].

В теперішній час в світі незворотно зростає поширеність ФП. Тому можна стверджувати, що вона стала найбільш частою аритмією, з якою стикається лікар в клінічній практиці [1, 14]. ВООЗ офіційно визнали ФП епідемією [151].

Щодо поширеності цієї аритмії серед європейців існують дані, що нею страждають понад 6 мільйонів осіб. За даними багатьох досліджень очікується щонайменше подвоєння цієї цифри за наступні 50 років, враховуючи постаріння населення [26]. Згідно з даними багатьох досліджень поширеність ФП і в Європі, і в Україні становить близько 2 % [43, 49, 58, 166, 168].

Передбачається, що до 2060 р. в ЄС кількість осіб з ФП старше 55 років досягне 17,9 млн. [196]. Згідно з дослідженням ATRIA (AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation) в США прогнозується збільшення кількості пацієнтів з ФП до 5,6 млн до 2050 року. Існують інші дані, отримані в Mayo Clinic, згідно з якими очікувана кількість осіб з ФП до того ж часу становитиме вже 15,9 млн дорослого населення США [3].

Щорічно діагностуються 120 000–215 000 нових пацієнтів з ФП [85].

На даний час в Україні нараховується понад 1,5 млн хворих з ФП і, згідно з даними, за останні 25 років в українській популяції поширеність даної аритмії збільшилась у 6 разів серед міського населення (0,2-1,2 %) і у 3

рази – серед сільського (0,2-0,6 %) [39, 62]. В ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» було проведено дослідження, в якому визначали поширеність ФП серед міського населення України. За їх результатами даною патологією страждає 2,5 % міської популяції [26].

Відомо, що чоловіки частіше страждають ФП [2]. Було розраховано показник поширеності ФП/ТП в міській популяції України серед чоловіків і жінок. Він становив 0,9 % і 1,0 % відповідно. При оцінці ЕКГ виявлено, що поширеність ФП/ТП становить 2,7 % у чоловіків і 2,4 % – у жінок [14].

Було доведено, що після 40 років ризик розвитку ФП становить ~ 25 % як для однієї статі, так і для іншої. Також досліджено, що захворюваність на ФП за останні 20 років виросла приблизно на 13 % [62].

Передбачуваний ризик розвитку ФП впродовж життя становить 22-26 % [96].

Підвищення АТ реєструють майже у 25 % населення світу. Поширеність АГ значно збільшується з віком та становить 22 % у віці 18-38 років, 54,5 % у 40-59 років та 74,5 % у віці старше 60 років [127, 168]. До 50 років поширеність АГ набагато вища серед чоловіків, але в старшому віці це захворювання зустрічається частіше серед жінок [108].

Розповсюдженість ЦД також є великою. За даними ВООЗ у 171 млн. (8,5 %) дорослого населення світу наявний підтверджений ЦД, а через 20 років прогнозують збільшення частки його виявлення до 366 млн., тобто на 114 % [15, 64]. Згідно з прогнозами ВООЗ ЦД буде займати 7 місце щодо причин смертності населення вже до 2030 року. ЦД у хворих з АГ зустрічається у 2-3 рази частіше, ніж у осіб без АГ. Майже 50 % 50-річних пацієнтів із вперше виявленим ЦД також мають і АГ [127]. Також дослідження ВООЗ показали, що при ЦД тривалість життя зменшується на 10-30 %, а смертність підвищується в 2-3 рази. Причому 75-80 % хворих з ЦД помирають саме від ураження серцево-судинної системи [75].

Одним із найбільш частих ускладнень АГ і ЦД є розвиток аритмій, зокрема ФП.

Щодо причин виникнення і персистенції ФП, то АГ займає перше місце (близько 72 % хворих з ФП страждають АГ). ЦД виявляється у 10-25 % пацієнтів з ФП. Водночас поєднання ЦД з АГ підвищує ризик виникнення даної аритмії приблизно в 3 рази [147].

ФП виявляють близько у 4 % поліклінічних хворих з ЦД, і у 15 % стаціонарних пацієнтів [81]. Дослідження VALUE (2015) також показало, що АГ і ЦД мають синергічний ефект на розвиток ФП.

Дані літератури щодо частки ФП у хворих на АГ і ЦД досить неоднозначні, проте усі підтверджують вплив цієї коморбідності на частоту розвитку ФП.

1.2 Чи існує ідіопатична фібриляція передсердь?

Історично термін одинока ФП (lone AF) передує нашому теперішньому розумінню безлічі розладів, які, ймовірно, сприяють ініціації ФП і призводять до змін у серці. Цей термін був введений в 1954 році Евансом і Суонном для опису пацієнтів, для яких «подальше дослідження показує, що хвороби серця відсутні». Він широко використовувався і був загальноновизнаним. В деяких звітах було вказано приблизно на 30 % ідіопатичних ФП. На тлі зростання знань про етіологію і механізми виникнення ФП з'являються питання щодо того, чи існує ця аритмія ізольовано? Протягом останніх років відбувся вибух знань про етіологію та механізми ФП та нові форми серцевих захворювань. Етіологія виникнення ФП вивчається і надалі, хоча в даний час ми не завжди можемо визначити точні причинні механізми ФП у кожного пацієнта. У більшості пацієнтів без традиційних захворювань серця, швидше за все, ФП розвивається внаслідок множинних впливів, а не однієї причини. У 2014 р. «ізольовану» ФП

діагностували лише у 3 % [87], а 27 % віднесено до “нових форм” захворювання (каналопатії, фіброз передсердь, діастолічна дисфункція та ін.).

Ouен et al. показали, що ризик розвитку ізольованої ФП у молодому віці різко зростає залежно від збільшення кількості родичів з ізольованою ФП, так і зі зменшенням віку на початок захворювання у цих родичів, що вказує на генетичний компонент при даній ФП на ранніх стадіях [74]. Вчені вивчали спадкову схильність до ФП та показали, що розвиток ФП у нащадків був пов'язаний із ФП батьків. У нащадків батьків із ФП приблизно вдвічі збільшувався 4-річний ризик розвитку ФП, навіть враховуючи такі фактори ризику, як АГ, ЦД та інфаркт міокарда [72].

У Фремінгемському дослідженні нащадків тих, у кого був хоч один із батьків з історією ФП, ризик розвитку ФП збільшився в 1,8 раза. У реєстрі ФП виявилось, що 15 % пацієнтів мали її сімейний анамнез [143]. Спадковий анамнез ФП серед європейців виявлений у 22 % [144].

Однак багато досліджень підтверджують також безпосередній вплив алкоголю на виникнення та персистенцію ФП [104]. При обстеженні пацієнтів, у яких в анамнезі вже були пароксизми ФП виявлено, що прийом 1 порції алкоголю підвищував ризик розвитку ФП протягом наступних годин в 6 разів, а 2-х порцій – в 19,6 раза. Причому пароксизм ФП протягом місяця після вживання алкоголю виявлено у 56 % обстежених [145].

Деякі роботи показали зміни в електрофізіології передсердь як результат вживання алкоголю, включаючи скорочення рефрактерного періоду, уповільнення внутрішньопередсердної провідності та подовження тривалості зубця р. Що стосується впливу припинення вживання алкоголю на ФП, то дослідження ARREST-AF продемонструвало зниження частоти рецидивів ФП та тяжкості симптомів у пацієнтів із корегованими факторами ризику, включаючи зниження споживання алкоголю [5].

Існують різні клінічні ситуації, за яких може виникати ФП: при відсутності будь-яких захворювань серця як перинна ФП, при наявності

некардіальної патології (наприклад, тиреотоксикоз) як вторинна ФП, при наявності захворювань серця як вторинна ФП [44].

Проте, вивчення механізму виникнення ФП до даного часу залишається актуальним. Дослідники вважають, що важливу роль у пусковому механізмі розвитку пароксизмів ФП відіграють вегетативні впливи на серце. У новітніх дослідженнях приділяють особливу увагу впливу вегетативної нервової системи на виникнення, підтримку і персистенцію ФП. Було доведено, що із наростанням вираженості симптомів ФП погіршуються показники ВСР [26].

Coumel P. et al. описали пацієнтів з вагусною та адренергічною формами ФП. Багато хворих з першою формою мають надлишкову масу тіла або ЦД. Пароксизми ФП такого типу виникають раніше (в 40-50 років). Такі напади частіше з'являлись під час сну або пробудження хворого. Початку пароксизму ФП вагусного типу зазвичай передувало сповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС), що часто поєднувалось з виникненням суправентрикулярних екстрасистол (ЕС). Поява пароксизму ФП адренергічної форми навпаки пов'язана з посиленням активності симпатичної нервової системи. Відповідно ця форма аритмії виникала частіше вранці або протягом дня та провокувалась стресом. Такі пароксизми викликають підвищення ЧСС [63]. Початкова ЧСС < 70 уд/хв також пов'язана з підвищеним ризиком ФП в середньому на 14 %, тоді як ЧСС > 85 уд/хв не асоціювалась з ризиком розвитку ФП [90].

1.3 Фактори ризику та патогенез розвитку фібриляції передсердь при артеріальній гіпертензії

Фремінгемське дослідження виявило, що наявність АГ підвищує ризик розвитку ФП на 50 % у чоловіків і на 40 % у жінок [68]. В дослідженні LIFE серед пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ доведено, що ризик виникнення

ФП збільшується на 9 % за кожен рік. В той час Фремінгемське дослідження виявило, що чоловіки мають в 1,5 рази більший ризик розвитку ФП, ніж жінки при однаковій коморбідності [4, 148].

В одному з досліджень показано, що АГ підвищує ризик виникнення ФП в 1,4-2,1 рази. Оскільки АГ дуже часто зустрічається серед населення, то її потрібно брати до уваги, як вагомий фактор ризику розвитку ФП [197]. При АГ виникає гіпертрофія ЛШ, порушення його діастолічної функції, структурні зміни ЛП, його дилатація, уповільнення швидкості атріальної провідності, які сприяють розвитку ФП та переходу пароксизмальної форми ФП в персистуючу або постійну [91].

Серед осіб з АГ, у яких ніколи не було ФП, при збільшенні розміру ЛП на кожен 1 см ймовірність розвитку ФП збільшувалась у 5,16 разів. У той час при зменшенні розміру ЛП при лікуванні АГ ризик виникнення ФП знижувався на 79 % [21].

В іншому дослідженні виявлено, що збільшення ЛП та гіпертрофія ЛШ асоціюються з ФП, незалежно від тривалості АГ, рівня АТ та індексу Кетле. Результати свідчать про те, що ремоделювання серця передуює прогресуванню ФП від пароксизмальної до стійкої [12].

Вчені довели, що ризик виникнення ФП у пацієнтів з АГ збільшується вдвічі при $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ балів, незважаючи на супутні ураження [112]. В дослідженні Rapacciuolo A. et al. [113] об'єднали оцінку $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ з дилатацією ЛП і виявили, що співіснування високого першого показника з другим у 3 рази збільшує ймовірність виникнення ФП.

Велика кількість досліджень, що проводились серед хворих на АГ довели, що в осіб, у яких згодом виник пароксизм ФП, середнє значення систолічного АТ було вище, ніж у пацієнтів, серед яких і надалі спостерігався синусовий ритм (СР) [93]. Проте в одному з досліджень доведено, що зв'язок між підвищеним АТ та ФП послаблюється із збільшенням віку [103].

Дослідження LIFE та ADVANCE показали, що при підвищенні систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. ризик виникнення ФП збільшується на 6 % [147]. Варіабельність добового АТ також розглядають як додатковий фактор ризику ФП у хворих з АГ [59, 171], який чинить ще більший вплив при коморбідному ЦД [186].

При проведенні Framingham Heart Study, виявлено, що збільшення пульсового АТ на 20 мм рт. ст. сприяє збільшенню ризику розвитку ФП на 24 % [4, 67].

Серед населення з підвищеним АТ ФП зустрічається на 60 % частіше. Дослідження показали, що при збільшенні діастолічного АТ в чоловіків вище 95 мм рт.ст. ризик розвитку ФП підвищується в 6 разів. В жінок ризик виникнення ФП збільшується починаючи вже з 80 мм рт.ст. [3].

Дослідження VALUE показало, що чим раніше знижували АТ, тим кращим був прогноз у пацієнтів з АГ. Адекватний контроль АГ асоціюється зі зниженням ризику ФП [135].

На даний час немає жодних показників порогового рівня АТ, нижче якого ризик ФП не підвищується, оскільки навіть значення АТ, які вважають нормальними, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ФП. В одному з досліджень встановлено, що пацієнти із систолічним АТ 130-139 мм рт.ст. та діастолічним АТ 85-89 мм рт.ст. мали на 28 % та 53 % вищий ризик розвитку ФП, в порівнянні з тими, хто мав систолічний АТ нижче 120 мм рт.ст. та діастолічний АТ 65 мм рт.ст. [69]. Доведено, що частка хворих без рецидивів ФП була вищою серед пацієнтів з «ідеальним» контролем АТ (83 %), ніж у хворих з недостатнім контролем АГ – 23 %, і практично не залежить від виду антигіпертензивної терапії. В цьому ж дослідженні доведено, що у хворих з «ідеальним» контролем АТ діаметр ЛП був меншим, що також підтверджує роль ремоделювання ЛП в розвитку ФП та значення контролю АТ для попередження рецидивів аритмії [148].

У дослідженні RIUMA довели, що у 2,4 % пацієнтів з нелікованою АГ протягом 5 років виникла ФП, причому вони були старшими, мали різко підвищені показники АТ, збільшений ІММЛШ, більші розміри ЛП. Інше дослідження з цим же нелікованим захворюванням показало значно вищий результат – 19,5 % вперше виниклих ФП. Збільшення кількості суправентрикулярних ЕС, уповільнення атріальної провідності, ділянки re-entry при АГ виникають за рахунок підвищеного тиску в порожнині ЛП і тим самим можуть викликати і підтримувати ФП [147].

При АГ найчастіше розвивається концентрична гіпертрофія ЛШ, збільшується ІММ ЛШ, що асоціюється з розширенням ЛП і, як наслідок, розвитком ФП [139]. Виявлено, що рівень систолічного АТ ≥ 180 мм рт.ст. в поєднанні з концентричним або ексцентричним типом ремоделювання і гіпертрофією ЛШ сприяють гіпоперфузії міокарда [17].

Які ж механізми виникнення ФП при АГ?

Аномальний електричний субстрат, що лежить в основі ФП, може існувати з наявністю фіброзу або без нього, і його можна розділити на 3 фази: початок (гемодинамічні зміни), перехід (структурне ремоделювання) і підтримка (електрофізіологічне ремоделювання) [5].

1. Гемодинамічні зміни: при АГ розвивається гіпертрофія ЛШ, що сприяє дилатації ЛП. Внаслідок цього знижується його скоротлива функція. [48, 64]. У хворих з АГ і гіпертрофією ЛШ знижується здатність шлуночків до розслаблення, а вплив передсердної систоли на підтримку адекватної насосної функції серця водночас зростає [111].

Тому можна стверджувати, що ФП позбавляє серце пацієнта передсердного вкладу в лівошлуночкове наповнення, а діастолічна дисфункція міокарда визначається внаслідок виразності цього дефіциту. Поєднання ФП з АГ ще більше посилює діастолічну дисфункцію [44].

2. Структурне ремоделювання: змінюється число і розміри кардіоміоцитів, відбувається їх гібернація, запалення, розвивається жирова

дегенерація, накопичується позаклітинний матрикс і формується фіброз [13]. Саме останній і є однією з головних складових структурного ремоделювання передсердь. Незворотніми наслідками фіброзу є заміна кардіоміоцитів сполучною тканиною, втрата міофібрил, накопичення глікогену, руйнування міжклітинних з'єднань, в результаті чого виникає дилатація передсердь [107].

При високій частоті скорочень передсердь знижується концентрація внутрішньоклітинного Са, що призводить до погіршення їх скоротливості і подальшої дилатації. Остання в свою чергу сприяє збереженню ФП. Якщо ж аритмія триває більше 1 тижня виникає структурне ремоделювання передсердь [14].

Kottkamp ввів словосполучення фіброзна передсердна кардіоміопатія для позначення структурного ремоделювання, яке супроводжує або навіть передує ФП. Виявлено, що пацієнти з ФП мали у 2-3 рази більший фіброз, ніж у пацієнтів без ФП в анамнезі [51]. В одному з досліджень проведено гістологічний аналіз стінки ЛП, який показав, що у жінок з ФП був вищий ступінь фіброзу в порівнянні з чоловіками [7].

3. Електрофізіологічне ремоделювання: внаслідок гіпертрофії і фіброзу в міокарді ЛП, уповільнюється проведення електричного імпульсу по передсердях за рахунок порушення безперервності пучка волокон, по яких він проходить [107]. Це призводить до створення множинних ділянок re-entry, що є причиною формування ФП.

При пароксизмі ФП в результаті тахікардії активується поперечна мускулатура передсердь, після чого відбувається перевантаження міоцитів Са. Це також веде до зменшення рефрактерного періоду передсердь і проявляється зменшенням тривалості хвилі збудження і сприяє формуванню ще більшої кількості ділянок re-entry [25, 155]. Ці стани і є складовими частинами електричного ремоделювання передсердь. Отже, ФП у пацієнтів з АГ розвивається на тлі наростання електричної негомогенності міокарда [6].

У той же час деякі з цих змін беруть участь у виникненні стану гіперкоагуляції, асоційованої з ФП. Стан гіперкоагуляції під час ФП спричиняє профібротичні та прозапальні реакції у фібробластах передсердь [100]. Викликане ішемією запалення сприяє випадінню ендотеліальних клітин, що призводить до впливу тканинного фактора на кровотік. Ці зміни сприяють виникненню тромбогенного середовища в передсердях [85].

Електрофізіологічне ремоделювання передсердь виникає швидко (як правило, протягом декількох днів) і підвищує стійкість ФП. Але його можна і швидко зупинити (повністю зникає від 1 год до 3-4 днів від часу відновлення СР). Також існує поняття швидкого електрофізіологічного ремоделювання, що розвивається протягом секунд або хвилин на тлі ФП [32, 61].

Відомо, що фіброз передсердь, зменшуючи швидкість проведення імпульсу, здатний самостійно створювати електрофізіологічну основу для виникнення ФП [164]. Феномен «ФП породжує ФП» – виникнення ФП призводить до прогресування електрофізіологічного, скоротливого і структурного ремоделювання передсердь. Це сприяє як збереженню ФП, так і прогресуванню її в постійну форму [169]. В одному з досліджень виявлено, що фіброзу ЛП при ФП може передувати застій крові, утворення тромбу та виникнення інсульту [40].

Було доведено, що процес ремоделювання запускається ще задовго до виникнення першого пароксизму ФП. Після цього цей процес неухильно прогресує, відповідно збільшується частота і тривалість пароксизмів [142].

Відома роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у розвитку ФП: РААС несе найважливіший вклад в розвиток ремоделювання серця при АГ. Запалення, оксидативний стрес і перевантаження клітин міокарда Са мають важливий вплив на формування ФП. В процесі формування цих механізмів також бере участь РААС [37, 38]. Циркулюючий та тканинний ангіотензин II впливає на прогресування гіпертрофії ЛШ. Він сприяє підвищенню тиску і напруги в ЛП і, як наслідок, зменшується

швидкість проведення імпульсу по передсердях. Виявлено, що дилатація передсердь в поєднанні з гіпертрофією ЛШ призводить до активації тканинної РААС і підвищення синтезу ангіотензину II [124].

Фіброз міокарда передсердь може виникати як за участі тканинного ангіотензину II, так і альдостерону. Ангіотензин II впливає на міокард за допомогою індукції апоптозу, оксидативного стресу, активації ростових факторів, які стимулюють фіброз [32].

Проведено безліч експериментів, які довели, що ангіотензин II стимуляцією локального запалення і периваскулярного фіброзу бере участь у формуванні гіпертензивного серця [36]. В передсердях знаходиться більше рецепторів ангіотензину, ніж у шлуночках. Тому на фоні гіперактивності РААС і може виникати ФП [148]. За рахунок збільшення кількості таких рецепторів та зміни структури кардіоміоцитів фіброз в передсердях виникає швидше [48]. Тому лікування АГ за допомогою блокаторів рецепторів ангіотензину може мати вплив для запобігання рецидиву ФП [99, 108].

Отже, АГ займає особливе місце серед факторів ризику розвитку ФП. Тому при лікуванні таких пацієнтів слід приділяти увагу як контролю ритму, так і проводити первинну профілактику цієї патології [95]. Частота ФП буде стрімко зростати за рахунок постаріння населення, тому попередження розвитку ФП набуває особливої актуальності в даний час [148].

Важливу роль в попередженні розвитку ФП на фоні АГ має мотиваційне навчання, яке підвищує рівень ставлення до здоров'я у пацієнтів і, цим самим, супроводжується модифікацією способу життя [98]. Хворі самі покращують якість свого життя за допомогою уникнення психоемоційних подразників, збільшення тривалості відпочинку і сну, дотримання раціонального харчування, відмови від паління, регулярного контролю ЧСС та АТ [18].

1.4 Фактори ризику та патогенез розвитку фібриляції передсердь при цукровому діабеті 2-го типу

ЦД – одне з найбільш поширених захворювань ендокринної системи. На даний час розповсюдженість ЦД в світі становить близько 8,5 % дорослого населення. ВООЗ прогнозує, що до 2030 року ЦД буде на 7 місці за причинами смертності населення [30]. Дослідження ВООЗ також показали, що ЦД підвищує смертність в 2-3 рази та зменшує тривалість життя на 10-30 %. 75-80 % хворих на ЦД помирають від ураження серцево-судинної системи [75]. А найчастіше від розвитку такого ускладнення як діабетична кардіальна нейропатія (ДКН), що супроводжується метаболічними ураженнями міокарда і атеросклеротичними змінами в коронарних артеріях. Вона ж може призводити і до виникнення різних порушень ритму, включаючи ФП. В Європейському товаристві кардіологів вказується, що ЦД часто поєднується з ФП. Доведено, серед хворих з ФП частка осіб з ЦД становить 13,1 % [33].

Виявлено, що у чоловіків і жінок з ЦД ризик розвитку ФП підвищується на 40 % і 60 % відповідно. Під час шведського когортного дослідження виявлено, що ризик розвитку ФП в людей з ЦД збільшується на 35 % в порівнянні з особами без діабету [137]. Особливо високий цей ризик серед молодих пацієнтів з ЦД [121]. У недавньому дослідженні Данії виявили, що ризик розвитку ФП був найбільшим у пацієнтів з ЦД у віці 18-39 років [84].

За результатами Фремінгемського дослідження виявлено, що ЦД 2 типу є вагомим фактором ризику розвитку ФП саме в жінок. Дослідження VALUE також показало, що АГ і ЦД мають синергічний ефект на розвиток ФП [73]. Тоді як в іншому дослідженні виявили, що чоловіки з ЦД частіше хворіли ФП, ніж жінки. Також доведено, що ФП була сильно пов'язана з гіпертонією та метаболічним синдромом у хворих на ЦД [35].

За останні роки науковці прицільно вивчають питання взаємозв'язку між ЦД та ФП. За даними одних авторів ця аритмія серед хворих на ЦД зустрічається в 2 рази частіше, а за даними інших при ЦД і супутній АГ – в 3 рази частіше [81].

Але не всі епідеміологічні дослідження дали однозначну позитивну відповідь на питання про причинно-наслідковий зв'язок ЦД та ФП. Деякі вчені довели що ЦД достовірно частіше виявляють у пацієнтів, що мають ФП (13 % проти 3,7 %). Проте, у ході окремих досліджень не змогли побачити зв'язок між даною аритмією і діабетом [116].

Але до сьогоднішніх днів в науковців відсутнє чітке пояснення механізмів виникнення ФП при ЦД. Доведено, що ризик розвитку ФП підвищений лише у пацієнтів з ЦД 2 типу, але не 1-го. Тому існують твердження про те, що даній аритмії сприяє не гіперглікемія як така, а інсулінорезистентність [102]. Виявлено, що у хворих на ЦД уповільнюється внутрішньопередсердна провідність і підвищується уразливість передсердь у порівнянні з пацієнтами без ЦД [24].

Доведено, що предіабет та діабет збільшують ризик ФП на 20 % та 28 % відповідно, а також існує залежність між підвищенням рівня глюкози крові та ФП. А от подальші дослідження повинні з'ясувати, чи не залежить зв'язок між ЦД і глюкозою в крові та ФП від ожиріння [120].

Велика кількість авторів показали, що поганий контроль глікемії та більша тривалість ЦД були пов'язані з розвитком ФП [47, 82, 92, 116, 137]. Виявлено, що ризик розвитку пароксизму ФП збільшується на 3 % з кожним роком тривалості ЦД [84]. Також відмічено, що при однаковій глікемії натще в осіб з ФП спостерігали достовірно вищі показники концентрації глікованого Нb [147]. Доведено, що при підвищенні рівня глікованого Нb на 1 % ризик розвитку ФП зростає на 1,14 [133]. Також досліджено той факт, що ризик розвитку ФП в 2 рази вищий в пацієнтів з рівнем глікованого Нb вище 9 % в порівнянні з особами, у яких він був менше 9 % [147].

У хворих з ЦД можуть виникати життєвонебезпечні аритмії. Причиною цього є зниження порогу больової чутливості, що не дозволяє їм вчасно зменшити фізичне навантаження і призводить до посилення ішемії міокарда та виникнення порушень серцевого ритму [34].

Механізм розвитку ФП при ЦД описують наступним чином. Інсулінова недостатність і постійна гіперглікемія спричиняють глікозилювання білків базальних мембран дрібних судин, нервових волокон з утворенням глікозилюваних комплексів, які сприяють посиленню процесів пероксидації з розвитком оксидативного стресу, активації протеїнкінази С, факторів росту, цитокінів з ендотеліальною дисфункцією та прокоагуляційними змінами. Оксидативний стрес призводить до порушення провідності нервових волокон, неврального кровотоку, демієлінізації та нейронального апоптозу [92]. Недостатність оксиду азоту додатково погіршує кровопостачання нерва. Важливу роль у патогенезі діабетичної нейропатії відіграє активація поліолового шляху метаболізму глюкози. Активність даного шляху регулюється внутрішньоклітинною концентрацією глюкози й не потребує наявності інсуліну. Кінцеві продукти обміну глюкози накопичуються всередині клітини, зумовлюючи внутрішньоклітинну гіперосмолярність. Мікроангіопатії поряд із порушенням метаболізму вважаються важливим патогенетичним фактором розвитку нейропатій. Ці процеси супроводжуються розвитком ДКН, яка спостерігається у 50 % хворих, формується на ґрунті метаболічного дисбалансу та розладів мікроциркуляції міокарда та збільшує ризик смертності до 50–60 %. Знижується ВСР, що супроводжується розвитком порушень ритму. Таким чином, патогенетичні механізми розвитку серцево-судинних уражень при ЦД 2-го типу пов'язані з дисметаболічними порушеннями, в першу чергу зумовлені гіперглікемією та інсулінорезистентністю з подальшим формуванням ДКН [75].

Розглянемо патофізіологічні механізми взаємозв'язку ЦД та ФП. При ЦД розвивається діастолічна дисфункція ЛШ. Це призводить до збільшення

розмірів ЛП за рахунок стимуляції фіброзу і, як наслідок, рано з'являються ознаки СН. Наявність коморбідних АГ та ЦД 2 типу посилює цю діастолічну дисфункцію [28]. При ЦД прискорюється розвиток коронарного атеросклерозу, що забезпечує сильний ішемізуючий вплив на міокард і супроводжується утворенням вогнищевих зон фібросклерозу. Як наслідок виникає феномен re-entry [16, 45, 81, 133]. Для цього досить навіть незначної зони ураження зі зміненням своїх електрофізіологічних властивостей [126].

Останнім часом розглядається роль субепікардіальної жирової тканини в розвитку ФП. Вважають, що прозапальні адіпоцитокіни епікардіального жиру виступають як чинники тригерної активності, що підтверджує доцільність зменшення ваги тіла в комплексній терапії ФП [126]. При ЦД виявляють гіпертрофію передсердь, фіброз і жирові відкладення в серці [73].

У пацієнтів з надлишковою вагою чи ожирінням у 1,9 та 2,9 раза відповідно вищий ризик розвитку пароксизму ФП, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ [117].

У великій кількості наукових робіт вказано, що при відсутності інсуліну чи інсулінорезистентності різко зменшується поступлення глюкози в моноцити та порушується електрофізіологічна робота їх іонних каналів. Цей патологічний процес названий електрофізіологічним ремоделюванням іонних каналів. На сьогоднішній день науковці приділяють його вивченню особливу увагу [47, 102]. За рахунок порушення внутрішньоклітинної регуляції іонів Na і Ca поглиблюється гіперглікемія і дефіцит інсуліну. Таким чином збільшується ризик розвитку електрофізіологічних порушень, в тому числі і ФП [81, 133].

Дослідження довели, що при ЦД 2 типу відбувається значне електричне, структурне та вегетативне ремоделювання передсердь, що збільшує вразливість до ФП. Проте чи активує резистентність до інсуліну внутрішньоклітинні сигнальні шляхи до цього часу не вивчено. Також потребує вивчення і вплив контролю глікемії на появу пароксизмів ФП [125].

Хронічна гіперглікемія також вносить свій вклад у виникнення ФП за рахунок активації комплексу кінцевих продуктів глікування, що мають вплив на рецептори. За рахунок цього синтезуються сполучнотканинні чинники росту, що посилюють розвиток дифузного інтерстиціального фіброзу і сприяють ремоделюванню передсердь [147].

В умовах гіперінсулінемії відбувається активація симпатичної та пригнічення парасимпатичної нервової системи. При АГ з ЦД стимуляція симпатичної нервової системи викликає збільшення серцевого викиду, підвищує периферичний судинний опір, а пригнічення парасимпатичної нервової системи значно підвищує ЧСС, викликає патологічні зміни ВСР та порушення його скоротливості, таким чином, провокує порушення серцевого ритму [54, 126, 133].

У пацієнтів з ЦД присутня вегетативна невропатія. У таких пацієнтів на ЕКГ спостерігається більша тривалість і дисперсія зубця р, що дозволяє припустити, що остання викликає неоднорідну деполяризацію передсердь, що і є основою для виникнення ФП [19]. Збільшення частоти виникнення ФП пов'язане з тривалістю фармакологічного лікування [70] і погано контрольованим діабетом [23]. Проте, в дослідженні ACCORD виявлено, що інтенсивний глікемічний контроль не впливав на частоту виникнення ФП [131]. При дослідженні участі діабету в розвитку ФП виявили, що розвиток останньої може бути пов'язаний з коливаннями рівня глюкози, а не з гіперглікемією [65]. У одному з досліджень доведено, що коливання рівня глюкози запускають механізм розвитку фіброзу передсердь. Результати цього дослідження підтверджують, що пацієнти з діабетом і частими епізодами гіпоглікемії мають вищий ризик розвитку ФП, ніж особи зі стійкою гіперглікемією [116, 130].

Досягнення нормоглікемії і аглюкозурії – важлива умова успішного лікування ФП у хворих на ЦД. Якщо це не вдається, то слід прагнути до максимально можливої нормалізації вуглеводного обміну [33].

1.5 Вплив поєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на розвиток та персистенцію фібриляції передсердь

Поєднання ЦД з АГ підвищує ризик виникнення ФП приблизно в 3 рази. Хоча механізм, що лежить в основі цього взаємозв'язку до цього часу до кінця не з'ясований [24].

За даними Фремінгемського дослідження ЦД та АГ є незалежними факторами ризику розвитку ФП. Відносний ризик для чоловіків 1,4, а для жінок – 1,6. При вивченні впливу різноманітних супутніх факторів ризику дана закономірність зберігалася [82]. В ході великомасштабного дослідження доведено, що ЦД є фактором ризику розвитку ФП з ризиком 2,13 [81].

Серед хворих з АГ ЦД зустрічається у 2-3 рази частіше, ніж у осіб без АГ. Майже 50 % хворих 50-річного віку, у яких вперше виявляється ЦД, також мають й АГ [127]. До 75 років розповсюдженість АГ серед хворих із ЦД зростає ще більше й досягає 75-90 % випадків [147].

Досліджено, що підвищення систолічного АТ > 160 мм рт.ст. і діастолічного АТ > 95 мм рт.ст. підвищувала ризик розвитку ФП в 1,5 рази у чоловіків і в 1,4 рази у жінок [46, 84].

Вважають, що в пацієнтів з АГ та одним з таких супутніх факторів як вік, ожиріння, куріння, ЦД, дисфункція щитовидної залози, СН спостерігається значно вищий відсоток розвитку ФП. А успішну процедуру абляції пов'язують зі значним зниженням систолічного АТ [93]. В одному з досліджень виявлено, що у пацієнтів з ФП та СН перша виникає швидше та призводить до розвитку останньої [79].

У пацієнтів з ФП науковці виявили такі гендерні відмінності: особи чоловічої статі частіше мали безсимптомний перебіг даної аритмії і, відповідно, в них частіше розвивалася стійка ФП. Це свідчить про те, що ці пацієнти потребують більшої уваги до контролю ЧСС під час спостереження

[76]. В одному з досліджень доведено, що в осіб з вперше виявленою ФП та наявністю коморбідної патології (такої як АГ, СН, ЦД) спостерігався набагато швидший перехід в постійну форму ФП [9].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення діабету для хворих з ЦД значення АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. є критерієм АГ, а не $\geq 140/90$ мм рт. ст., як в пацієнтів без ЦД [31].

Однак не всі епідеміологічні дослідження дали однозначну позитивну відповідь на питання про незалежність причинно-наслідкового характеру взаємозв'язку між АГ, ЦД і виникненням чи погіршенням прогнозу ФП [64]: у багатьох дослідженнях за останні 10 років було підтверджено наявність подібного взаємозв'язку [23, 29, 70, 71, 81, 123, 172], але у декількох інших цей факт не був доведений [129, 198].

1.6 Предиктори несприятливого прогнозу фібриляції передсердь в умовах коморбідності

Вивчення ФП в даний час є надзвичайно актуальним. ФП як самостійне захворювання не несе загрози життю, але в той же час має безліч негативних наслідків. Науковці розглядають ФП як потенційно летальну аритмію. Наслідками ФП можуть бути: інсульт (приблизно кожен 5 інсульт виникає через ФП), смертність у людей з ФП підвищується в 2 рази, дисфункція ЛШ виникає у 20-30 % пацієнтів, від 10 до 40 % осіб з ФП госпіталізуються щорічно [9, 62]. Також в 3 рази збільшується ризик виникнення і прогресування СН [3]. Наявність ФП, ЦД, систолічного АТ ≥ 160 мм рт.ст. та ФВ < 40 % можна вважати предиктором виявлення «німих» інсультів [55].

Для оцінки ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП розроблена шкала CHA₂DS₂-VASc [187,199]. Оцінка CHA₂DS₂-VASc також безпосередньо пов'язана з частотою виникнення ФП та має відносно

високі показники для її прогнозування [114]. Доведено, що ризик ФП збільшується в 1,57 рази з підвищенням CHA2DS2-VASc на кожен бал [115].

У когортному дослідженні вперше виявленої ФП клінічні симптоми, зумовлені аритмією, частіше були наявні в жінок, асоціювалися з тахісистолією і менш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда порівняно з чоловіками, у яких навпаки клінічні симптоми були менш виражені, проте структурні зміни в серці були вираженішими [128]. Дослідження GARFIELD-AF показало, що жінки мали вищий ризик інсульту, ніж чоловіки, навіть після коригування факторів ризику (СН, вік, АГ, ЦД, попередній інсульт, судинні захворювання) [86]. Діаметр ЛП виявився незалежним предиктором смертності від серцево-судинних захворювань та від інсульту у пацієнтів із ФП, а особливо у жінок [88, 89]. На даний час є багато досліджень про існування гендерних відмінностей епідеміології, патогенезу і прогностичного значення ФП. Проте їх зв'язок з ремоделюванням ЛП потребують додаткового вивчення [10].

З усіх вперше виявлених пароксизмів ФП приблизно 40-50% завершуються самостійно в перші 72 год і не потребують призначення антиаритмічних препаратів [25]. Тому у таких пацієнтів особливу увагу потрібно приділити діагностиці саме причини виникнення епізоду ФП [94].

В іншому дослідженні показали основні предиктори виникнення ФП. Ними виявились вік, чоловіча стать, високий зріст, АГ та підвищений індекс Кетле [105]. Вченими також визначено показники, які впливають на ймовірність рецидиву ФП – вік, тривалість хвороби, рівень систолічного АТ, діаметр ЛП, індекс об'єму ЛП, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ [50].

Існують фактори, які можуть вказувати на несприятливий результат при ФП. Це вік > 65 років, СН III-IV ФК, ризик за CHA2DS2-VASc > 5 балів, підвищення креатиніну, зниження швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв. Гемодинамічні: рівень глікованого Нb > 9 ммоль/л, збільшення КДО ЛШ (> 162 мл), ІММЛШ (> 152 г/м²), ФВЛШ (< 40 %) [9].

У дослідженні DECAAF (2013) отримано зовсім несподівані висновки. Єдиним предиктором маси фіброзу міокарда є АГ. Тривалість ФП, вік, тип ФП, супутня патологія – не є предикторами збільшення маси фіброзу міокарда. Аналіз факторів ризику рецидивів показав, що єдиним предиктором рецидиву ФП є вихідна кількість фіброзу [150]. Збільшення фіброзу на 1 % збільшує ризик рецидиву ФП на 6,3 % [160].

Тяжкість фіброзу ЛШ при ФП незалежно пов'язана з діастолічною дисфункцією, але не зі скоротливістю ЛШ [27]. МРТ з використанням гадолінію показала, що у пацієнтів з персистою формою ФП структурні зміни міокарду більш виражені ніж при пароксизмальній формі. А при постійній формі – ніж при персистентній [154].

Ряд Європейських експертів у спільному консенсусі пропонують ввести термін “фіброзна кардіоміопатія передсердь”, що відображає структурно-функціональну патологію передсердь, що має клінічну значимість при ФП. Причому ступінь цієї кардіоміопатії збільшується при прогресуванні ФП від пароксизмальної форми до постійної [152].

Автори виявили чітку залежність між наявністю фіброзу ЛШ та кількістю глобального фіброзу міокарда [161]. В одному з досліджень було виявлено, що рух стінки ЛП був важливим предиктором успішної електричної кардіоверсії та підтримки СР у пацієнтів із ФП. Автори довели, що рух стінки ЛП є важливим маркером фіброзу передсердь [136, 153].

Революційні дослідження показали значення фіброзу в розвитку ФП. Було показано, що ефективність абляції та кількість рецидивів ФП після абляції прямо залежать від об'ємного вмісту фіброзу у ЛП [162, 164]. Вчені простежили чіткий зв'язок між кількістю рецидивів та стадією фіброзу ЛП. Стадія 1 – рецидиви виникли у 14 %; стадія 2 – 28 % рецидивів; стадія 3 – 35 % рецидивів; стадія 4 – 56 % рецидивів [60]. Деякі автори вважають, що при ФП та ЦД гіперглікемія також призводить до частих рецидивів після РЧА [73].

Доведено, що вік, ЧСС, систолічний АТ, АГ та застосування антигіпертензивних препаратів були незалежно пов'язані з ВТС у жінок. У чоловіків – лише ЧСС та АГ були пов'язані з ВТС [140].

Вчені довели, що фіброз передсердь був вищим при збільшенні віку та асоціювався з жіночою статтю та наявністю інсульту в анамнезі [53]. Доведено, що тривалий вплив підвищеної ЧСС на тлі ФП може викликати розвиток дифузного фіброзу шлуночків та порушення їх функцій [109]. Виявлено, що тиск наповнення ЛП пов'язаний із структурною перебудовою та швидкістю спорожнення ЛП збільшує ризик інсульту в осіб із ФП [187].

Тому, беручи до уваги значну поширеність ФП, АГ та ЦД в світі та неоднозначність у вивченні факторів впливу на перебіг ФП в умовах даної коморбідності серед науковців, дана проблема потребує подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження та характеристика обстежених хворих

Науково-дослідна робота проведена на кафедрі терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор М.В. Гребеник) та на базі кардіологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

Дисертація виконана згідно з основними положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Відповідно до висновку комісії біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України (протокол № 70 від 01.08.2022 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи виявлено не було.

Обстежено пацієнтів, які були госпіталізовані в кардіологічне відділення з приводу порушень ритму серця.

Діагноз ФП встановлювався на підставі документально зареєстрованих її епізодів за даними ЕКГ або ХМ ЕКГ із врахуванням рекомендацій European Heart Rhythm Association (EHRA), 2018. Форма ФП визначалась згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування ФП (2020).

Діагноз первинної АГ (або гіпертонічної хвороби) встановлювався відповідно до рекомендацій із діагностики та лікування АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018 року) [42].

Визначення наявності та типу ЦД проводилось згідно із загальноприйнятими рекомендаціями Європейської асоціації по вивченню діабету [172]. Критеріями для постановки діагнозу ЦД 2 типу стали: глюкоза крові $\geq 11,1$ ммоль/л, рівень глюкози натще ≥ 7 ммоль/л, рівень глікованого Нb $\geq 6,5$ % та пацієнт має класичні симптоми гіперглікемії [20].

Як додаткове обстеження у пацієнтів з рівнем глюкози натще < 7 ммоль/л для підтвердження діагнозу ЦД 2 типу використовували індекс НОМА (співвідношення глюкози та інсуліну або інсулінорезистентність організму), який визначався за формулою:

$$\text{Індекс НОМА} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль / л)} * \text{інсулін натще (мкОД / мл)}}{22,5}, \quad (2.1)$$

де показник більше 2,5 свідчив про інсулінорезистентність організму.

Критеріями включення в дослідження були:

- наявність у хворого діагнозу ФП, підтвердженого за допомогою ЕКГ або ХМ ЕКГ;
- наявність коморбідної патології, а саме АГ і ЦД;
- письмова згода пацієнта.

Критеріями виключення стали:

- особи старше 75 років;
- хворі з ФП клапанної етіології;
- пацієнти з хронічними захворюваннями в стадії декомпенсації;
- особи з постінфарктним кардіосклерозом та гострим інфарктом міокарда;
- хворі з вторинною АГ;
- пацієнти, які відмовились від участі в дослідженні.

Клінічний матеріал був зібраний протягом 2018–2021 років та включав вивчення даних анамнезу, проведення клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. На даному етапі проаналізовано 218 карт

стаціонарного хворого. Серед них 181 пацієнт з ФП. Для контролю використані результати обстежень 37 пацієнтів з АГ та ЦД без ФП.

Відповідно до мети та завдань, аналізуючи всі критерії включення та виключення, був розроблений дизайн дослідження, який відображений на рис. 2.1

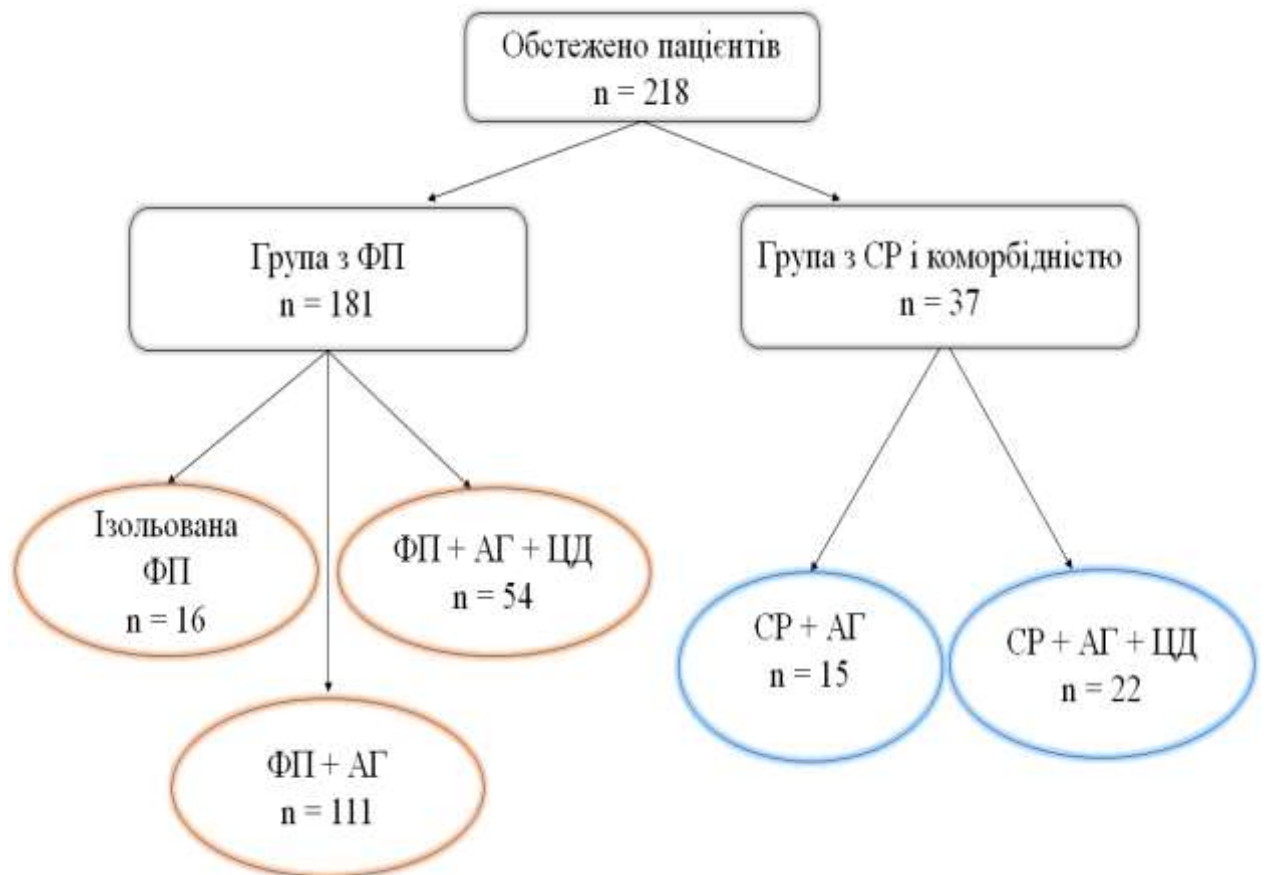


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів на групи та підгрупи

Спочатку проводився порівняльний аналіз основних клініко-лабораторних та інструментальних параметрів пацієнтів з ФП (група 1) та осіб з СР і коморбідністю (група 2). Надалі деталізувалися підгрупи залежно від наявності ФП та коморбідності.

З метою детального збору усіх клінічних даних пацієнта і ретельного аналізу отриманих результатів досліджень було створено уніфіковані карти обстеження пацієнтів, до яких були включені наступні пункти: паспортні

дані (прізвище, ім'я, по батькові, стать, вік); дата поступлення в стаціонар; основний клінічний діагноз, який доповнювався за період курації хворого із зазначенням ускладнень і супутніх захворювань; скарги на момент поступлення (серцебиття, перебої в роботі серця, підвищення АТ, пітливість, спрага, головні болі, наявність гемодинамічних розладів – задишка, головокружння, втрата притомності, оніміння рук, ніг, біль в серці), що супроводжували порушення серцевого ритму.

Проводили оцінку тривалості цих симптомів: кілька хвилин, годин, більше 24 годин, з'ясовували, чи звертався обстежуваний за медичною допомогою. У разі позитивної відповіді фіксували порушення ритму при проведеному раніше медичному обстеженні. Анамнез захворювання: тривалість захворювання, чи відчуває симптоми, частота рецидивів серцебиття, останнє загострення, що передувало, тривалість симптомів при загостренні, як проходить – самостійно чи потрібне втручання, що приймає; спадковий анамнез; визначення загального стану хворого при об'єктивному обстеженні, що враховувало: зріст, масу, тілобудову, стан тяжкості, колір шкірних покривів і слизових оболонок і їх вологість, перкуторні і аускультативні особливості обстеження дихальної системи із зазначенням типу дихання (везикулярне, ослаблене, жорстке) частоти дихання, ступеня дихальної недостатності; діяльність серцево-судинної системи із визначенням роботи серця (ритм, звучність тонів серця, наявність шумів), рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, пульсу.

Клас симптомів, пов'язаних з ФП, визначали за шкалою EHRA, 2016:

I – симптомів немає;

II – симптоми, що не порушують щоденну активність;

III – симптоми, що порушують щоденну активність;

IV – симптоми, що унеможливають щоденну активність.

При клінічному дослідженні хворих з ФП проводився розподіл за формами: пароксизмальна, персистуюча, постійна.

За відсутності порушень ритму на ЕКГ під час обстеження, але при наявності скарг в анамнезі, аналізували архівні ЕКГ, діагностуючи порушення ритму серця.

Для виявлення наявності підвищеної маси тіла чи ожиріння у пацієнта визначали індекс маси тіла (ІМТ).

ІМТ розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{М} / \text{Р}^2, \quad (2.2)$$

де М – маса тіла, кг;

Р – зріст, м.

Отримані показники інтерпретували відповідно до класифікації ВООЗ, 1997 р.:

- 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла;
- 25,0–29,9 кг/м² – надлишок маси тіла;
- 30–34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня;
- 35–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня;
- 40 та більше кг/м² – ожиріння III ступеня.

Серед пацієнтів, які госпіталізовані у відділення з приводу ФП, жінок було 71 (39,2 %), чоловіків – 110 (60,8 %).

Скарги хворих були типовими, згідно з описаними в літературі клінічними проявами ФП. У 36 хворих (19,8 %) скарг не було, серед них у 30 хворих (16,5 %) епізод ФП виявлено за допомогою добового моніторингу ЕКГ.

У когорті обстежених нами пацієнтів з ФП ритм було відновлено наступними способами: у 35 хворих (19,3 %) спостерігався короткий епізод ФП зі спонтанним самостійним відновленням СР, 26 пацієнтам (14,4 %) ритм відновлено за допомогою антиаритмічних препаратів ІС класу, 85 хворим (47 %) – за допомогою кордарону, 10 пацієнтам (5,6 %) – за допомогою електроімпульсної терапії, у 43 випадках (23,8 %) ритм не вдалось відновити, їм призначено терапію контролю ЧСС.

З метою порівняльної оцінки показників сформовано контрольну групу, до складу якої ввійшли хворі без ФП з АГ та ЦД 2 типу. АГ виявлена у 15 пацієнтів (6,8 %), АГ з ЦД – у 22 хворих (10,3 %). Середній вік осіб у контрольній групі становив $(57,4 \pm 1,4)$ років.

2.2 Лабораторні та інструментальні методи обстеження

Лабораторні дослідження проводилися на базі сертифікованої клінічної лабораторії КНП ТКМЛ №2. Визначення основних показників аналізу крові здійснювався відповідно до загальноприйнятих методик, в тому числі і з використанням автоматичного гематологічного аналізатора ERBA Lachema.

Забір венозної крові проводили з ліктьової вени за допомогою вакуумної лабораторної системи з 2-х заміщеною калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (K₂-ЕДТА) та 3,8 % цитратно-натрієвим розчином. Транспортування здійснювалося за допомогою ізотермічного контейнера. Аналіз зразків здійснювали через 1 годину з моменту отримання досліджуваного матеріалу за умови відсутності ознак гемолізу.

Біохімічний аналіз крові з визначенням таких показників як глюкоза, глікований Нб, сечовина, креатинін, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза та інші виконувався за допомогою біохімічного аналізатора HumaLazer-2000 («Human GmbH», ФРН). До ліпідограми входили загальний холестерин, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни дуже низької щільності та тригліцериди. Аналіз коагулограми проводили на коагулометричному аналізаторі „Humaclot Duo” («Human GmbH», ФРН) з включенням таких параметрів як кількість фібриногену в крові, протромбіновий індекс та протромбіновий час.

Вимірювання артеріального тиску проводилось за допомогою тонометра ВАТ-41-2 («ІКС-Техно, м.Київ, Україна). Добове вимірювання АТ

здійснювалось за допомогою добового монітора ВАТ41-2 («ІКС-Техно, м. Київ, Україна) за загальноприйнятою методикою [173].

Вимірювання проводилося з інтервалами 20 хвилин вдень та 40 хвилин вночі (під час сну) з наступним розрахунком середніх значень систолічного та діастолічного АТ за добу в періоди неспанння (менше 135/85 мм рт.ст.) та сну (120/70 мм рт.ст) – рекомендації ВООЗ). Визначали максимальні і мінімальні показники систолічного та діастолічного АТ за добу.

Біопотенціали серця визначали за допомогою електрокардіографа Юкард 200 («UTAS», м. Київ, Україна). Для всіх пацієнтів здійснювалась реєстрація в 12 стандартних відведеннях. Діагноз ФП визначали при наявності нерегулярних інтервалів між комплексами QRS, відсутності зубця Р, який замінюється хвилею f.

Добові біопотенціали серця вимірювали за допомогою комплексу моніторингу електрокардіосигналів Кардіосенс К («hai-medica», м. Харків, Україна) [174]. Визначали середньодобову ЧСС, кількість суправентрикулярних та шлуночкових ЕС, наявність пароксизмів чи рецидивів ФП, проведено визначення ВСР.

ФП під час ХМ ЕКГ діагностували у випадку тривалості аритмії понад 30 с., адже наявність передсердних комплексів тривалістю декілька секунд не є достатнім для діагностування ФП [201, 202].

Грунтуючись на результатах ХМ ЕКГ, досліджували часові та спектральні параметри ВРС, згідно з доповненими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [175, 176], де представлені стандарти вимірювання, інтерпретація та клінічне використання ВРС. Вивчалися основні показники:

1. SDNN, мс – стандартне відхилення NN інтервалів з метою оцінки загальної ВРС, тобто. квадратний корінь дисперсії. Оскільки дисперсія є математичним еквівалентом загальної потужності спектра, то SDNN –

сумарний показник, що відображає всі періодичні складові варіабельності під час запису; ($N - (141 \pm 38)$ мс);

2. SDNN_i, мс – середнє значення стандартних відхилень NN інтервалів, обчислених по 5-ти хвилинних проміжках протягом усього запису, для оцінки варіабельності з циклічності менше 5 хвилин; ($N - (60 \pm 14)$ мс);

4. RMSSD, мс – квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між сусідніми NN інтервалами для оцінки потужності високих частот; ($N - (27 \pm 11)$ мс);

5. pNN50, % – відсоток NN50 від загального протягом період запису кількості послідовних пар інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50мс, для оцінки короткохвильових коливань ($N - (10 \pm 9,5)$ %);

7. LF, мс² – потужність спектру частот низького діапазону (0,04–0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R, мс²; ($N - (1170 \pm 416)$ мс²);

8. HF, мс² – потужність спектру частот високого діапазону (0,15–0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R-R, мс²; ($N - (975 \pm 203)$ мс²);

9. LF/HF, ум/од – відношення потужностей спектру частот низького діапазону та високого діапазону ($N - 1,5-2,0$).

ЕхоКС проводили на УЗД-апараті Medison SonoAce Pico V. 2.00.00 («Medison», Республіка Корея) за допомогою широкосмугового фазованого датчика «P4» з частотою 2 МГц. за загальноприйнятим протоколом [177] в В-режимі з парастернальної, субкостальної, супрастернальної та апікальної позицій. Оцінювали такі показники як діаметр висхідної аорти, розміри лівого передсердя, правого шлуночка (ПШ), кінцево-систоличний розмір ЛШ (КСР ЛШ) та кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), фракція викиду ЛШ.

Досліджували такі параметри діастолічної функції ЛШ: максимальну швидкість кровотоку у фазу раннього наповнення (Е) та наповнення у систолу (А), їх співвідношення (Е/А).

Масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) визначали за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 * [(\text{КДР} + \text{ТМШП} + \text{ТЗС})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6, \quad (2.3)$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки;

ТЗС – товщина задньої стінки лівого шлуночка.

Розрахунок індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ), г/м² проводилось за формулою :

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ}/S, \quad (2.4)$$

де S-площа поверхні тіла.

Відносну товщину стінок ЛШ визначали як відношення подвійної товщини задньої стінки ЛШ до КДР ЛШ.

На основі показників ВТС ЛШ та ІММ ЛШ оцінювали геометричну модель ЛШ:

- при ІММ ЛШ менше 115 г/м² та ВТС ЛШ менше 0,45 см геометрію ЛШ вважали нормальною;

- при ІММ ЛШ вище 115 г/м², ВТС ЛШ нижче 0,45 см діагностували ексцентричну гіпертрофію ЛШ;

- при ІММ ЛШ більше 115 г/м², ВТС ЛШ більше 0,45 см – концентрична гіпертрофія ЛШ;

- ІММ ЛШ нижчий за 115 г/м² та ВТС ЛШ вище за 0,45 см розглядали як концентричне ремоделювання ЛШ;

- дилатаційний тип ремоделювання діагностували якщо індекс об'єм-маса перевищував 0,85 та КДР ЛШ/S тіла було більше 3,1. [177]

Частина обстежених нами пацієнтів з аритмічним синдромом були скеровані на МРТ серця. Його виконували на апараті Toshiba Vantage Titan 1,5 Т з контрастуванням гадолінієм (гадовіст). В режимі PSIR оцінювалось його виведення сегментами міокарда ЛШ через 15 хв. після введення. Оцінювалась 17-сегментна модель ЛШ [62, 178, 179].

Також в нашій роботі ми користувалися такими шкалами та online – калькуляторами:

- шкала PROCAM Weibull (10-річний ризик розвитку гострих коронарних подій, 2007): при наявності таких показників як ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності, тригліцериди, систолічний АТ, глюкоза натще, куріння в анамнезі, спадкового анамнезу гострих коронарних подій та віку пацієнта оцінювався ризик розвитку гострих коронарних подій у жінок та чоловіків відповідно кількості набраних балів [180].
- шкала DRS (10-річний ризик розвитку ЦД, що потребує медикаментозного лікування): при наявності віку пацієнта, його ІМТ, окружності талії, анамнезу гіперглікемії, прийому антигіпертензивних препаратів, фізичної активності менше 4 годин в тиждень та щоденного вживання в раціон овочів та фруктів оцінювали кількість набраних балів. До 9 балів – ризик низький, 9 балів та більше – високий ризик [181].
- шкала Charlson – 10-річне виживання згідно із врахуванням коморбідної патології. Підсумовувались бали за кожен коморбідну патологію. Далі проводили прогноз смертності : при відсутності коморбідності – 12 %, при 1-2 бали – 26 %, 3-4 бали – 52 %, при сумі більше 5 балів – 85 % [182].
- шкала CIRS – глибина ураження органів та систем [183]. При оцінці 0 – відповідало відсутності захворювань системи, 1 – легкому відхиленні від норми або перенесеному в минулому захворюванні, 2 – хворобі, яка потребує призначення медикаментозної терапії, 3 – захворюванню, яке стало причиною інвалідності, 4 – важкій органній недостатності, що вимагає невідкладного лікування.
- тест ADA (оцінка ризику розвитку ЦД): враховували вік, молорухливий спосіб життя, надмірну вагу, наявність ЦД в

близьких родичів. Результат менше 3 балів – низький ризик, 3-9 балів – середній і більше 10 балів – високий [184].

- для виявлення осіб, що зловживають алкоголем було використано опитувальник CAGE [185].
- Індекс куріння, виміряний пачкороками, вираховували за формулою:

$$\text{Індекс куріння (п/р)} = \frac{\text{стаж куріння (р)} * \text{кількість сигарет, викурених за добу}}{20} \quad (2.5)$$

Статус курця оцінювали згідно з критеріями американської системи The Behavioral Risk Factor Surveillance System. Курцями вважали осіб, які щодня курять хоча б 1 сигарету. Для класифікації статусу курця використовувались наступні критерії: курці – це особи, які курять щодня або рідше та викурили за своє життя понад 100 сигарет; колишні курці – люди, які на даний час не курять зовсім, проте викурили впродовж життя більше 100 сигарет; некурці – особи, які не курять та викурили за своє життя менше 100 сигарет [200].

2.3 Ретроспективний аналіз карт стаціонарного хворого з фібриляцією передсердь

На основі даних карт стаціонарного хворого кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» проведено ретроспективний аналіз перебігу ФП у хворих. На даному етапі проаналізовано 44 карти стаціонарних хворих, було охоплено період протягом 2018 р.

З метою прогнозування перебігу ФП на основі первинних клініко-лабораторних показників створено базу даних, до якої увійшли матеріали клінічних карт відповідних курованих хворих, які були заведені паралельно до діючих історій хвороб для обліку та архівування інформації на паперових

носіях. Були створені електронні таблиці з метою систематизації даних у програмі Microsoft Excel 2010 та продубльовані у SPSS V.21.0.

Дані вносились таким чином, що один рядок відповідав конкретному хворому і містив як лабораторні показники у абсолютних величинах, так і наявність клінічних симптомів чи синдромів, відображених при їх наявності цифрою «1», а при відсутності – «0». При цьому кожний стовпчик був діапазоном варіантів конкретного лабораторного чи клінічного показника.

Сформована за таким механізмом база даних дала можливість визначати середні величини, реалізовувати різні методи статистичного аналізу. При цьому стало легко формувати різні групи хворих у залежності від статі, етіології, ступеня тяжкості захворювання та застосовувати відповідні методи статистичної обробки даних. Для кращої візуалізації динаміки клініко-лабораторних показників створювалися відповідні таблиці та діаграми.

Завдяки ретроспективному аналізу карт стаціонарних хворих кардіологічного відділення КНП «ТМКЛ №2» проведено аналіз захворюваності на ФП з визначенням етіології та впливу коморбідності на дану патологію і вибором тактики лікування.

2.4 Методи статистичної обробки, використані для аналізу досліджень

Всі статистичні розрахунки були проведені за допомогою персонального комп'ютера Asus за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel версії 2010 та програми SPSS V.21.0 Standart Version (SPSS Inc.).

Усі статистичні обчислення результатів здійснювалась із дотриманням критеріїв статистичного аналізу, що є прийнятними для досліджень в біології та медицині.

Статистичну обробку нормально розподілених показників, тобто показників із нормальним розподілом даних, проводили методом варіаційної статистики Стьюдента – Фішера з визначенням середнього арифметичного (M), та похибки середньоарифметичного (m), критерію Стьюдента (t). Усі дані наведені в їх середньому значенні з середньою квадратичною помилкою ($M \pm m$).

Обов'язково зазначали кількість спостережень і перевіряли нормальність розподілу даних. Розподіл кількісних показників на нормальність визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Достовірність відмінностей між кількісними ознаками визначали за критерієм t Стьюдента ($p < 0,05$) у випадку нормального розподілу даних, у випадку ненормального розподілу – за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Щодо достовірності відмінностей для порівняння відносних показників, що характеризують частоту певної ознаки, то їх аналізували за допомогою t -критерію Стьюдента – Фішера. Так при статистичній обробці обчислювали середню арифметичну величину (M) і достовірність різниць результатів (p) відносно показників різних груп. Результати вважали за вірогідні тоді, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював $0,05$. Тобто достовірною вважали ймовірність p , яка була рівною або більшою $95,0\%$ ($0,95$), тобто ризик похибки становив менше $5,0\%$ ($0,05$).

З метою встановлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками вдавались до парного кореляційного аналізу за Пірсоном, користуючись формулою:

$$r_{xy} = (E_{dx} \times E_{dy}) / (E_{dx} \times E_{dy}), \quad (2.6)$$

де r_{xy} – коефіцієнт кореляції;

dx – відхилення першого показника від середньої величини;

dy – відхилення другого показника від середньої величини.

Помилку коефіцієнта кореляції обчислювали за формулою:

$$m = 1 - 2dx \times dy / n, \quad (2.7)$$

де n – кількість випадків.

Достовірним коефіцієнт кореляції вважали тоді, коли він був більшим своєї середньої похибки у 3-4 рази.

Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) застосовували переважно для аналізу взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу даних, а при розподілі, що не вважали нормальним – розраховували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R). Оцінювали коефіцієнт кореляції згідно із загальноприйнятими критеріями: $r < 0,3$ – слабкий зв'язок; $r = 0,3-0,49$ – помірний; $r = 0,5-0,69$ – значний; $r = 0,7-0,89$ – сильний; $r > 0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

Для порівняння 5 незалежних вибірок використовували однофакторний дисперсійний аналіз – ANOVA (analysis of variance) для нормального розподілу даних і ранговий критерій Краскела-Уоліса для ненормального розподілу даних.

Також проведено логістичний регресійний аналіз (однофакторний та багатофакторний), визначалась діагностична та прогностична цінність окремих показників за допомогою ROC-аналізу з визначенням їх чутливості (Sensitivity) і специфічності (Specificity) для виявлення предикторів обтяження перебігу ФП при коморбідності. Також аналізували площу під кривою – AUC (area under curve).

РОЗДІЛ 3

СКРИНІНГ ТА КЛІНІЧНИЙ ПОРТРЕТ ХВОРИХ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СУПУТНИМИ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

3.1 Основні характеристики пацієнтів з фібриляцією передсердь, гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом

В когорті обстежених нами пацієнтів ФП виявлено у 181 особи (84,5 %). Серед них ФП без АГ та ЦД – у 16 осіб (8,8 %), ФП в поєднанні з АГ – у 111 (61,3 %) та ФП з коморбідними АГ та ЦД 2 типу – у 54 хворих (29,9 %).

Серед пацієнтів, які госпіталізовані у відділення з приводу ФП, майже 2/3 склали особи чоловічої статі ($p=0,0001$), (рис. 3.1). Вік хворих коливався від 28 до 75 років і в середньому становив $(60,6 \pm 8,5)$ років.

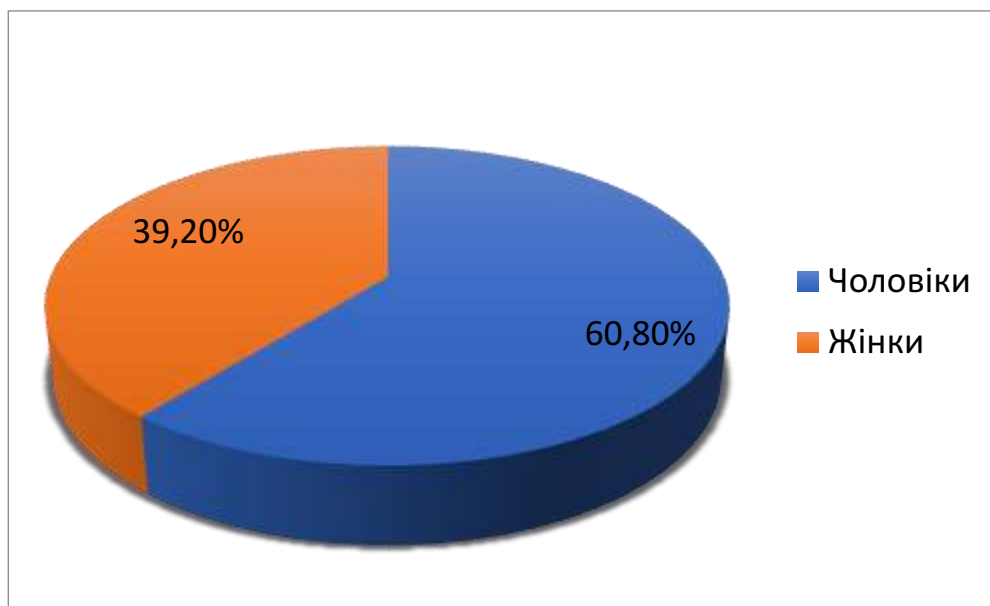


Рисунок 3.1 – Гендерний розподіл учасників дослідження з ФП

При цьому середній вік чоловіків з ФП був ($58,6 \pm 0,8$) років, тоді як жінок – ($62,1 \pm 0,9$) років, тобто чоловіки були в середньому на 4 роки молодшими ($p=0,004$).

Також нами був проведений розподіл пацієнтів з ФП згідно з віковими категоріями (рис. 3.2).

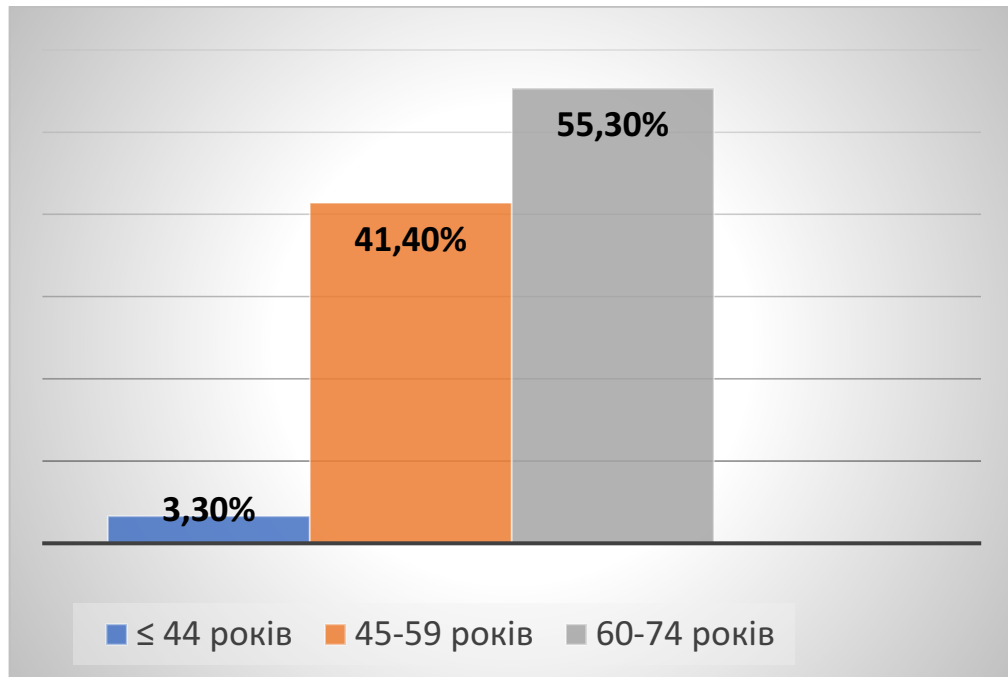


Рисунок 3.2 – Віковий розподіл пацієнтів

Як видно з рисунку 3.2, більше половини пацієнтів з коморбідністю у вигляді АГ та/чи ЦД, які увійшли в дослідження, знаходились у віковому діапазоні 60-74 роки, більш, ніж 40 % склали особи у віці 45-59 років, а найменшою виявилась частка молодих пацієнтів у віці до 45 років.

Тривалість аритмічного анамнезу у когорті обстежених нами хворих визначалась з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП та становила від 1 місяця до 30 років, в середньому ($4,5 \pm 0,6$) років. Причому, серед пацієнтів з ФП тривалість анамнезу більше 10 років спостерігалась лише в 6 % випадків. Серед пацієнтів з тривалістю анамнезу ФП до 10 років – тривалість

нападів до 5 років спостерігалася у 58,7 % осіб, а тривалість від 5 до 10 років – у 35,3 %.

Кількість епізодів ФП у хворих з її персистентною формою за останній рік коливалась від 1 до 30 пароксизмів, в середньому ($5,3 \pm 0,8$) за рік.

Пацієнти з ФП були розподілені також відповідно до її форм. Розподіл хворих за формою ФП представлено на рисунку 3.3

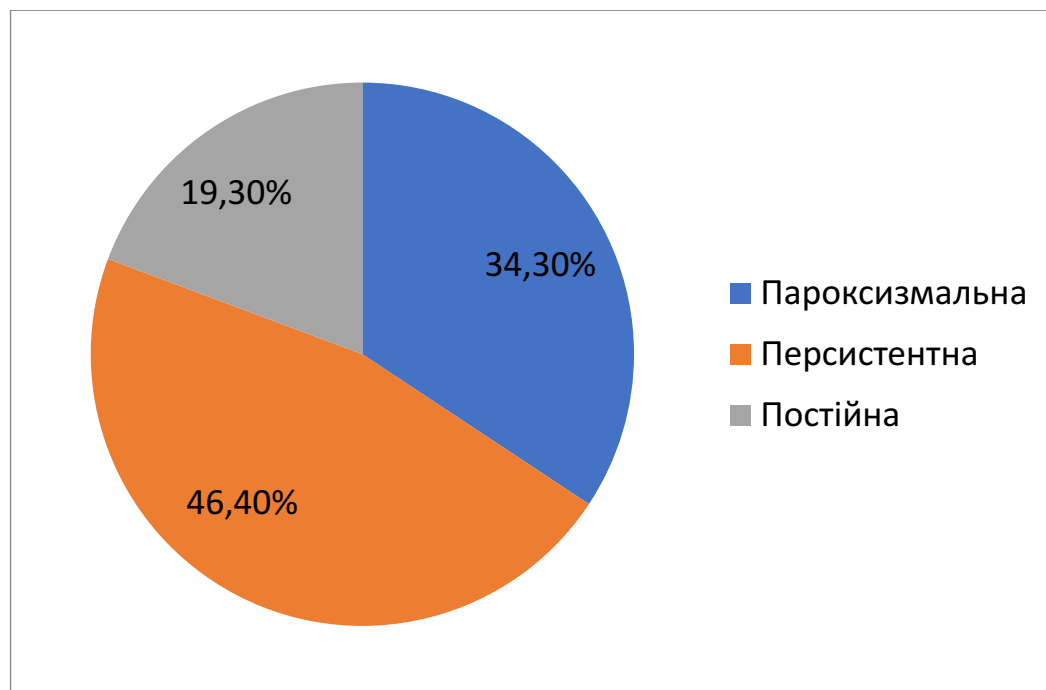


Рисунок 3.3 – Розподіл учасників дослідження згідно з формою ФП

Як видно з рисунку 3.3, у досліджуваній когорті домінувала персистентна форма ФП, пароксизм ФП спостерігався у третини хворих і найрідше реєструвалась постійна форма.

Причому, серед осіб чоловічої та жіночої статі всі форми ФП зустрічалися приблизно з однаковою частотою. Проте, все ж таки серед чоловіків трішки частіше зустрічалась постійна форма – в 1/5 частки пацієнтів, тоді, як в жінок переважала персистентна форма, яка зустрічалася в більшій її половині.

З метою порівняльної оцінки показників сформовано контрольну групу, до складу якої ввійшли хворі без ФП з АГ та ЦД. АГ у пацієнтів з СР виявлена у 15 пацієнтів (6,8 %), АГ в поєднанні з ЦД в осіб без ФП – у 22 хворих (10,3 %). Середній вік чоловіків у контрольній групі становив ($52,9 \pm 2,5$) років, а жінок – ($59,6 \pm 1,6$) років. Таким чином, за віковими характеристиками групи були співставні.

Серед наших пацієнтів з ФП супутня АГ спостерігалася у 90,6 % випадків. А поєднання коморбідності у вигляді АГ та ЦД було діагностовано у 30,4 % осіб з даною аритмією. У 8,9 % пацієнтів даної коморбідності не спостерігалось.

Структура коморбідності при різних формах ФП представлена на рисунку 3.4.

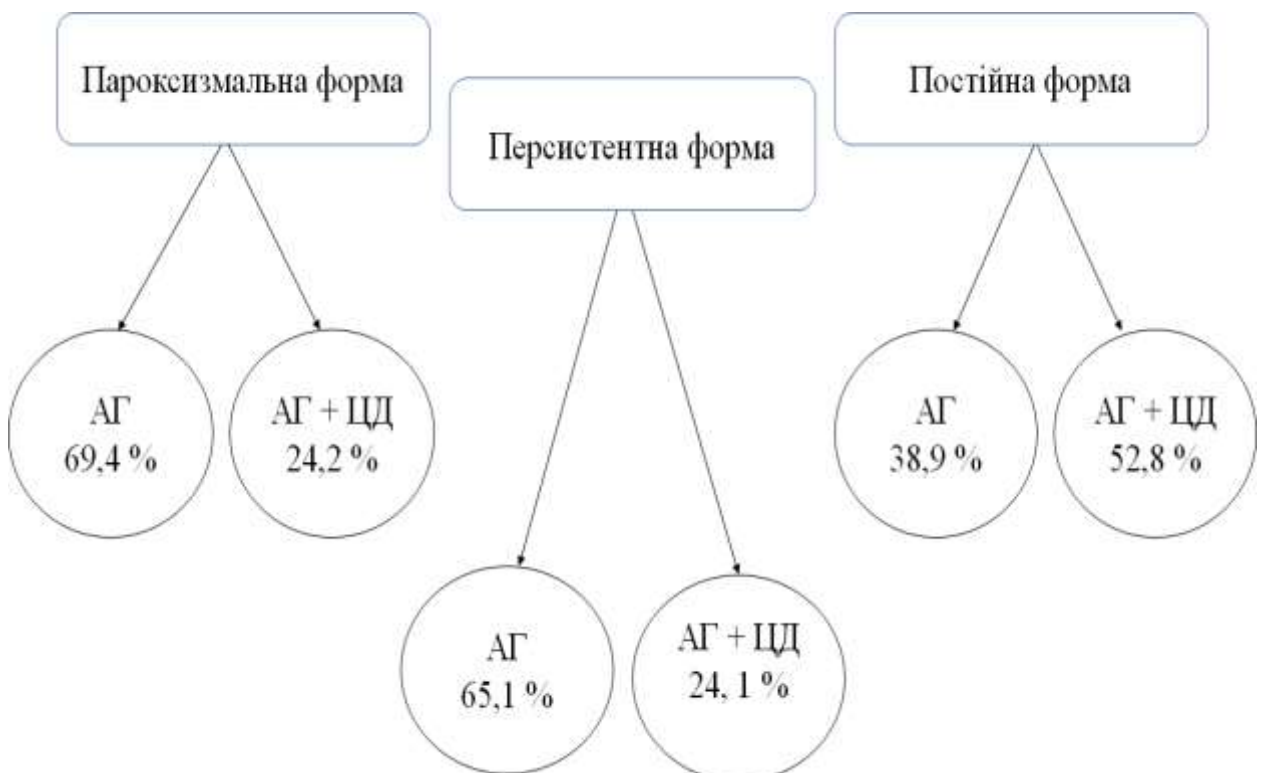


Рисунок 3.4 – Структура коморбідності при різних формах ФП

Як видно з рисунку 3.4, у хворих з пароксизмальною та персистентною формами ФП частіше спостерігалась коморбідність у вигляді лише

гіпертонічної хвороби (ГХ), тоді як при постійній формі – у половини пацієнтів виявлено супутні АГ та ЦД 2 типу. Тобто коморбідний перебіг АГ та ЦД суттєво впливає на трансформацію ФП у постійну форму.

Аналіз коморбідної патології виявив наступне: у дослідження включено 197 пацієнтів з АГ, серед них переважали особи з 2 ступенем АГ, тоді як 1 ступінь зустрічався найрідше (рис. 3.5).

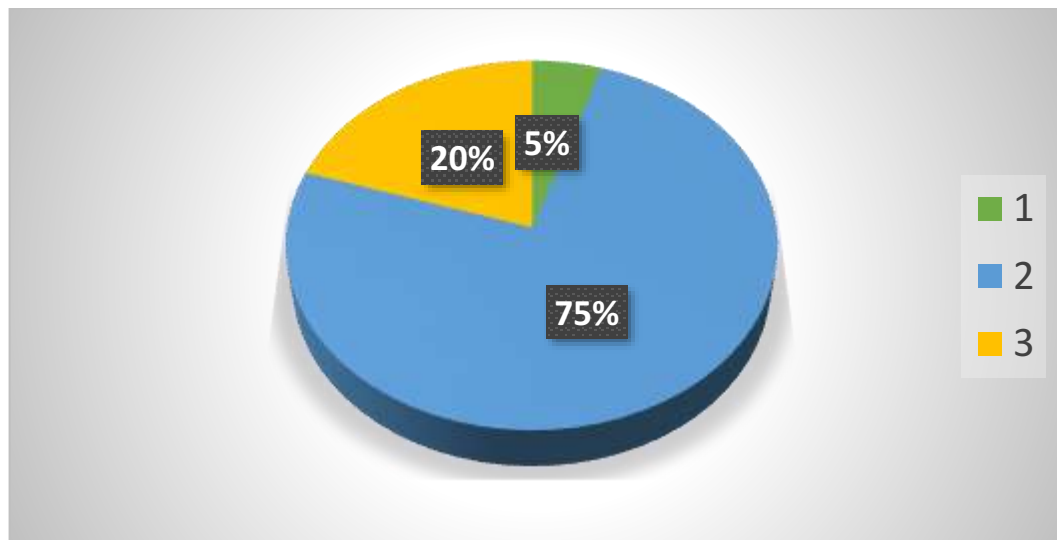


Рисунок 3.5 – Частота виявлення різних ступенів АГ.

Також серед обстежених нами пацієнтів оцінені ступені АГ при різних формах ФП, які наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Ступені АГ при різних формах ФП

Показник	Пароксизмальна форма	Персистентна форма	Постійна форма
1 ступінь	13,6 %	2,7 %	0 %
2 ступінь	72,9 %	87,7 %	45,5 %
3 ступінь	13,6 %	9,6 %	54,5 %

Як видно з таблиці 3.1, при пароксизмальній та персистентній формі ФП найчастіше виявляли 2 ступінь АГ, тоді як при постійній – 3 ступінь. Тобто вищі показники АГ також впливають на трансформацію ФП у перманентну форму.

При оцінці уражень органів-мішеней при АГ (згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів, 2013) виявлено наступний розподіл пацієнтів: з I стадією – 27 %, з II стадією – 68 % і з III – лише 5 %. Тобто в більшості випадків у хворих з АГ виявлено ангіопатію сітківки, гіпертрофію ЛШ чи незначне підвищення креатиніну без порушення функції органів.

Анамнез АГ коливався від 1 до 40 років, в середньому становив ($12,3 \pm 0,6$) років. При цьому найбільше пацієнтів було з тривалістю анамнезу АГ 10-20 років – 56,4 %, з тривалістю до 10 років – 28,8 %, і найменше – з тривалістю більше 20 років – 14,8 %. Тобто, таке ускладнення гіпертензивного серця як ФП найчастіше реєструвалось через 10 років після виявлення АГ.

ЦД було діагностовано у 75 обстежених нами хворих. Серед них легкий ступінь спостерігався у 43,7 % випадків, середній – у 48,3 % пацієнтів та важкий – у 8 %.

При аналізі рівнів компенсації ЦД у наших хворих виявлено наступний розподіл: компенсований ЦД – у 48,1 % пацієнтів, субкомпенсований – у 41,7 % та декомпенсований – у 10,2 %.

Анамнез ЦД 2 типу коливався від 1 до 15 років і в середньому становив ($5,0 \pm 0,4$) роки. Встановлено, що при розвитку ЦД ФП у пацієнтів виникає швидше порівняно з ізольованою АГ.

Індекс Кетле у наших пацієнтів з ФП та коморбідністю коливався від 18 кг/м^2 до $53,7 \text{ кг/м}^2$ та в середньому становив ($30,2 \pm 0,4$) кг/м^2 . Згідно з аналізом ступенів його підвищення серед обстежених осіб найчастіше виявляли надлишкову масу тіла – майже в половини хворих, в чверті

пацієнтів виявлено ожиріння 1 ступеня і найменшу частку склало ожиріння 2 ступеня, рисунок 3.6.



Рисунок 3.6 – Розподіл пацієнтів згідно з індексом маси тіла

Причому встановлено, що ІМТ достовірно підвищувався при переході від пароксизмальної форми ФП до персистентної та постійної, $p=0,001$.

25,7 % пацієнтів, що ввійшли в дослідження були курцями. Стаж куріння в них в середньому становив $(24,8 \pm 1,2)$ роки, а інтенсивність куріння склала $(22,5 \pm 1,8)$ пачкороків.

Коморбідність у досліджуваній когорті пацієнтів наведена в таблиці 3.2

Тобто ГХ була діагностована майже у всіх пацієнтів з ФП, а ЦД виявили в третини обстежених нами хворих. Серед іншої супутньої патології найчастіше спостерігалась патологія травного тракту (в основному виразкова хвороба чи гастродуоденіти). Патологія щитоподібної залози (яка також, можливо, сприяла розвитку ФП) була виявлена у 1/10 частки хворих. Також в досить великої частини пацієнтів була присутня дисциркуляторна

енцефалопатія, як наслідок перенесених в анамнезі транзиторних ішемічних атак чи інсульту.

Таблиця 3.2 – Структура коморбідної патології у хворих з ФП

Супутня патологія	Абсолютна кількість (n)	Відносна кількість (%)
Артеріальна гіпертензія	164	90,6
Цукровий діабет	55	30,4
Хронічне обструктивне захворювання легень	13	7,2
Патологія шлунково-кишкового тракту	82	45,3
Патологія щитоподібної залози	20	11
Діабетична нефропатія	11	6,1
ДЕП 2-3 ст. (перенесені ТІА, інсульт)	22	12,2

Для стратифікації ризику тромбоемболічних ускладнень та інсультів у пацієнтів з ФП було оцінено шкалу CHA₂DS₂-VASc, до якої увійшли особи, які отримали від 0 до 7 балів (шкалою передбачено до 9 балів). Згідно з набраними балами усі хворі були поділені на групи, рисунок 3.7.

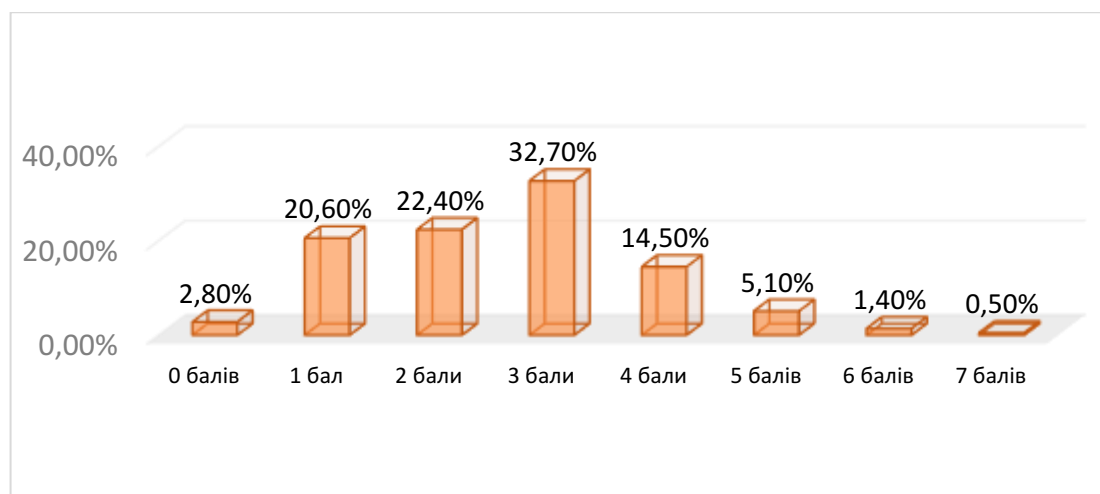


Рисунок 3.7 – Частка пацієнтів з ФП згідно зі шкалою стратифікації тромбоемболій CHA₂DS₂-VASc.

Отже, як видно з рисунку 3.5, серед когорти обстежених нами пацієнтів переважали особи з сумою балів за шкалою CHA₂DS₂-VAS_c 3 бали, дещо менше було хворих з 1 та 2-ма балами і найменше спостерігалось осіб з 7 балами. Причому середній бал за шкалою CHA₂DS₂-VAS_c у пацієнтів з ФП становив (2,59 ± 0,09) балів.

Також нами оцінено окремі показники при різних клінічних формах ФП, таблиця 3.3

Таблиця 3.3 – Клінічна характеристика хворих з різними формами ФП та коморбідністю

Показник	Пароксизмальна форма (1)	Персистуюча форма (2)	Постійна форма (3)
Вік, р	57,6 ± 1,1 ^{2,3}	62,7 ± 0,9 ¹	61,3 ± 1,2 ¹
Індекс Кетле, г/м ²	29,0 ± 0,6 ³	29,4 ± 0,5 ³	33,5 ± 1,3 ^{1,2}
Куріння, п/р	26,7 ± 3,4 ³	23,9 ± 2,8	16,9 ± 3,7 ¹
Тривалість ЦД, р	5,3 ± 1,1	4,9 ± 0,9 ³	5,7 ± 1,0 ²
Тривалість АГ, р	9,7 ± 0,9 ^{2,3}	12,7 ± 1,0 ¹	13,9 ± 1,4 ¹
Систолічний АТ, мм рт.ст	153,2 ± 3,0 ^{2,3}	144,7 ± 2,5 ¹	143,6 ± 4,1 ¹
Глікований Нб, %	6,3 ± 0,2 ³	6,4 ± 0,3 ³	7,1 ± 0,3 ^{1,2}
Примітка. Індексованими показниками зверху вказано достовірну різницю між групами (p < 0,05)			

Отже, як видно з таблиці 3.3, група пароксизмальної форми ФП відрізнялася молодшим віком, меншим ІМТ, меншою тривалістю АГ та нижчими рівнями глікованого Нб, проте в цій групі було більше курців та хворих з вищими рівнями систолічного АТ. Тоді як в групі постійної форми достовірно вищими були показники віку, індексу Кетле, тривалості АГ та ЦД, а також рівні глікованого Нб, проте в цій групі була нижча інтенсивність куріння та кращий контроль АТ.

3.2 Скринінг фібриляції передсердь у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу

Окремим з пацієнтів з коморбідністю у вигляді АГ та ЦД, які не відчували симптомів аритмії, було проведено скринінг ФП за допомогою добового моніторування ЕКГ. При проведенні даного скринінгу серед пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу виявлено приховану безсимптомну аритмію за допомогою ЕКГ – у 3,3 % випадків та за допомогою ХМ ЕКГ – у 16,5 % випадків. Отже, загалом у 19,8 % хворих з АГ та ЦД симптомів аритмії не було, проте була виявлена прихована ФП.

Проте нашим хворим проводилась лише 24-годинна реєстрація ЕКГ. Тому, попередні результати даного аналізу ХМ ЕКГ за участю 53 пацієнтів, ймовірно, можуть свідчити про недостатню інформативність 24-годинної реєстрації ЕКГ для виявлення прихованих аритмій, що вимагає корекції діагностичного алгоритму для скринінгу ФП у повсякденній клінічній практиці.

Отже, згідно з отриманими нами даними, для раннього виявлення ФП чи прогнозування погіршення її перебігу в умовах коморбідності у вигляді АГ та ЦД особливо ретельно слід обстежувати осіб чоловічої статі віком старших за 58 років та жіночої – у віці більше 62 років. Також особливу увагу слід звертати на тривалість анамнезу АГ та ЦД, ступінь АГ та рівень компенсації ЦД, які також мають вплив на погіршення перебігу ФП. А для виявлення прихованої аритмії, можливо, 24-годинна реєстрація добового моніторування ЕКГ є недостатньою, а слід застосовувати 72-годинну реєстрацію ЕКГ.

Нами також було оцінено скарги пацієнтів з ФП та коморбідністю при поступленні в стаціонар. Основні з них представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Характеристика основних скарг пацієнтів з ФП на час госпіталізації

Скарги при поступленні	Кількість хворих: абсолютна (відносна)
Серцебиття	146 (80,7 %)
Перебої в роботі серця	134 (74 %)
Задишка	140 (77,3 %)
Головокружіння	48 (26,5 %)
Дискомфорт в грудній клітці	91 (50,3 %)
Пітливість	34 (18,8 %)

Як видно з табл. 3.4, провідними симптомами у хворих з ФП були серцебиття, перебої в роботі серця та задишка. Половина хворих під час паросизму ФП відчували також і дискомфорт в грудній клітці. Причому виявлено, що чоловіки та жінки з однаковою частотою відчували симптоми аритмії. Проте серед інших симптомів під час пароксизму ФП у чоловіків достовірно переважала задишка ($p=0,02$), тоді, як серед жінок – запаморочення ($p=0,03$).

За важкістю клінічних проявів ФП, згідно з класифікацією EHRA, 2016 р. хворі поділені на 3 класи (4-го класу не спостерігалось), рисунок 3.8.

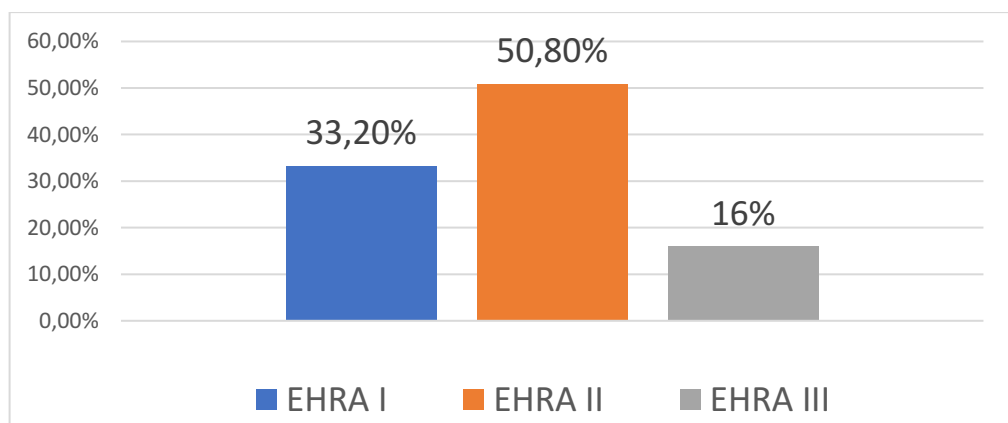


Рисунок 3.8 – Важкість симптомів у пацієнтів з ФП

Відповідно, як видно з рисунку 3.8, серед обстежених нами пацієнтів переважали симптоми EHRA II, тоді як найменшою виявилась частка EHRA III. Тобто, серед обстеженої когорти пацієнтів з ФП найчастіше зустрічалися симптоми, що не порушують їх повсякденну діяльність. Згідно із сучасною класифікацією клас шкали EHRA II поділяють на EHRA II а. та EHRA II б. Серед наших пацієнтів з коморбідністю та класом EHRA II переважали особи з EHRA II а. – 67,5 %.

Аналізуючи гендерні відмінності вираженості серцебиття в групі обстежених нами хворих з ФП, ЧСС виявилась приблизно однаковою як в чоловіків, так і в жінок. Вираженість симптомів за шкалою EHRA у них також суттєво не відрізнялись.

Проте відстежено, що симптоми значно частіше відчували в групах пароксизмальної та персистуючої форми ФП – в 94,5 % випадків проти 67,7 % в групі постійної форми ($p=0,003$).

Згідно з даними, отриманими нами, при аналізі клінічної симптоматики пацієнтів з коморбідністю та без неї виявлено, що пацієнти з ЦД відчували серцебиття та перебої в роботі серця в 52,5 % випадків, тоді як в групі без ЦД – в 73,6 % випадків ($p=0,004$). Тобто, хворі з АГ та ЦД часто не відчували симптомів аритмії, що, можливо мало вплив на трансформацію ФП у них в перманентну форму.

Нами також проаналізовано вплив ФВ на розвиток ФП при коморбідності з АГ і ЦД та виявлено, що при зниженні ФВ нижче 50 % ФП виникала в 89,2 % випадків, тоді як в групі з ФВ вищою за 50 % ФП діагностувалась лише в 75 % випадків ($p=0,016$). Тобто зниження ФВ в умовах супутніх АГ та ЦД може мати вагомий вплив на розвиток пароксизмів ФП.

Визначено основні групи препаратів, що отримували пацієнти з ФП та супутніми АГ і ЦД, таблиця 3.5.

Таблиця 3.5 – Основні групи препаратів, що отримували пацієнти з ФП та коморбідними АГ і ЦД

Препарати	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість (n=181)	Відносна кількість (%)
Антиаритмічні препарати 1С класу, кордарон	111	61,4
Бета-адреноблокатори	149	82,3
Інгібітори АПФ	97	53,6
Антагоністи кальцію	30	16,6
Блокатори рецепторів ангіотензину	48	26,5
Статини	122	67,4
Сечогінні препарати	114	63
Варфарин, пероральні антикоагулянти	87	48,1
Пероральні цукрознижуючі	40	22,1
Інсулінотерапія	5	2,8

Як видно з таблиці 3.5, для медикаментозного відновлення синусового ритму пацієнтам з ФП найчастіше застосовували антиаритмічні препарати 1С класу та кордарон. Причому останній призначали у 47 % випадків, а антиаритмічні препарати 1С класу використовували у 14,4 %. У 5,6 % випадків ритм вдалося відновити за допомогою електроімпульсної терапії.

Для контролю ЧСС більшість пацієнтів отримували бета-адреноблокатори. При АГ з метою зниження АТ половина пацієнтів отримувала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. З метою корекції показників ліпідограми більшості пацієнтів призначено статини. Пацієнти, яким не вдалось відновити СР, з метою антикоагулянтної терапії призначено пероральні антикоагулянти у 28,2 % випадків та варфарин у

19,9 %. Пацієнти з ЦД набагато частіше отримували пероральні цукрознижуючі препарати, ніж інсулінотерапію.

Також 12 % пацієнтів з ФП, у яких спостерігалась супутня СН, отримували ранолазин.

3.3 Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від наявності фібриляції передсердь та коморбідності

Надалі проводилась оцінка відмінностей між попередньо сформованими групами ФП з АГ, з АГ та ЦД і груп СР з АГ та з АГ і ЦД.

Клініко-функціональна характеристика показників 1-5 груп представлена у таблиці 3.6.

Як видно з таблиці 3.6, тривалість анамнезу ФП виявилась найвищою в групі з ЦД, оскільки саме ці пацієнти найчастіше не відчували симптомів аритмії і, відповідно, серед них спостерігалась найбільша частка постійної форми.

Відомо, що вік суттєво пов'язаний з частотою виявлення ФП. За нашими даними найстарші пацієнти були в групі ФП з АГ і ЦД – в середньому на 10 років старші, ніж в групі ізольованої ФП. ($p=0,0004$).

Тривалість анамнезу АГ і ЦД впливає на розвиток ФП. Анамнез АГ найдовше реєструвався в групі ФП з АГ і ЦД проти груп ізольованої АГ з ФП та з СР. ($p=0,00009$). Звичайно, чим тривалішим був анамнез коморбідних АГ і ЦД, тим більша частка хворих мала ФП.

Якщо не брати до уваги постійну форму ФП, то середня тривалість епізоду в групі пароксизмальної ФП становила ($4,4 \pm 1,2$) днів, в групі персистуючої форми ФП – ($11,6 \pm 2,0$) днів. В групі ізольованої ФП середня тривалість епізоду була ($7,7 \pm 1,7$) днів, в групі ФП та АГ – ($18,0 \pm 3,9$) днів, а в групі ФП, АГ та ЦД – ($13,1 \pm 4,7$) днів.

Таблиця 3.6 – Порівняння клініко-лабораторних показників в групах хворих

Показник	ФП без АГ і ЦД (1)	ФП+АГ (2)	ФП+АГ+ЦД (3)	СР+АГ (4)	СР+АГ+ЦД (5)
<i>Клінічні показники</i>					
Вік, років	53,8 ± 3,0 (2,3)	61,3 ± 0,8 (1)	63,0 ± 1,0 (1,2)	60,6 ± 2,8 (5)	57,6 ± 1,5 (4)
Індекс Кетле, кг/м ²	26,7 ± 0,7 (2,3,4,5)	29,5 ± 0,4 (1)	32,4 ± 1,1 (1,2)	32,1 ± 3,3 (1,2)	30 ± 1,2 (1)
Куріння, пачкороки	17,7 ± 3,7	26,0 ± 2,9	21,7 ± 8,1	-	-
ГХ, років	-	11,1 ± 0,7 (3)	18,2 ± 1,5 (2,4)	11,6 ± 2,8 (3)	15,8 ± 1,5
Тривалість анамнезу ФП, днів	56,8 ± 6,1 (2,3)	130,24 ± 8,5 (1,3)	798,9 ± 20,5 (1,2)	-	-
<i>Лабораторні показники</i>					
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,4 (2,3)	6,0 ± 0,1 (1,3)	8,8 ± 0,6 (1,2)	5,7 ± 0,3 (5)	10,0 ± 0,9 (4)
Білірубін, ммоль/л	22,5 ± 7,2 (2,3)	14,1 ± 1,3 (1)	12,7 ± 1,1 (1)	9,8 ± 1,5	9,6 ± 1,1
АсаТ, ммоль/л	126,1 ± 88,9 (2,3)	25,0 ± 1,2 (1)	28,3 ± 2,0 (1)	22,9 ± 4,2	25,0 ± 2,4
АлаТ, ммоль/л	99,2 ± 58,8 (2,3)	27,5 ± 1,9 (1)	30,7 ± 3,0 (1)	21,7 ± 3,9	32,5 ± 4,4 (4)
Глікований Нb, %	5,7 ± 0,4	5,7±0,1 (3)	7,5 ± 0,3 (2)	5,4 ± 0,2	7,3 ± 0,3 (4)
<i>Індекси коморбідності</i>					
Чарлсон (% виживання)	82,3 ± 5,3 (2,3)	74,1 ± 2,0 (1,3)	41,9 ± 3,0 (1,2)	76,0 ± 6,7	67,0 ± 5,3 (4)
CIRS	8,9 ± 0,7 (2,3)	10,6 ± 0,4 (1,3)	14,3 ± 0,6 (1,2)	10,5 ± 0,8	14,6 ± 1,0 (1,2,4)
Procam Weibull	10,9 ± 3,0	11,6 ± 0,9 (3)	17,3 ± 1,5 (2)	16,0 ± 5,3	18,4 ± 3,5 (1,2,4)
Примітка. В дужках вказана достовірна відмінність (p<0,05) між групами 1-5.					

Нами виявлено, що у хворих, які відрізнялись надлишковою масою тіла, ФП виявляли на 2,5 роки раніше. А за наявності ЦД, ФП виникала в осіб, які були на 3 роки молодші в порівнянні з контрольною групою ($p=0,0067$).

Індекс Кетле у нашому дослідженні виявився найвищим у групі ФП з коморбідними АГ і ЦД, тоді як в групі ідіопатичної ФП – найнижчим. ($p=0,01$).

В обстежених нами пацієнтів в групі ФП без коморбідності спостерігалось значне порушення показників функціонального стану печінки. У вказаній когорті хворих інцидент ФП, як правило, співпадав з алкогольним ексцесом. Пацієнти з ФП, які хронічно вживали алкоголь (згідно з отриманими даними опитувальника CAGE) мали в 3-4 рази вищі показники білірубину, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, ніж ті, які алкоголю не вживали ($p=0,00001$). Тобто вживання алкоголю в когорті обстежених нами хворих виявилось провідним фактором ризику виникнення пароксизму ФП в групі ФП без коморбідності.

10-річний ризик розвитку ЦД за шкалою DRS в когорті обстежених нами хворих в середньому становив 7 балів, що оцінювався як відносно низький.

Згідно з індексом коморбідності Чарлсона показник виживаності пацієнтів закономірно був найвищим в групі з ідіопатичної ФП, тоді як найнижчий – в групі ФП, АГ і ЦД ($p=0,0001$).

Глибина ураження інших органів і систем була найвищою в групах з АГ та ЦД незалежно від наявності чи відсутності ФП ($p=0,0001$).

10-річний ризик гострих коронарних подій згідно із системою Procam Weibull також був найвищим в групах з АГ і ЦД та з ФП чи СР ($p=0,001$). Тобто поєднання таких захворювань як АГ і ЦД суттєво впливає як на виникнення та персистенцію ФП, так і на появу гострих коронарних подій.

Проведено порівняльний аналіз морфофункціональних показників міокарда за даними ЕхоКГ для різних груп пацієнтів, таблиця 3.7.

Таблиця 3.7 – Показники ЕхоКГ в групах хворих залежно від коморбідності

Показник	ФП без АГ та ЦД (1)	ФП+АГ (2)	ФП+АГ+ЦД (3)	АГ (4)	АГ+ЦД (5)
ЛП, см	4,46 ± 0,18 4,5	4,32 ± 0,06 3	4,58 ± 0,08 2,5	4,06 ± 0,14 1	4,12 ± 0,12 1,3
КДР ЛШ, см	5,49 ± 0,19 4,5	5,26 ± 0,06	5,42 ± 0,13 4,5	4,95 ± 0,26 1,3	5,03 ± 0,10 1,3
МШП, см	0,99 ± 0,05 2,3,4,5	1,21 ± 0,01 1,3,4,5	1,29 ± 0,03 1,2,5	1,32 ± 0,05 1,2,5	1,43 ± 0,03 1,2,3,4
Задня стінка ЛШ, см	0,98 ± 0,05 2,3,4,5	1,17 ± 0,01 1,3,4,5	1,23 ± 0,02 1,2,5	1,29 ± 0,04 1,2,5	1,36 ± 0,03 1,2,3,4
Е/А	0,66 ± 0,02	0,74 ± 0,05 3	0,57 ± 0,04 2	0,61 ± 0,05	0,65 ± 0,04
ВТС, см	0,37 ± 0,02 2,3,4,5	0,46 ± 0,01 1,4,5	0,48 ± 0,01 1,4,5	0,54 ± 0,03 1,2,3	0,55 ± 0,01 1,2,3
ІММ ЛШ, г/м ²	107,90 ± 5,87 ^{2,3,4,5}	128,30 ± 2,91 ^{1,3,5}	141,60 ± 4,44 ^{1,2,5}	135,90 ± 4,73 ^{1,5}	156,80 ± 8,15 ^{1,2,3,4}
Примітка. Індексовані показники знизу показують достовірність між даними групами (p<0,05).					

Як видно з таблиці 3.7, у пацієнтів з ФП виявлено значну дилатацію камер серця та гіпертрофію стінок, особливо в групі з ЦД. В групах пацієнтів СР спостерігалась значна гіпертрофія стінок серця, тоді як дилатація була виражена не в такій мірі.

ВТС була найбільшою в групах хворих з АГ та без ФП. Це свідчить про тривалий некорегований перебіг АГ в таких пацієнтів, тоді як особи з ФП мають кращий комплаєнс і гіпертрофія у них не так виражена.

Зовсім несподіваними виявились зміни ехокардіоскопічних показників у когорті обстежених пацієнтів з ФП без будь-якої коморбідності. Згідно з показниками ЕхоКС нами отримано такі дані: ЛП мало найбільші розміри в групі ФП без АГ та ЦД ($p=0,002$). КСР ЛШ був найбільшим в групах ФП без коморбідності та ФП в поєднанні з АГ і ЦД ($p=0,037$). ФВ була найменшою в групах ФП без гіпертонії та діабету та ФП з АГ і ЦД ($p=0,03$). Тому тривале вживання алкоголю, очевидно, має безпосередній вплив на зміни показників ЕхоКС (в групі ФП без коморбідності) та, як наслідок, виникнення пароксизмів ФП.

Виявлено, що гіпертрофія ЛШ була більше виражена в групі хворих з СР і АГ. Це, ймовірно, пов'язано з гіршим медикаментозним контролем АГ порівняно з коморбідними хворими.

МШП та задня стінка ЛШ були найбільш гіпертрофованими в групах СР з АГ та з АГ і ЦД ($p=0,007$).

При різних формах ФП показники ЕхоКГ також різнилися, основні з них наведено у таблиці 3.8.

Як видно з таблиці 3.8, доведено закономірне збільшення розмірів всіх камер серця та стоншення його стінок при постійній формі в порівнянні з пароксизмальною та персистентною.

При аналізі компенсації ЦД виявилось, що за наявності ФП у наших пацієнтів глікований Нв становив 6,5 ммоль/л, тоді як в осіб без ФП – 7,4 ммоль/л. Рівні глюкози при проведенні добового глікемічного профілю також виявились вищими в осіб без ФП. Отже, у пацієнтів з ФП та ЦД рівень компенсації діабету виявився кращим, ніж в групі хворих без ФП, можливо через кращий комплаєнс коморбідних пацієнтів.

Таблиця 3.8 – Показники ЕхоКГ при різних формах ФП

Показник	Пароксизмальна форма (1)	Персистуюча форма (2)	Постійна форма (3)
ЛП, см	4,19 ± 0,06 ³	4,29 ± 0,06 ³	5,17 ± 0,11 ^{1,2}
КСР ЛШ, см	3,63 ± 0,08 ³	3,75 ± 0,08 ³	4,82 ± 0,19 ^{1,2}
КДР ЛШ, см	5,08 ± 0,07 ³	5,24 ± 0,06 ³	6,00 ± 0,18 ^{1,2}
МШП, см	1,23 ± 0,02	1,23 ± 0,02	1,19 ± 0,04
ЗСЛШ, см	1,18 ± 0,02	1,18 ± 0,02	1,15 ± 0,03
ПШ, см	2,57 ± 0,04 ³	2,54 ± 0,05 ³	3,16 ± 0,10 ^{1,2}
ФВ, %	54,8 ± 1,21 ³	54,2 ± 1,19 ³	39,5 ± 1,51 ^{1,2}
Примітка. Верхніми індексами зазначено достовірну відмінність між групами (p = 0,0001).			

Після цього нами було оцінено рівні глікемії та компенсації ЦД за даними глікованого гемоглобіну, залежно від форми ФП, які наведено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Показники компенсації ЦД залежно від форми ФП

Показник	Пароксизмальна форма (1)	Персистуюча форма (2)	Постійна форма (3)
Глікований Нв, %	6,32 ³	6,44	7,11 ¹
Глюкоза натще, ммоль/л	6,68 ³	6,84	8,16 ¹
Примітка. Верхні індекси вказують на достовірну відмінність між групами (p < 0,05).			

Як видно з табл. 3.9, при різних формах ФП рівень глікованого Нв та глікемії натще достовірно різнився і виявився найгіршим при постійній формі ФП.

Також нами проведений аналіз показників ВСР, зареєстрованого під час проведення ХМ ЕКГ, у хворих з ФП та коморбідністю. Ці показники залежно від форми ФП відображено в таблиці 3.10

Таблиця 3.10 – Показники ВСР при формах ФП.

Показник	Пароксизм ФП	Постійна ФП	P
TP, мс ²	3411 ± 499	28327 ± 8956	0,0001
ULF, мс ²	814 ± 77	5047 ± 2101	
SDNN, мс	57 ± 4	184 ± 46	
SDNNi, мс	57 ± 4	160 ± 32	
pNN50, %	7 ± 2	38 ± 17	
rMSSD, мс	34 ± 5	209 ± 47	
VLF, мс ²	1386 ± 179	5328 ± 2137	
HF, мс ²	400 ± 95	9242 ± 3871	
LF, мс ²	760 ± 141	7770 ± 3097	
LF/HF, ум.од	3 ± 0,3	1 ± 0,2	
IC	9 ± 1	2 ± 1	

Як видно з табл. 3.10, показники ВСР поступово підвищувалися при хронізації ФП і достовірно різнилися в групах пароксизмальної і постійної її форми. Можливо, на такі зміни показників ВСР мала вплив ще і коморбідність, яка зазвичай була присутня при постійній формі ФП.

Показники ВСР в групах хворих з коморбідністю відображено в таблиці 3.11

Хоча достовірної різниці в показниках ВСР в групах хворих з АГ, ЦД та без них нам прослідкувати не вдалось (можливо, через відносно невелику кількість пацієнтів в деяких групах), проте, в табл. 3.11 ми чітко бачимо, що всі показники були набагато нижчими в групі СР, ніж у групах з ФП, окрім відношення LF/HF та IC, які навпаки були вищими в групах АГ та ЦД.

Останнім часом вчені також приділяють особливу увагу вивченню дисперсії інтервалу QT, який свідчить про негомогенність процесів

реполяризації шлуночків, а його збільшення розглядають як предиктор фатальних шлуночкових аритмій.

Таблиця 3.11 – Показники варіабельності серцевого ритму в групах хворих з коморбідністю

Показник	ФП без АГ і ЦД	ФП+АГ	ФП+АГ+ЦД	АГ	АГ+ЦД
TP, мс ²	6104 ± 230	7168 ± 199	8147 ± 397	2908 ± 287	1917 ± 272
ULF, мс ²	755 ± 162	1658 ± 222	1505 ± 187	1214 ± 169	739 ± 125
SDNN, мс	83 ± 21	75 ± 10	70 ± 15	53 ± 7,5	44 ± 3
pNN50, %	17,6 ± 1,7	14,8 ± 4,0	8,6 ± 2,5	1,6 ± 0,6	0,8 ± 0,2
rMSSD, мс	73 ± 23	65 ± 14	58 ± 23	17 ± 2,3	15,6 ± 0,8
VLF, мс ²	1944 ± 179	1815 ± 149	1667 ± 146	1164 ± 253	816 ± 160
HF, мс ²	1528 ± 187	1922 ± 180	2590 ± 167	102 ± 27	76 ± 12
LF, мс ²	1527 ± 169	1531 ± 149	2384 ± 236	427 ± 54	284 ± 60
LF/HF, ум.од	1,8 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,2	4,7 ± 1,0	3,8 ± 0,8
IC	6,5 ± 2,2	8,2 ± 1,1	10,4 ± 1,8	19 ± 7	15,3 ± 4,2

За результатами нашого дослідження, достовірної різниці в показниках дисперсії інтервалу QT нам прослідкувати не вдалось (можливо, як і при визначенні ВСР, через невелику кількість обстежених пацієнтів в деяких групах), проте дисперсія інтервалу QT все таки виявилась вищою в групі ФП в порівнянні з СР.

Також вивчено показники добового моніторування АТ залежно від форми ФП (табл. 3.12) та від коморбідної патології (табл. 3.13).

Як видно з табл. 3.12, достовірної різниці між показниками добового моніторування АТ нам також не вдалося прослідкувати, проте ці показники все ж були вищими при пароксизмальній і персистентній формі. Тобто як

вищі показники АТ, так і його коливання мають вагомий вплив на розвиток пароксизмів ФП.

Таблиця 3.12 – Показники ДМАТ при різних формах ФП

Показник	Пароксизмальна форма (1)	Персистентна форма (2)	Постійна форма (3)
Мах. САТ	204,7 ± 9,3	213,3 ± 39,6	191,5 ± 10,5
Мах. ДАТ	124,4 ± 6,3	113,7 ± 8,4	104,5 ± 0,5
Мах. коливання САТ	86,5 ± 8,2	102,0 ± 28,6	70,5 ± 5,5
Мах. коливання ДАТ	51,9 ± 5,6	50,0 ± 3,0	44,0 ± 4,0

Таблиця 3.13 – Показники ДМАТ в групах хворих.

Показник	ФП без АГ та ЦД	ФП+АГ	ФП+АГ+ЦД
Мах. САТ	142,0 ± 8,6	219,9 ± 8,5	177,6 ± 14,4
Мах. ДАТ	99,0 ± 6,9	122,1 ± 5,7	121,2 ± 11,9
Мах. коливання САТ	69,0 ± 7,7	98,0 ± 8,5	63,0 ± 10,7
Мах. коливання ДАТ	56,0 ± 6,9	49,2 ± 5,3	54,0 ± 8,4

Як ми бачимо в табл. 3.13, показники систолічного АТ, діастолічного АТ та максимальні добові коливання АТ виявились найвищими в групі ФП та АГ. Можливо, пацієнти з ФП, АГ та ЦД мають кращий комплаєнс, тому їхні показники мають тенденцію до зниження, порівняно з групою лише АГ при ФП.

Підсумовуючи даний розділ, можна зазначити, що серед наших пацієнтів з ФП і коморбідністю достовірно переважали особи чоловічої статі, причому вони виявились на 4 роки молодшими за жінок. Більше половини хворих з ФП були старші 60 років. Також найбільша частка пацієнтів, у яких виявили ФП мала анамнез АГ 10-20 років, тобто таке ускладнення гіпертензивного серця як ФП може виникнути вже після 10 років тривалості

АГ. А от анамнез ЦД в середньому становив 5 років, тобто ФП у таких пацієнтів може розвинутиися вже після 5 років тривалості останнього. Також відмічено, що особи з ЦД достовірно рідше відчували симптоми аритмії і, відповідно, ФП у них частіше мала тенденцію до трансформації у постійну форму. Виявлено, що у пацієнтів з ЦД та надлишковою масою тіла ФП виникала в середньому на 3 роки раніше, порівняно з іншими.

На тлі коморбідного перебігу АГ та ЦД у 1/5 частини наших пацієнтів за допомогою ХМ ЕКГ виявлено приховану безсимптомну ФП. Можливо, для покращення скринінгу ФП при даній коморбідності 24-годинна реєстрація є недостатньо інформативною, а ХМ ЕКГ повинно тривати 72 години.

Доведено, що в групі хворих з ФП без коморбідності провідним фактором ризику розвитку пароксизму ФП було хронічне вживання алкоголю.

Результати даного розділу опубліковані в наукових працях автора: [203, 204, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212].

РОЗДІЛ 4

ЕТИОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА ПРИЧИННІ ФАКТОРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

4.1 Особливості ремоделювання міокарда у хворих з фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу

Загальними критеріями встановлення гіпертензивного серця при ГХ є: збільшення ІММ ЛШ більше 115 г/м^2 для чоловіків та вище 95 г/м^2 для жінок, а також ВТС понад $0,42 \text{ см}$ [177].

Маса міокарда ЛШ є однією із провідних характеристик гіпертензивного серця. У нашому дослідженні наявність ФП діагностували у $82,1 \%$ хворих з ІММ ЛШ більше 125 г/м^2 , тоді як в осіб з ІММ ЛШ менше 125 г/м^2 – лише в $5,3 \%$ ($p=0,04$).

Виявлено, що збільшення ІММ ЛШ до 124 г/м^2 значно підвищує ризик виникнення ФП у коморбідних хворих, чутливість 73% , специфічність 56% , площа під кривою $0,65$, $p=0,04$ (рис. 4.1)

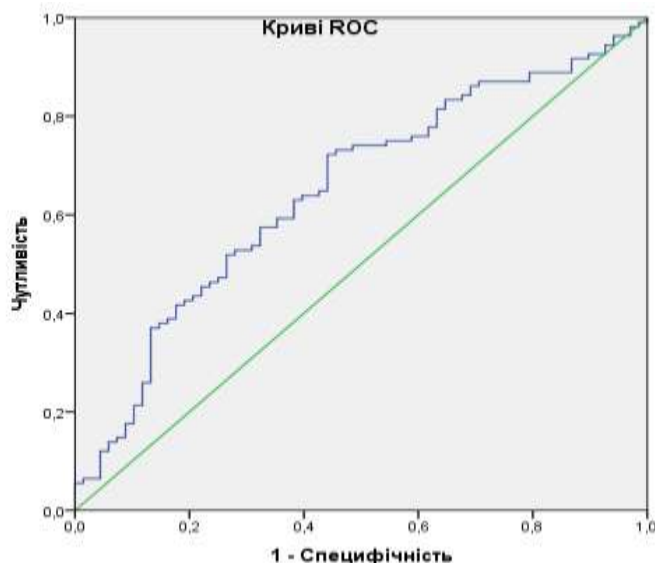


Рисунок 4.1. – Залежність ризику ФП від ІММ ЛШ

Проведений аналіз масометричних даних дозволив нам визначити порогові значення показників, які можуть вказувати на розвиток гіпертензивної кардіоміопатії, або, за визначенням академіка Дзяка Г.В., гіпертонічної хвороби серця (ГХС) [138].

Критеріями встановлення гіпертензивної кардіоміопатії або ГХС у наших пацієнтів виявились:

- ІММ ЛШ $> 130 \text{ г/м}^2$ (чол.), $> 121 \text{ г/м}^2$ (жін.)
- ВТС $\geq 0,42 \text{ см}$
- ЛП $> 4,0 \text{ см}$.

І саме при такому ІММ ЛШ в чоловіків і жінок набагато частіше виявляли ФП. Тобто на розвиток ФП мала вплив не стільки наявність гіпертензивного серця, як розвиток гіпертензивної кардіопатії, яка виникає при більшому ІММ ЛШ.

ГХС виявлена у 67,2 % хворих з АГ. В одній і тій же віковій категорії при наявній ГХС анамнез АГ становив ($14,37 \pm 0,76$) років, тоді як в осіб без неї – ($7,92 \pm 0,47$) років, $p=0,01$. ГХС децю частіше зустрічалася серед чоловіків 58,5 % проти 41,5 % у жінок.

ВТС є одним з основних показників гіпертрофії стінок ЛШ та ГХС. Виявлено, що збільшення останньої асоціюється зі збільшенням віку, ЧСС, САТ, наявністю АГ.

Хоча достовірної різниці між ВТС та ІММ ЛШ при різних ступенях АГ нами не виявлено, проте товщина стінок все ж збільшувалась – від ($0,43 \pm 0,01$) см при 1 ст. до ($0,52 \pm 0,02$) см при 3 ст.

ІММ ЛШ також підвищувався – від ($100,6 \pm 6,9$) г/м^2 при 1 ст. до ($150,3 \pm 5,0$) г/м^2 при 3 ст.

Також встановлено взаємозв'язок збільшення ВТС у наших хворих зі збільшенням тривалості АГ та рівня систолічного АТ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Залежність зростання ВТС від тривалості АГ та рівня систолічного АТ

Показник	ВТС $\leq 0,42$	ВТС $\geq 0,45$	P
Тривалість АГ, р	8,67 \pm 0,67	14 \pm 0,76	0,0001
САТ, мм рт.ст.	136 \pm 2,85	162,5 \pm 2,32	0,0001

Як бачимо з таблиці 4.1, ВТС серця достовірно збільшувалась при довшій тривалості АГ та вищих показниках систолічного АТ. Тобто значну гіпертрофію міокарда виявляють вже через 14 років тривалості АГ.

За даними ROC-аналізу, ГК в наших хворих виявляли в середньому при тривалості ГХ 9 років, чутливість 74%, специфічність 59 %, 95 % ДІ 0,66-0,80, площа під кривою 0,74, $p=0,03$ (рис. 4.2).

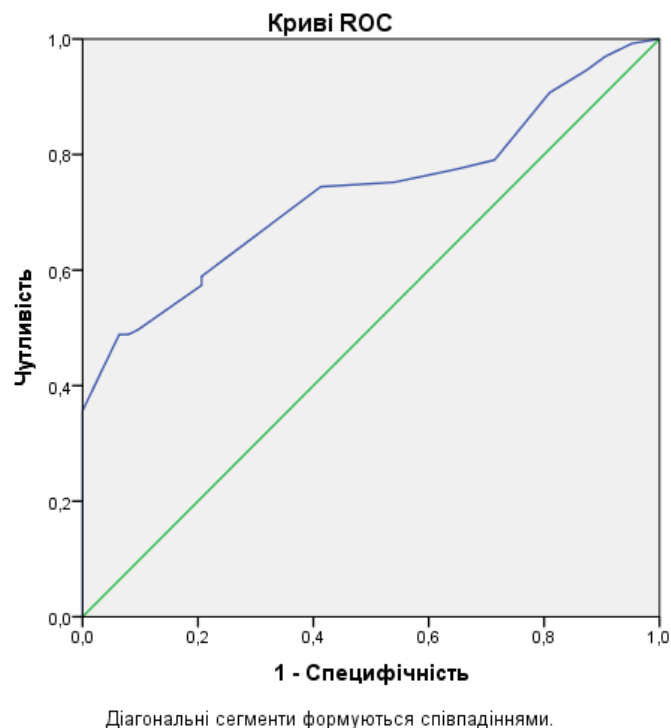


Рисунок 4.2 – Залежність виникнення ГК від тривалості АГ

Причому виявлено, що при такій же тривалості АГ (9 років) найчастіше розвивається концентрична гіпертрофія ЛШ (чутливість 73 %, специфічність 53 %, 95 % ДІ 0,58-0,74, площа під кривою 0,66, $p=0,04$).

Гіпертрофія ЛШ, особливо концентрична, є одним з чинників розвитку діастолічної дисфункції та, як наслідок, дилатації ЛП. Останнє є умовою для розвитку електричної нестабільності міокарда та виникнення вогнищ re-entry, що сприяє ініціації ФП. Власне, формування концентричного типу гіпертрофії ЛШ при супутніх АГ і ЦД серед обстежених нами пацієнтів асоціювався з розвитком ФП.

Форми ФП також мали вагомий вплив на розвиток різних типів ремоделювання міокарда (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Типи ремоделювання міокарда при різних формах ФП

Тип ремоделювання	Пароксизмальна форма (1)	Персистентна форма (2)	Постійна форма (3)
Концентричне ремоделювання	23,3 % (3)	13,4 %	2,9 % (1)
Концентрична гіпертрофія	60,0 % (3)	56,1 %	28,2 % (1)
Ексцентрична гіпертрофія	6,8 % (3)	23,2 %	50 % (1)
Дилатаційний тип	3,2 % (3)	3,6 %	14,7 % (1)
Змішаний тип	6,7 %	3,7 %	4,2 %
Примітка. В дужках знизу вказано достовірну відмінність між групами ($p < 0,05$).			

Як видно з таблиці 4.2, концентрична гіпертрофія у обстежених нами хворих з ФП найчастіше зустрічалась при пароксизмальній формі ($p=0,0001$). А от ексцентрична гіпертрофія та дилатаційний тип ремоделювання достовірно переважали при постійній формі ($p=0,00001$).

На відміну від розвитку концентричної гіпертрофії при АГ і ЦД на розвиток ремоделювання за типом ексцентричної гіпертрофії мала вплив

лише ФП. При наявності ФП ексцентричну гіпертрофію в середньому виявляли у чверті хворих, тоді як в осіб без ФП – не виявлено ні в кого. Причому серед хворих з ФП ексцентричну гіпертрофію в половині випадків реєстрували при розвитку постійної її форми.

За даними ROC-аналізу (рис. 4.3) вдалось прослідкувати, що постійна форма ФП сприяє розвитку ексцентричного типу ремоделювання серця (площа під кривою 0,68, чутливість 53 %, специфічність 84 %, $p=0,05$).

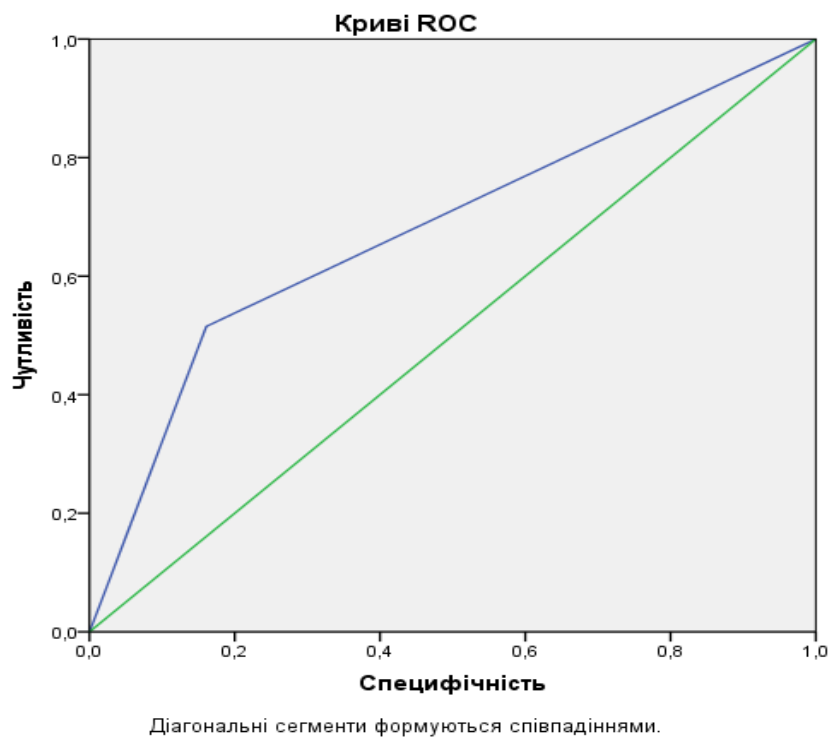


Рисунок 4.3 – Достовірність розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда при постійній формі ФП

В залежності від наявності коморбідної патології в групах хворих з ФП та СР простежено розвиток різних типів ремоделювання ЛШ. При цьому виявлено різницю в ремоделюванні міокарда, залежно від наявності ФП, АГ та ЦД (табл. 4.3). Як видно з таблиці 4.3, на розвиток ексцентричної гіпертрофії має вплив лише наявна ФП незалежно від коморбідності ($p < 0,05$), оскільки в хворих з СР такого виду гіпертрофії не було виявлено ні в кого.

Таблиця 4.3 – Типи ремоделювання залежно від наявності ФП і коморбідності з АГ і ЦД

Тип ремоделювання	ФП без АГ і ЦД (1)	ФП+АГ (2)	ФП+АГ+ЦД (3)	АГ (4)	АГ+ЦД (5)
Концентричне ремоделювання	25 % (3,5)	19,7 % (5)	5,7 % (1,4)	30 % (3,5)	0 % (1,2,4)
Концентрична гіпертрофія	18,8% (2,3,4,5)	54,2 % (1, 5)	60,2 % (1,5)	70 % (1)	100 % (1,2,3)
Ексцентрична гіпертрофія	31,3% (4,5)	19,6 % (4,5)	26,4 % (4,5)	0 % (1,2,3)	0 % (1,2,3)
Дилятаційний тип	12,5 % (2,3,4,5)	2,8 % (1)	1,9 % (1)	0 % (1)	0 % (1)
Змішаний тип	12,4 %	3,7 %	5,8 %	0 %	0 %
Примітка. В дужках знизу вказано достовірну відмінність між групами ($p < 0,05$).					

Дилятаційний тип найчастіше спостерігався в групі ФП без коморбідності ($p < 0,05$), ймовірно, це зумовлено впливом хронічного вживання алкоголю, який міг провокувати пароксизм ФП. Змішаний тип ремоделювання також зустрічався лише серед хворих з ФП.

Також можна припустити, що ЦД має вагомий вплив на розвиток гіпертрофічного типу ремоделювання, а саме концентричної гіпертрофії, адже у хворих з ЦД цей вид ремоделювання виявляли найчастіше ($p=0,007$).

Ще одним чинником впливу як на ремоделювання міокарда, так і на розвиток ФП має ожиріння, особливо через призму гендерних особливостей. Відомо, що жінки частіше хворіють ожирінням та ЦД, при цьому встановлено, що при ожирінні частіше виникає ексцентрична гіпертрофія, а при ЦД – концентрична.

Нами виявлено, що 24,7 % жінок хворіли ЦД, причому ІМТ у них не був підвищений. Тоді як чоловіків з ЦД без підвищеного індексу Кетле було лише 9,1 %. І, навпаки, ожиріння без ЦД виявлено в 21,5 % жінок, а в

чоловіків – в 33,1 %. Тобто у жінок частіше був присутній ЦД без ожиріння, тоді як в чоловіків – навпаки, ожиріння без ЦД.

При цьому концентрична гіпертрофія набагато частіше зустрічалася у жінок, тоді як ексцентрична – у чоловіків (рис. 4.4).

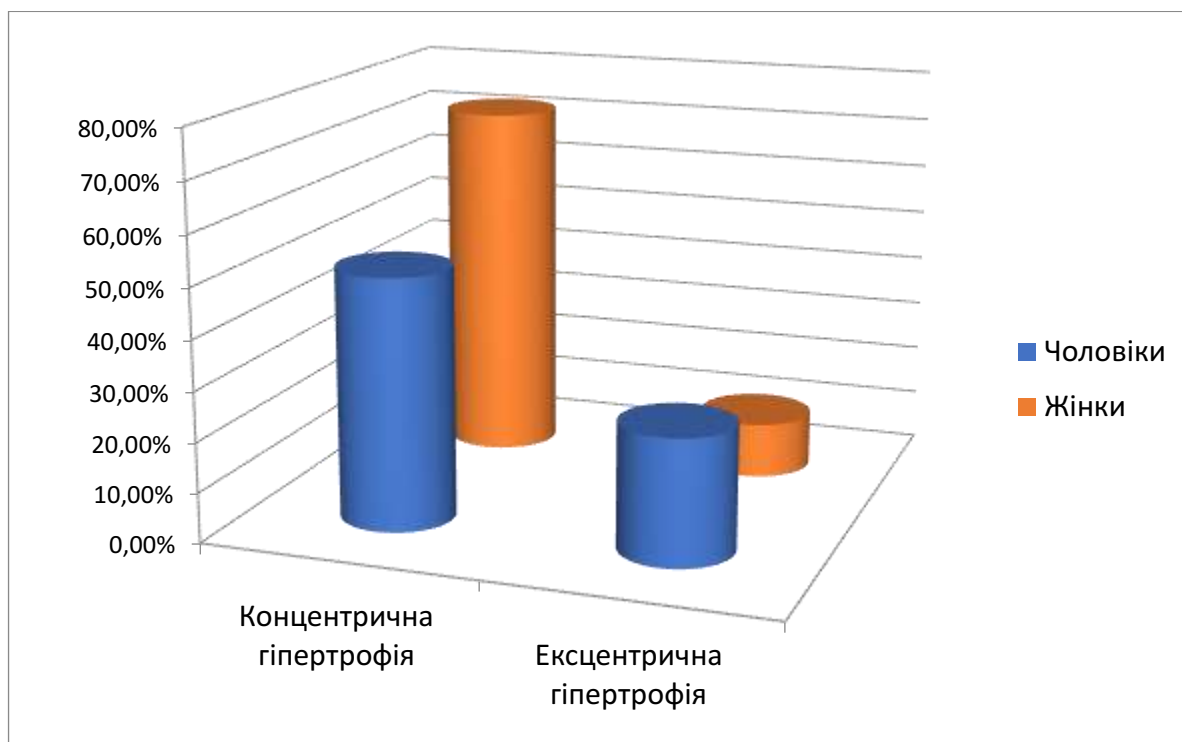


Рисунок 4.4 – Типи ремоделювання згідно з гендерним розподілом пацієнтів

Клініко-функціональні показники за наявності та відсутності у наших хворих гіпертрофічної кардіоміопатії при різних формах ФП представлено в таблицях 4.4, 4.5, 4.6.

Таблиця 4.4 – Показники в групі пароксизмальної форми ФП.

Показник	Пароксизмальна форма		P
	З ГК	Без ГК	
1	2	3	4
Вік, р	56,5 ± 1,3	58,6 ± 2,0	0,01
Індекс Кетле, кг/м ²	30,6 ± 0,9	27,2 ± 0,8	0,03

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
Тривалість АГ, р	10,9 ± 1,5	7,8 ± 0,9	0,04
Тривалість ЦД, р	5,1 ± 1,6	5,5 ± 1,8	> 0,05
Глікований Нб, %	6,5 ± 0,3	5,9 ± 0,2	0,01
ЛП, см	4,3 ± 0,06	4,0 ± 0,1	0,02
КСР ЛШ, см	3,7 ± 0,1	3,4 ± 0,1	> 0,05
КДР ЛШ, см	5,2 ± 0,09	4,9 ± 0,1	0,0001
МШП, см	1,35 ± 0,03	1,06 ± 0,02	0,0001
ЗСЛШ, см	1,3 ± 0,02	1,02 ± 0,02	0,01
ПШ, см	2,6 ± 0,05	2,5 ± 0,07	> 0,05
ФВ, %	53,5 ± 1,3	56,5 ± 2,3	0,001
ВТС, см	0,52 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,0001
ІММ ЛШ, г/м ²	140,8 ± 3,6	99,4 ± 3,6	0,002

Як видно з таблиці 4.4, при пароксизмальній формі особи з ГК були молодшими, проте мали вищий індекс Кетле, більшу тривалість АГ, вищі рівні глікованого Нб, більші ЛП, КДР ЛШ, збільшені товщини стінок, ІММ ЛШ та нижчу ФВ.

У групі персистентної форми ФП особи з ГК були старшими, мали вищий індекс Кетле, тривалість АГ та ЦД, більше ЛП, КСР ЛШ, товщину стінок та ІММ ЛШ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники в групі персистентної форми ФП.

Показник	Персистентна форма		Р
	З ГК	Без ГК	
1	2	3	4
Вік, р	64,1 ± 0,9	60,0 ± 1,5	0,03
Індекс Кетле, кг/м ²	31,0 ± 0,8	28,3 ± 0,6	0,02

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
Тривалість АГ, р	15,2 ± 1,3	7,9 ± 0,7	0,0001
Тривалість ЦД, р	5,3 ± 0,9	2,3 ± 1,3	0,01
Глікований Нв, %	6,5 ± 0,3	6,3 ± 0,6	> 0,05
ЛП, см	4,4 ± 0,07	4,1 ± 0,08	0,001
КСР ЛШ, см	3,9 ± 0,1	3,5 ± 0,1	0,004
КДР ЛШ, см	5,3 ± 0,08	5,1 ± 0,09	> 0,05
МШП, см	1,34 ± 0,02	1,07 ± 0,03	0,0001
ЗСЛШ, см	1,27 ± 0,01	1,03 ± 0,02	0,0001
ПШ, см	2,5 ± 0,05	2,5 ± 0,08	> 0,05
ФВ, %	52,8 ± 1,5	56,0 ± 1,7	> 0,05
ВТС, см	0,50 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,0001
ІММ ЛШ, г/м ²	145,1 ± 3,6	105,9 ± 3,7	0,0001

А от в групі постійної форми ФП, як видно з таблиці 4.6, пацієнти з ГК були старшими, мали більшу тривалість АГ та показники глікованого Нв, підвищений КСР ЛШ та КДР ЛШ, ВТС, проте ФВ в них була вищою, ніж в осіб без ГК.

Таблиця 4.6 – Показники в групі постійної форми ФП

Показник	Постійна форма		Р
	З ГК	Без ГК	
1	2	3	4
Вік, р	64,3 ± 1,5	57,8 ± 1,8	0,01
Індекс Кетле, кг/м ²	33,0 ± 1,4	33,7 ± 2,0	> 0,05
Тривалість АГ, р	16,8 ± 2,1	9,3 ± 0,9	0,006
Тривалість ЦД, р	5,6 ± 1,7	5,9 ± 1,1	> 0,05
Глікований Нв, %	7,8 ± 0,5	6,6 ± 0,4	0,04
ЛП, см	4,97 ± 0,07	5,5 ± 0,2	> 0,05

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
КСР ЛШ, см	$4,32 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,3$	0,002
КДР ЛШ, см	$5,6 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,3$	0,005
МШП, см	$1,32 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$	0,0001
ЗСЛШ, см	$1,29 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,03$	0,0001
ПШ, см	$3,1 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2$	$> 0,05$
ФВ, %	$42,6 \pm 1,6$	$34,8 \pm 2,2$	0,02
ВТС, см	$0,48 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	0,0001
ІММ ЛШ, г/м ²	$153,5 \pm 6,4$	$138,8 \pm 10,4$	$> 0,05$

Очевидно, розвиток ГК при різних формах ФП залежить від таких показників як ожиріння, тривалість АГ та ЦД, вищих показників АТ та рівнів його добових коливань, рівнів глікованого Нь, масометричних та функціональних показників ЕхоКС.

Виявлено, що показники добової варіабельності АТ (згідно з даними добового моніторингу АТ) та ЕхоКС мають вагомий вплив на розвиток гіпертензивної кардіопатії. Тому ми порівняли ці показники в групах з ГК та без неї.

Вплив показників АТ за даними добового моніторингу АТ та показників ЕхоКС на розвиток ГК відображено в таблицях 4.7 та 4.8.

Як видно з таблиці 4.7, в пацієнтів з ГК були достовірно вищими показники максимального систолічного АТ та діастолічного АТ, а також більший розмах коливань систолічного АТ.

В таблиці 4.8 ми можемо спостерігати, що при розвитку гіпертензивної кардіоміопатії достовірно підвищується передсердно-шлуночкове відношення (ПШВ), ВТС серця та ІММ ЛШ, а от індекс об'єм-маса ІОМ виявився навпаки нижчим.

Таблиця 4.7 – Показники ДМАТ при ГК та без неї

Показник	Гіпертонічна кардіопатія	Без гіпертонічної кардіопатії	P
САТ max, мм рт.ст	218,8 ± 8,4	165 ± 18,6	0,01
ДАТ max, мм рт.ст	122,7 ± 4,5	100,5 ± 6,6	0,03
Добові коливання САТ, мм рт.ст	98,2 ± 7,9	57 ± 6,9	0,002

Таблиця 4.8 – Показники ЕхоКГ при ГК та без неї

Показник	З ГК	Без ГК	P
ПШВ, ум.од	0,85 ± 0,007	0,81 ± 0,01	0,01
ВТС, см	0,51 ± 0,007	0,41 ± 0,009	0,0001
ІОМ, мл/г	0,45 ± 0,006	0,64 ± 0,02	0,0001
ІММ, г/м ²	148,2 ± 2,5	109,8 ± 3,2	0,0001

Отже, аналізуючи попередні таблиці (4.7 та 4.8), можна відзначити, що на розвиток ГК виявили вагомий вплив як набагато вищі показники систолічного і діастолічного АТ та розмахи їх добових коливань, так і значна гіпертрофія міокарда. А також, як згадувалось вище, окрім цих показників, вагомий вплив на розвиток ГК виявили наявність ожиріння та рівні компенсації ЦД.

4.2 Фіброз міокарда у хворих з фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу

Відомо, що надмірний фіброз передсердь бере участь у патогенезі ФП, але мало що відомо про фіброзний статус ЛШ у пацієнтів із ФП.

Частина наших пацієнтів з аритмічним синдромом, що розвинувся чи прогресував на тлі коронавірусної інфекції для вирішення діагностичного питання щодо можливості виникнення міокардиту були скеровані на МРТ

серця з контрастуванням. З іншого боку, мета цього дообстеження також ґрунтувалася на наявних в наших пацієнтів даних, які чітко підтверджували прогресування ФП, що, можливо, корелювало з розвитком фіброзу міокарда.

МРТ обстеження проводилось з контрастуванням гадолінієм. В режимі PSIR оцінювалось його виведення сегментами міокарда ЛШ через 15 хв. після введення. Оцінювалась 17-сегментна модель ЛШ.

Обстежено 10 пацієнтів з ФП, АГ та ЦД. Серед обстежених 7 чоловіків, 3 жінки. Вік обстежених коливався від 38 до 59 років і в середньому становив $(51,6 \pm 2,0)$ років. Оскільки, до розвитку міокардиту більш схильні особи молодого і середнього віку, та з метою помилкового трактування вікового фіброзу, пацієнти, старше 60 років на МРТ-обстеження не скеровувались.

У 9 хворих була наявна АГ. Її тривалість коливалася від 2 до 25 років та в середньому становила $(12,9 \pm 3,3)$ років. ЦД був присутній в половини хворих, тривав від 4 до 8 років, в середньому $(5,6 \pm 0,9)$ років.

У трьох хворих з ФП в анамнезі мали перенесені інсульти і один – транзиторні ішемічні атаки. У п'яти пацієнтів спостерігалась пароксизмальна форма ФП, у трьох – персистуюча та у двох – постійна. Причому серед хворих з пароксизмом ФП у одного хворого були відсутні симптоми, проте під час проведення ХМ ЕКГ виявлено 330 епізодів ФП. У трьох з них пароксизм пройшов самостійно. При персистуючій формі кількість епізодів за рік в середньому становила $5,3 \pm 2,3$. Тривалість постійної форми становила 5 років.

Приклад МРТ пацієнта Р., 48 років, з АГ та персистуючою формою ФП (2-3 епізоди на рік), вказаний на рисунку 4.5.

Ділянки, в яких спостерігалось кумулювання контрасту в міокарді ЛШ, на знімку відзначалися білим кольором. Зважаючи на це, на рисунку 4.5 прослідковується інтрамуральне накопичення парамагнетика (гадолінію) в МШП (вказано стрілкою), що вказує на її фіброзні зміни.



Рисунок 4.5 – МРТ грудної клітки з контрастуванням гадолінієм пацієнта Р.

Приклад знімку іншого пацієнта А., 38 років, без коморбідності у вигляді АГ і ЦД, проте з частими безсимптомними пароксизмами ФП (за даними ХМ ЕКГ), рисунок 4.6.

Зокрема, на знімку 4.6 наявне інтрамуральне накопичення парамагнетика в МШП та задній стінці ЛШ (позначено стрілками), що відповідає їх фіброзним змінам.

У групі хворих, в яких на МРТ був виявлений фіброз ЛШ, ми оцінили показники ЕхоКГ (табл. 4.9).

Як видно з таблиці 4.9, усі пацієнти з виявленим фіброзом ЛШ відзначалися вираженою дилатацією камер та потовщенням стінок серця.

При аналізі ремоделювання міокарда нормальну геометрію виявили в 1 хворого, концентричне ремоделювання – у 2, концентричну гіпертрофію – у 5 (рис. 4.6), ексцентричну гіпертрофію – у 2.

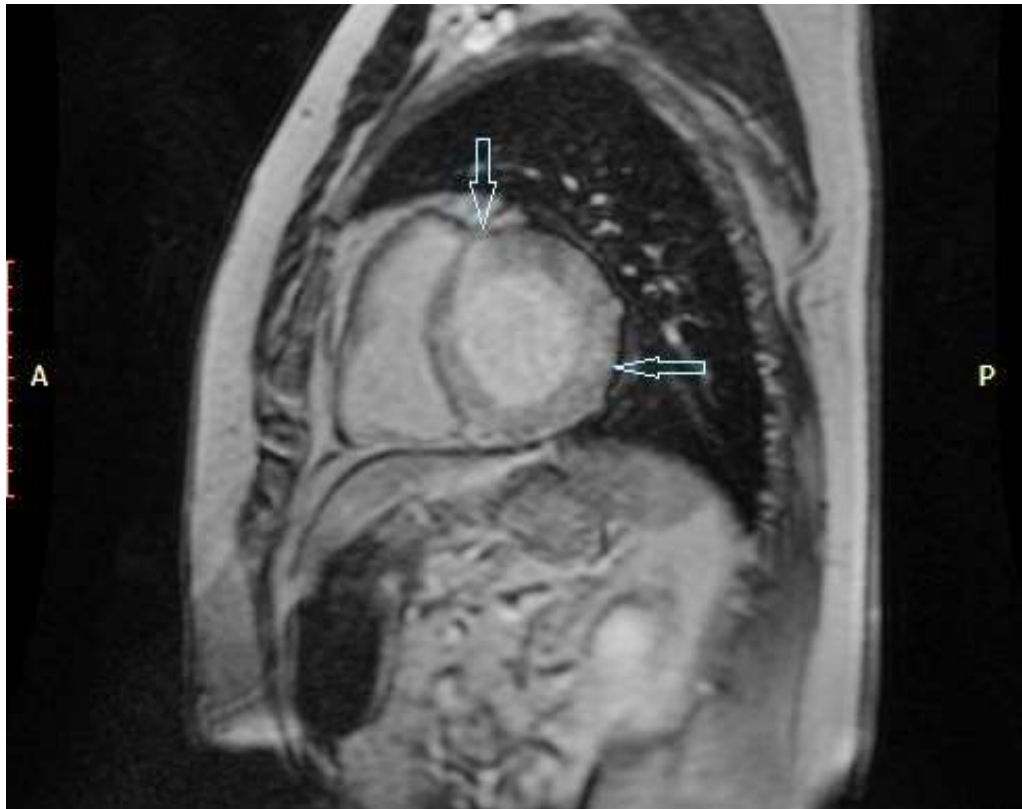


Рисунок 4.6 – МРТ серця з контрастуванням гадолінієм пацієнта А.

Таблиця 4.9 – Показники ЕхоКГ в групі пацієнтів з виявленим фіброзом ЛШ

Показники ЕхоКГ	Від – до	Середнє значення
1	2	3
AR, см	3,20-4,40	3,69 ± 0,12
ЛП, см	3,28-5,30	4,25 ± 0,17
МШП, см	0,90-2,10	1,36 ± 0,10
ЗС ЛШ, см	0,87-1,67	1,21 ± 0,07
ПШ, см	1,90-3,60	2,60 ± 0,15
ФВ, %	30,0-64,0	52,47 ± 3,14
ВТС, см	0,35-0,83	0,50 ± 0,04
ІММ ЛШ, г/м ²	73,0-163,85	127,46 ± 9,18
dS	19,23-45,37	30,3 ± 2,38

Продовження таблиці 4.9

1	2	3
ПШВ, ум.од	0,70-1,0	0,82 ± 0,03
VD, мл	84,89-215,99	132,6 ± 12,74
VS, мл	21,87-132,4	59,7 ± 9,67
ІОМ, мл/г	0,23-0,70	0,49 ± 0,04
EF	38,69-76,82	56,6 ± 3,46

Також відомо, що фіброз шлуночків може сприяти зростанню електричної нестабільності міокарда шлуночків та, як наслідок, підвищенню активності шлуночкового аритмогенезу, який насамперед проявляється появою шлуночкових ЕС. Серед наших пацієнтів шлуночкові ЕС достовірно частіше виявляли у групі хворих з частими рецидивами ФП (≥ 3 за рік) в порівнянні з групою рідких епізодів (≤ 1 за рік), $p=0,01$. Тобто, можна припустити, що в осіб з частими пароксизмами ФП фіброз шлуночків більш виражений, що сприяє підвищенню їх аритмогенезу.

Приклад пацієнта П., 53 роки, з АГ, ЦД та персистуючою формою ФП (пароксизми 1 раз в місяць), рисунок 4.7.

Як видно з рисунку 4.7, на знімку прослідковуються ділянки підвищеного магнітно-резонансного сигналу в субепікардіальних відділах задньої та нижньої стінок ЛШ лінійної форми, дифузного характеру, з чіткими контурами (позначено стрілками), що відповідають фіброзним змінам міокарда ЛШ.

У даного пацієнта наявний фіброз 3-х сегментів міокарда ЛШ – 1 сегменту нижньої стінки та 2 сегментів задньої стінки. Отже, підтверджується думка про те, що часті пароксизми ФП можуть сприяти розвитку більш вираженого фіброзу шлуночків, та, як наслідок, підвищенню їх аритмогенезу.

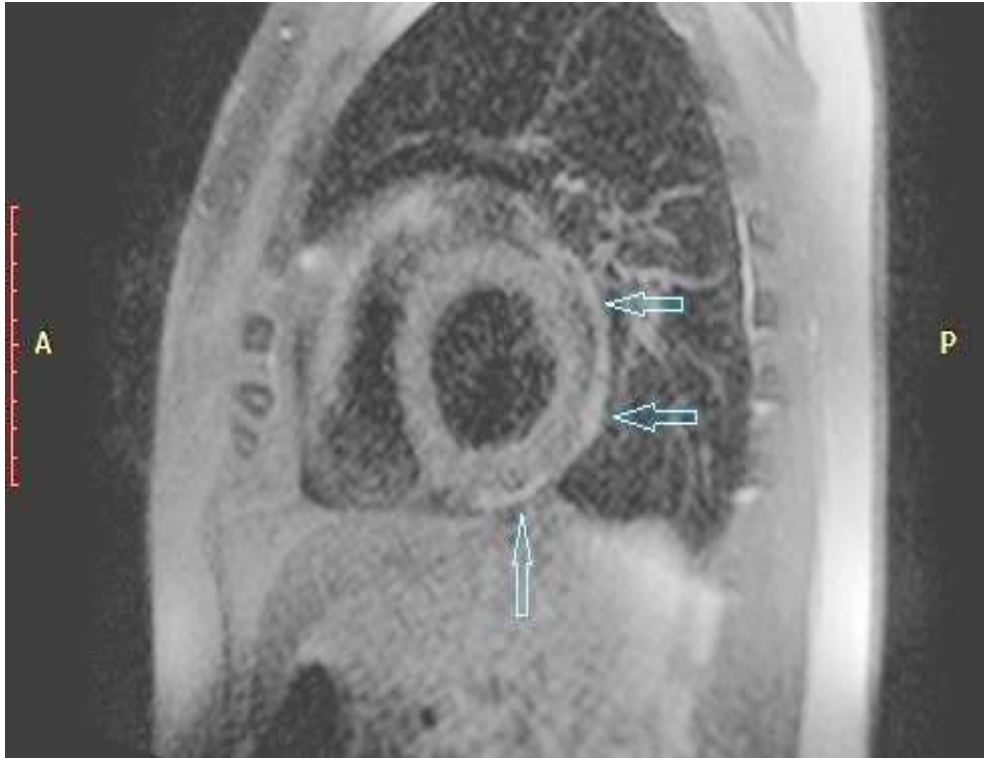


Рисунок 4.7 – МРТ серця з контрастуванням гадолінієм в пізню фазу (через 15 хв.) пацієнта П.

Приклад знімку пацієнта В., 50 років, з АГ, ожирінням та пароксизмальною формою ФП зображено на рисунку 4.8.

На зображенні 4.8 прослідковується гіпертрофія стінок ЛШ, а також відзначається накопичення парамагнетика (гадолінію) в субепікардіальному шарі нижньої стінки ЛШ (позначено стрілками), що відповідає її фіброзним змінам.

Серед всіх обстежених пацієнтів згідно з висновками МРТ чітких даних за міокардит або ішемічну хворобу серця не виявлено ні в кого. Проте відстежено ділянки підвищеного МР-сигналу в певних ділянках, які оцінені як фіброз, який анамнестично не пов'язаний з попереднім ураженням міокарда чи в часі не виявлено зв'язку з формуванням міокардитичного фіброзу. Тобто виявлений фіброз розцінювався, як спричинений ФП та/або її коморбідністю у вигляді АГ та ЦД.

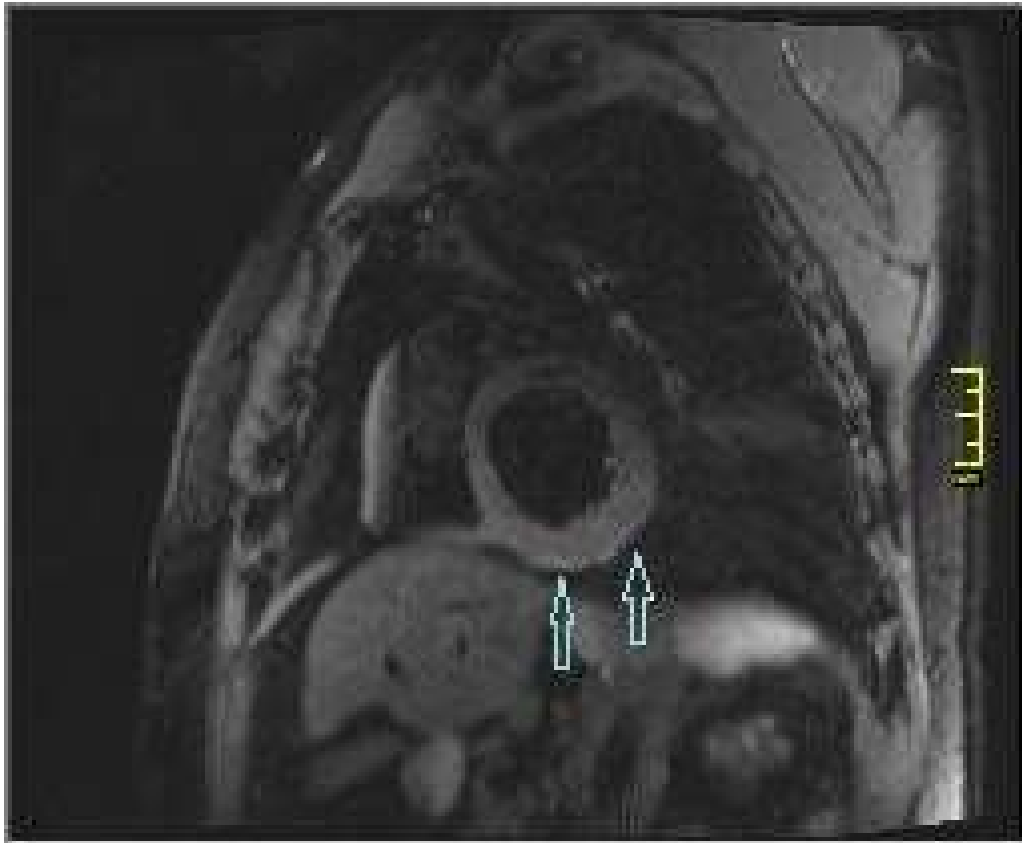


Рисунок 4.8 – МРТ серця з контрастуванням гадолінієм пацієнта В.

Приклад знімку пацієнтки К., 54 роки, з АГ, ЦД, ожирінням та постійною формою ФП зображено на рисунку 4.9.

На знімку 4.9 наявна значна гіпертрофія стінок ЛШ, також прослідковується інтрамуральне накопичення парамагнетика (гадолінію) в нижній стінці ЛШ (позначено стрілками), що відповідає її фіброзним змінам.

Отже, фіброз МШП виявлено у дев'яти хворих, задньої стінки ЛШ – в трьох випадках, передньої – в двох, латеральної – в п'яти пацієнтів і нижньої стінки – в чотирьох хворих. Зважаючи на це, можна припустити, що фіброз МШП виникає найшвидше, оскільки його було виявлено майже у всіх обстежених пацієнтів.

При цьому в чотирьох обстежених пацієнтів було виявлено фіброз 2 сегментів ЛШ, в п'яти – 3 сегментів ЛШ (рисунок 4.7) та в одного – фіброзно змінено 4 сегменти.

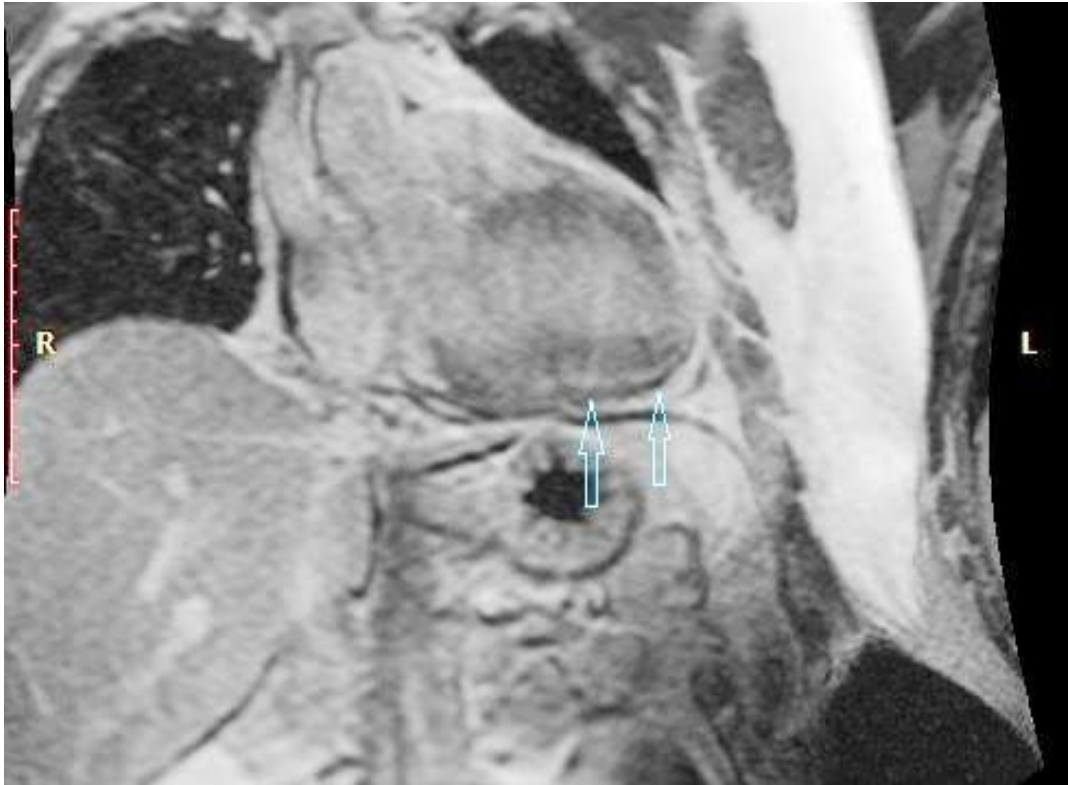


Рисунок 4.9 – МРТ серця з контрастуванням гадолінієм пацієнтки К.

Виявилось, що у хворих з фіброзно зміненими сегментами міокарда була гіпертрофія стінок серця, нижча ФВ, розширене ЛП, збільшені КСР ЛШ та КДР ЛШ, підвищений ІММ ЛШ. ($p=0,0001$) Причому, чим більше сегментів було задіяно, тим гіршими виявлялись ці показники.

Оскільки, МРТ обстеження виконано досить невеликій кількості пацієнтів, чіткого зв'язку між кількістю фіброзно уражених сегментів міокарда та формою ФП нам прослідкувати не вдалось.

Виявлено, що найбільший вплив на розвиток фіброзу мала товщина МШП, що підтверджується при проведенні ROC-аналізу (рис. 4.10).

Як видно з рисунку 4.10, при збільшенні МШП до 1,28 см фіброз було виявлено у всіх наших пацієнтів. (площа під кривою 0,64; чутливість 70 %; специфічність 66 %; $p=0,05$).

Зважаючи на дані наукових джерел, про те, що ожиріння при ФП пов'язане із затримкою та значною неоднорідністю передсердної

провідності, запальною інфільтрацією передсердь та інтерстиціальним фіброзом, нами проаналізовано показники пацієнтів з ожирінням, ЦД та ФП.

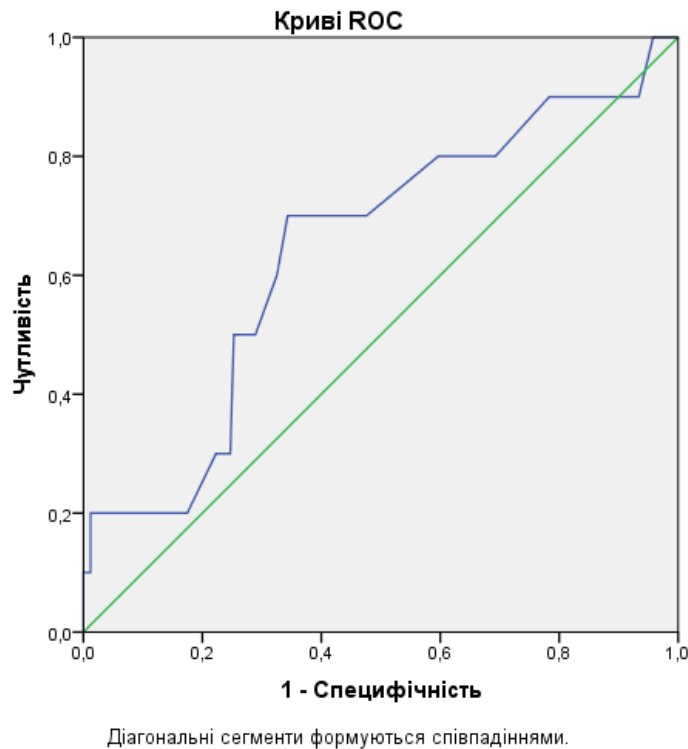


Рисунок 4.10 – Залежність розвитку фіброзу міокарда від товщини МШП

Встановлено, що всі наші хворі з ЦД та в яких було виявлено фіброз ЛШ мали ожиріння, причому в більш, ніж половини випадків спостерігалось ожиріння III ст. Тобто не виключається вплив ЦД та ожиріння на фіброзування міокарда як ЛП, так і ЛШ. Причому, простежено тенденцію, яка показує, що чим вищим був ступінь ожиріння, тим в більшій кількості пацієнтів виникав фіброз. Хоча статистично це підтвердити неможливо через одиничні дані.

Середній рівень глікованого Нb у хворих з виявленим фіброзом становив $(8,75 \pm 0,25)$ ммоль/л.

Також, за даними аналізу зображень МРТ, нам вдалося прослідкувати взаємозв'язок розвитку фіброзу ЛП з фіброзом ЛШ (рис. 4.11).

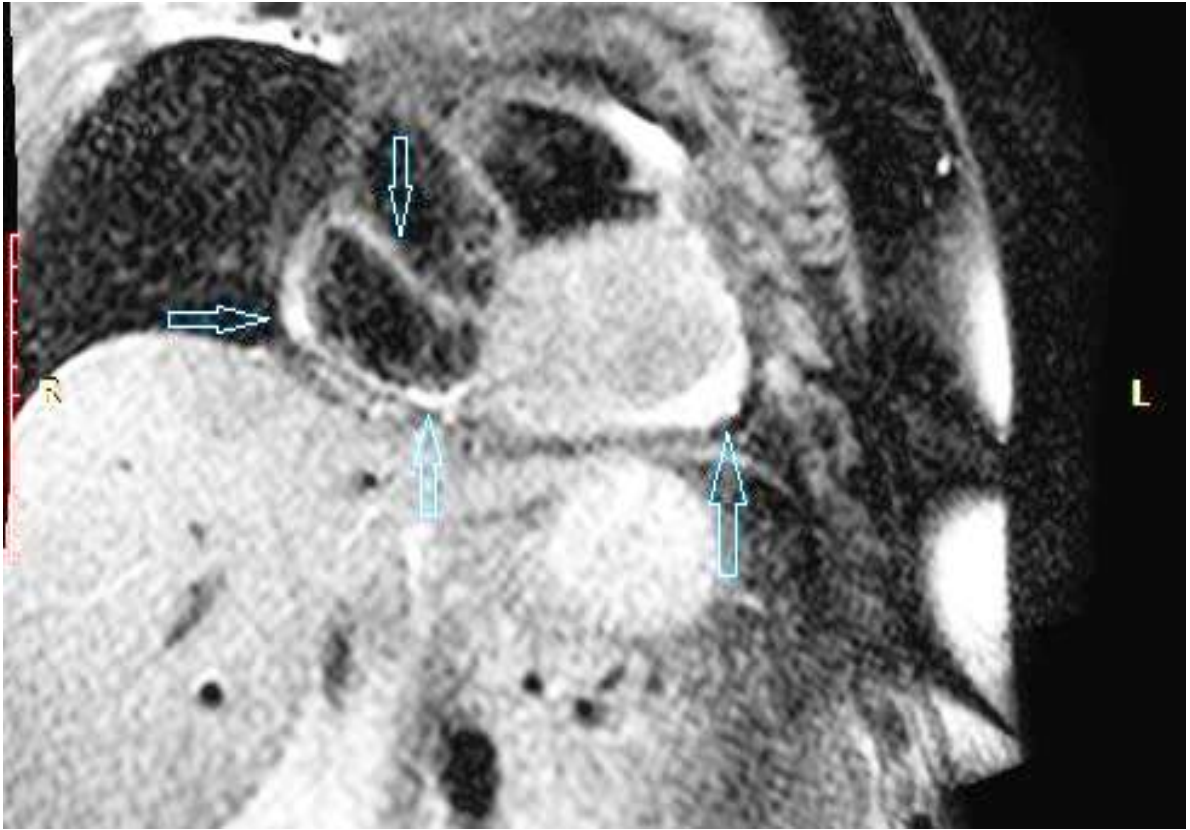


Рисунок 4.11 – МРТ серця з контрастуванням гадолінієм пацієнтки М.

На знімку 4.11 визначається інтрамуральне накопичення парамагнетика в нижній стінці ЛШ та інтрамуральне накопичення гадолінію в міжпередсердній перегородці, передній та задній стінках ЛП (позначено стрілками).

Тому, можна припустити, що фіброз ЛП передусе розвитку фіброзу останнього, оскільки на знімку 4.11 видно, що фіброзно змінені усі стінки ЛП, тоді як ЛШ – лише нижня стінка на апікальному рівні.

Отже, підсумовуючи отримані нами дані про причинні фактори ФП у хворих з коморбідністю у вигляді ГХ та ЦД, можна зробити висновок про те, що у таких пацієнтів відбувається ремоделювання міокарда, що, в свою чергу погіршує перебіг ФП.

Встановлено, що ГК або ГХС розвивається вже через 9 років анамнезу АГ. При її наявності достовірно частіше виявляють ФП порівняно з контрольною групою. Також доведено, що на розвиток ГК мали вагомий

вплив ожиріння пацієнта, тривалість АГ та ЦД, вищі рівні АТ та розмах його добових коливань, вищі показники глікованого Нв та зміни показників ЕхоКС.

Щодо різних типів ремоделювання, виявилось, що на розвиток ексцентричної гіпертрофії мала вплив лише ФП (особливо її постійна форма) незалежно від коморбідності, на розвиток концентричної гіпертрофії найбільший вплив показали наявність ЦД та АГ, а на розвиток дилатаційного типу ремоделювання – алкогольний анамнез. Причому концентричну гіпертрофію частіше спостерігали серед жінок, тоді як ексцентричну – серед чоловіків.

Серед пацієнтів, у яких діагностували фіброз стінок ЛШ, була виявлена гіпертрофія стінок, нижча ФП, розширене ЛП, збільшені КСР ЛШ та КДР ЛШ. Причому чим більше сегментів було задіяно, тим вищими виявлялись дані показники.

Доведено взаємозв'язок між потовщенням МШП більше 1,28 см та виявленням фіброзу у наших хворих. Можна припустити, що розвиток фіброзу МШП передує його розвитку в будь-яких інших ділянках ЛШ. А також, згідно з проаналізованими МРТ знімками, можна зробити припущення, що фіброз ЛП може передувати фіброзу ЛШ, зокрема і в МШП.

Результати даного розділу опубліковано в таких працях автора: [206, 210, 213, 214].

РОЗДІЛ 5
ФАКТОРИ ОБТЯЖЕННЯ ТА РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ
ПРОГНОЗУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ
У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

5.1 Фактори ризику розвитку пароксизму фібриляції передсердь у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу

Серед наших пацієнтів безпосередні провокуючі чинники пароксизму ФП вдалось простежити у 22,1 % випадків. Ними виявились: емоційний стрес (36,5 %), гіпертензивний криз (17,3 %), вживання алкоголю (23,7 %), фізичне навантаження (22,5 %).

Також нами виявлено вплив зросту на особливості клінічної симптоматики ФП. Особи зі зростом ≤ 165 см відчували серцебиття та перебої в роботі серця в 60,5 % випадків, тоді як пацієнти зі зростом ≥ 185 см – в 100 % ($p=0,01$). При цьому тривалість анамнезу ФП, кількість епізодів за рік та тривалість епізоду в них суттєво не відрізнялися. Тобто, як було виявлено вченими раніше, пацієнти з вищим зростом мають більший ризик виникнення ФП. Для оцінки ризику розвитку ФП у цих пацієнтів даних у нашому дослідженні для проведення статистичних розрахунків виявилось недостатньо, проте клінічна симптоматика серед вищих хворих з ФП виявилась достовірно вираженішою.

Клінічна характеристика осіб з порушенням ритму серця і коморбідними АГ та АГ з ЦД, у яких симптоми не відзначалися, а перший безсимптомний пароксизм ФП верифікований при проведенні ХМ ЕКГ: 66,7 % становили чоловіки, в 33,3 % випадків було присутнє куріння; в 30 % була обтяжена спадковість; у 66,7 % пацієнтів з АГ виявлена гіпертрофія ЛШ; у 33,3 % виявлений ЦД; у 70 % спостерігалась суправентрикулярна ЕС.

Тобто, можна припустити, що на розвиток безсимптомного пароксизму ФП мали вплив чоловіча стать, куріння, наявність ЦД, попередня суправентрикулярна ЕС, гіпертрофія ЛШ та обтяжена спадковість.

Відомо, що виникненню ФП може передувати будь-яка передсердна ЕС. У загальній популяції хворих з діагностованим пароксизмом ФП на тлі АГ і ЦД суправентрикулярні ЕС виявили у 21,6 % пацієнтів, а шлуночкові ЕС – у 32,4 %. У хворих, які мали в анамнезі епізоди ФП екстрасистолю при СР на ЕКГ зафіксовано в кожній 2-3 особи. ($p=0,01$)

В таблиці 5.1 представлено дані про базовий ритм у пацієнтів з пароксизмами ФП (поза пароксизмом) та з СР (без пароксизмів ФП в анамнезі).

Таблиця 5.1 – Кількість добових суправентрикулярних ЕС у хворих з ФП (поза пароксизмом) та з СР.

Показник	ФП (поза пароксизмом)	СР	p
Кількість суправентрикулярних ЕС	1769 ± 93	147 ± 25	0,0001
Суправентрикулярні ЕС, %	1,99 ± 0,4	0,16 ± 0,04	0,0001

При порівнянні у наших хворих кількості надшлуночкових ЕС, зареєстрованих під час проведення ХМЕКГ (24 год.) на фоні базового СР в групах виявили достовірну різницю.

Тобто, як видно з таблиці 5.1, у пацієнтів з ФП (поза її пароксизмом) спостерігається набагато вища кількість надшлуночкових ЕС. Тому можна вважати, що збільшення відсотка добових передсердних ЕС до 1,99 % від усіх скорочень, ймовірно, може достовірно підвищувати ризик розвитку пароксизму ФП.

Проведений нами кореляційний аналіз також виявив зв'язок між розвитком першого епізоду ФП та віком ($r=0,20$; $p=0,007$), наявністю

надшлуночкових ЕС ($r=0,33$; $p=0,01$), шлуночкових ЕС ($r=0,31$; $p=0,02$), рівнем сечовини ($r=0,17$; $p=0,01$) та концентричною гіпертрофією ЛШ ($r=0,14$; $p=0,05$).

Тому для виявлення незалежних предикторів розвитку першого епізоду ФП у хворих з коморбідністю у регресійний аналіз включено вищенаведені показники (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Вплив показників на розвиток першого пароксизму ФП.

Показник	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Exp (B)	ДІ (95%)	P	Exp (B)	ДІ (95%)	P
Вік, р	0,93	0,88-0,98	0,01	0,9	0,85-0,96	0,002
Суправентрикулярні ЕС	0,34	0,12-0,89	0,03	-	-	-
Шлуночкові ЕС	0,35	0,13-0,94	0,03	-	-	-
Сечовина, ммоль/л	0,72	0,54-0,96	0,02	-	-	-
Концентрична гіпертрофія	0,19	0,05-0,67	0,01	0,11	0,02-0,5	0,004

Як видно з таблиці 5.2, при проведенні однофакторного регресійного аналізу підтверджено вплив віку, кількості передсердних та шлуночкових ЕС, рівня сечовини та концентричної гіпертрофії ЛШ на виникнення ФП. А от багатофакторний аналіз встановив, що саме вік та концентрична гіпертрофія ЛШ були найбільш значущими предикторами виникнення першого епізоду ФП у хворих з АГ і ЦД, що був зареєстрований під час рутинної ЕКГ або ХМ ЕКГ.

Після чого нами був проведений ROC-аналіз для з'ясування рубежу віку пацієнтів, після якого у них присутній підвищений ризик виникнення ФП.

При проведенні ROC-аналізу виявлено, що ризик виникнення пароксизму ФП значно зростає в осіб старше 57,5 років (чутливість 64 %, специфічність 58 %, $p=0,041$).

Також ROC-аналіз проведений і для інших показників та виявлено, що ризик розвитку першого пароксизму ФП чітко залежав від збільшення ІМТ вище $28,5 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,044$), а також він достовірно зростав при рівні систолічного АТ понад 147 мм рт.ст. (чутливість 57 %, специфічність 52 %, $p=0,042$), рисунок 5.1

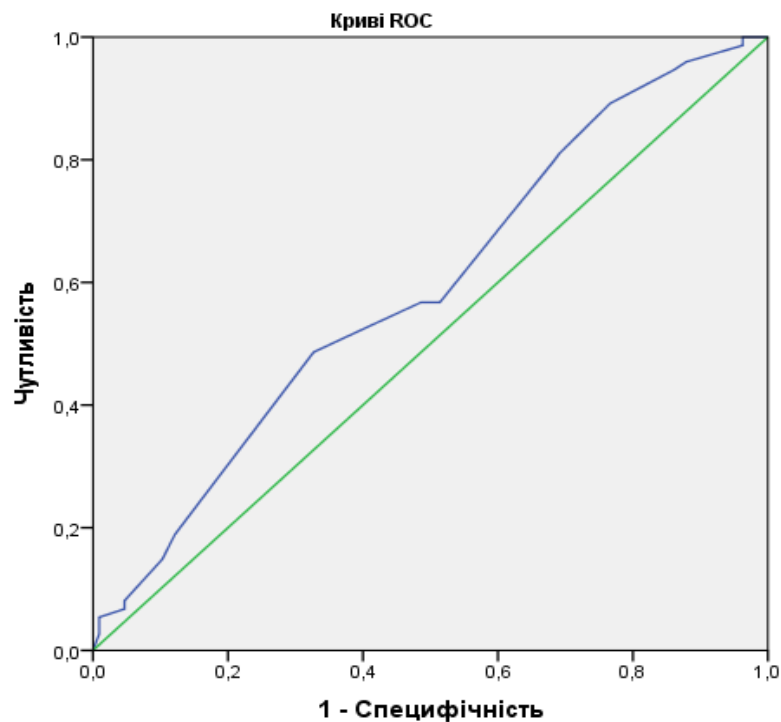


Рисунок 5.1 – Залежність ризику першого пароксизму ФП від рівня систолічного АТ

За допомогою цього ж аналізу також встановлено, що на ризик виникнення пароксизмів ФП мали вплив підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності понад $3,0 \text{ ммоль/л}$ (чутливість 58 %, специфічність 53 %, $p=0,046$) та збільшення ВТС серця понад $0,46 \text{ см}$ (чутливість 58 %, специфічність 55 %, $p=0,043$), рисунок 5.2.

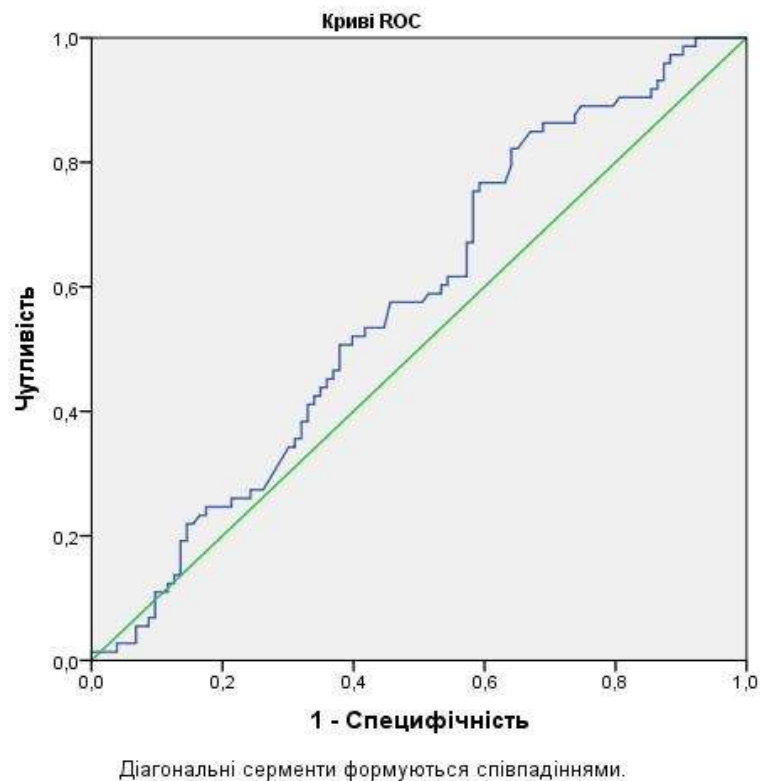


Рисунок 5.2 – Залежність розвитку першого пароксизму ФП від ВТС серця

Отже, виявлено, що ініціація пароксизму ФП у хворих з коморбідністю достовірно пов'язана з стресами, гіпертензивними кризами, вживанням алкоголю та з ремоделюванням міокарда, особливо за типом концентричної гіпертрофії ($p=0,004$).

Аналізуючи дані цього підрозділу, можна зробити висновок про те, що на розвиток першого пароксизму ФП достовірний вплив виявляли вік ($p=0,002$), індекс Кетле ($p=0,044$), вищі рівні систолічного АТ ($p=0,042$), кількість добових суправентрикулярних ЕС, зареєстрованих під час проведення ХМ ЕКГ ($p=0,0001$), вищі рівні ліпопротеїнів низької щільності ($p=0,046$) та потовщення стінок серця ($p=0,043$).

Отже, при веденні пацієнта з АГ та ЦД для запобігання розвитку пароксизму ФП доцільно враховувати та, за можливості, корегувати всі вищенаведені показники.

5.2 Фактори ризику розвитку повторних епізодів фібриляції передсердь та її трансформації у постійну форму

При проведенні кореляційного аналізу виявлено зв'язок між інцидентом розвитку повторного епізоду ФП і низкою чинників. Для їх оцінки проведено регресійний аналіз з включенням 19 показників, які показали кореляційні залежності (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Вплив окремих показників на персистенцію та розвиток наступного епізоду ФП при супутніх АГ і ЦД

Показник	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Ехр (В)	ДІ (95 %)	Р	Ехр (В)	ДІ (95 %)	Р
1	2	3	4	5	6	7
Стать, чол/жін	2,72	1,53-4,84	0,001	-	-	-
Індекс Кетле, кг/м ²	1,07	1,02-1,12	0,005	0,76	0,59-0,98	0,03
Зріст, см	0,93	0,90-0,97	0,002	-	-	-
Тривалість АГ, р	1,10	1,05-1,15	<0,001	1,23	1,01-1,49	0,03
Систолічний АТ, мм рт. Ст	1,02	1,01-1,03	<0,001	-	-	-
Глюкоза, ммоль/л	2,23	1,74-2,87	<0,001	-	-	-
Сечовина, ммоль/л	1,18	1,04-1,33	0,007	-	-	-
Фібриноген заг., г/л	1,43	1,06-1,94	0,010	-	-	-
Тригліцериди, ммоль/л	1,70	1,20-2,41	0,003	-	-	-

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6	7
Глікований Нб, %	11,13	3,82-32,45	<0,001	16,20	6,93-55,60	0,002
МШП, см	26,45	5,28-132,47	<0,001	-	-	-
Задня стінка ЛШ, см	42,63	7,01-259,10	<0,001	-	-	-
ВТС, см	172,45	6,87- 4325,70	0,002	-	-	-
Маса міокарда, г	1,01	1,00-1,02	<0,001	-	-	-
Гіпертрофія ЛШ	0,41	0,22-0,77	0,006	-	-	-
Концентричне ремоделювання	0,20	0,05-0,69	0,010	-	-	-
Концентрична гіпертрофія	2,77	1,49-5,16	0,001	-	-	-

Отже, як видно з таблиці 5.3, при проведенні однофакторного аналізу виявлено, що на розвиток повторного пароксизму ФП мали вплив стать, індекс Кетле, зріст, тривалість АГ, систолічний АТ, такі показники біохімічного аналізу крові, як глюкоза, глікований Нб, сечовина, тригліцериди, фібриноген, а також товщини стінок та маса міокарда ЛШ. В той час багатфакторний аналіз показав, що саме індекс Кетле, тривалість АГ та рівень глікованого Нб мали найвагомий вплив. Таким чином, у пацієнтів з поєднанням АГ і ЦД прогностичними чинниками дестабілізації ритму є індекс Кетле, тривалість АГ та рівень глікованого Нб.

Тому нами проведений ROC-аналіз саме цих показників та виявлено, що на розвиток наступного епізоду ФП впливали:

- ІМТ понад 31,4 кг/м² (чутливість 67 %, специфічність 59 %, p=0,041);
- стаж АГ більше 14,5 років (чутливість 55 %, специфічність 60 %, p=0,043);

- рівень глікованого Нb вище 6,65 ммоль/л (чутливість 55 %, специфічність 64 %, $p=0,04$).

В групах даної коморбідності нам вдалось прослідкувати також чітку залежність розвитку наступного епізоду ФП від ФВ (ВШ 1,06; ДІ, 95 %-1,02-1,09; $p=0,001$). При проведенні ROC-аналізу (рис. 5.3) виявлено, що у хворих з ФВ менше 51,4 % ризик розвитку повторного пароксизму ФП зростає (площа під кривою 0,67, чутливість 77 %, специфічність 50 %, $p=0,04$).

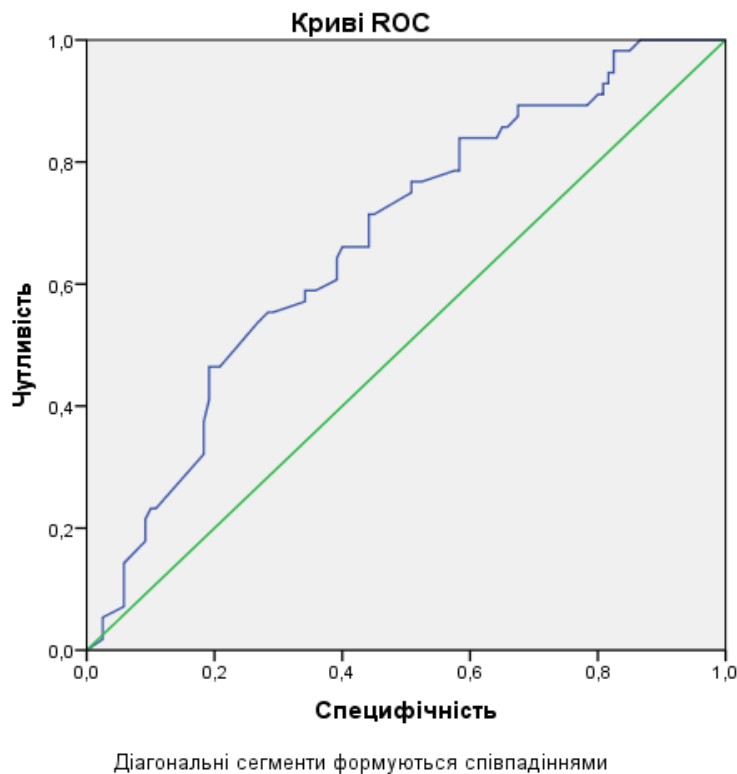


Рисунок 5.3 – Залежність ризику повторного пароксизму від ФВ

Відомо, що розвиток пароксизмів ФП пов'язаний з наявністю суправентрикулярних ЕС, які їм передують. Нами порівняно кількість надшлуночкових ЕС за добу в групах хворих з рідкими (1 в рік) та частими (≥ 3 рік) нападами ФП та виявлено суттєву різницю. В першій групі відсоток добових ЕС в середньому становив 0,38 % від загальної кількості скорочень, тоді як в другій групі – 2,58 %, $p=0,041$)

Загальна кількість передсердних ЕС, зареєстрованих при СР, у хворих з пароксизмальною формою ФП становила в середньому 1,6 % від усієї кількості добових скорочень. А от у хворих, в яких пароксизм в подальшому не вдалось зняти і ФП трансформувалась у хронічну, кількість суправентрикулярних ЕС виявилась набагато вищою і становила 7,99 % від усіх скорочень. Тобто ризик хронізації ФП при збільшенні кількості суправентрикулярних ЕС також зростає.

Тому, для виявлення відсотка ЕС, який впливає на трансформацію ФП у перманентну форму було проведено ROC-аналіз, за допомогою якого встановлено, що при збільшенні відсотка передсердних ЕС від кількості загальних скорочень до 5,46 % ризик хронізації ФП значно зростає (рис. 5.4) (чутливість 80 %, специфічність 53 %, площа під кривою 0,96; $p=0,02$).

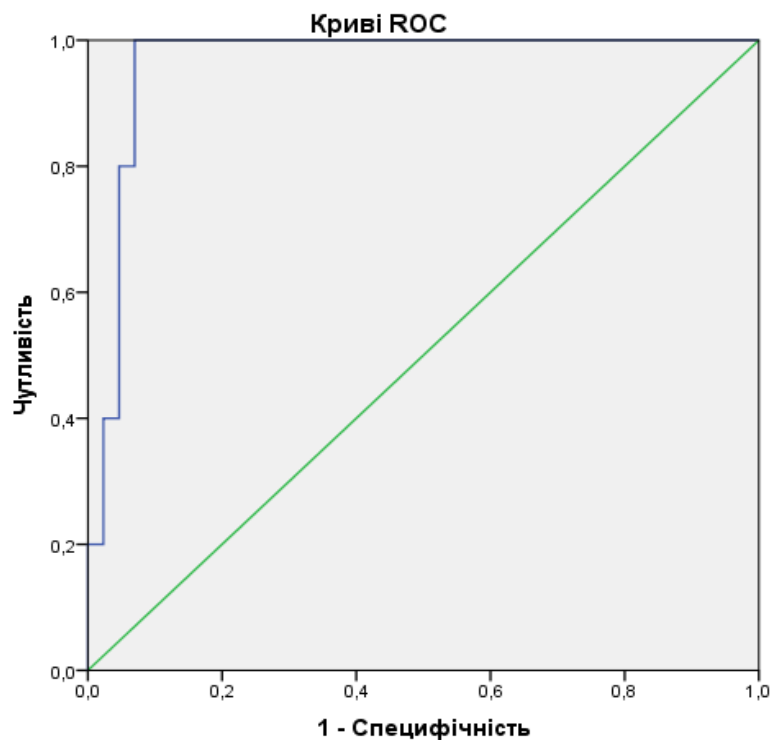


Рисунок 5.4 – Вплив відсотка добових суправентрикулярних ЕС на хронізацію ФП

Для виявлення впливу певних чинників на почастішання рецидивів ФП проведено порівняльний аналіз низки показників у групах пацієнтів з рідкими (≤ 1 за рік) і частими (≥ 3 за рік) епізодами ФП та виявлено, що всі вони суттєво відрізнялися (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Клініко-лабораторні і функціональні показники в групах хворих з рідкими і частими епізодами ФП

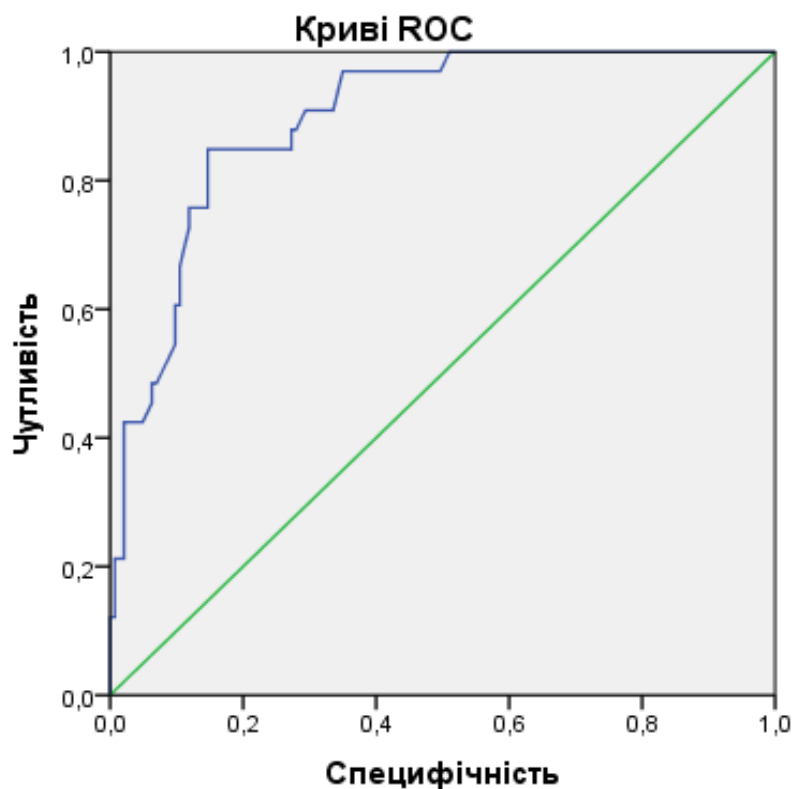
Показник	Рідкі епізоди ФП (≤ 1 за рік)	Часті епізоди ФП (≥ 3 за рік)	P
Глікований Нб, %	5,7	7,2	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,8	8,1	0,03
Сиситолічний АТ, мм рт.ст.	145	159	0,02
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	89	95	0,03
Мах. добова варіабельність сиситолічного АТ, мм рт.ст.	60	97	0,05
ЛП, см	4,09	4,46	0,008
КСР ЛШ, см	3,46	3,95	0,007
КДР ЛШ, см	5,03	5,33	0,04
МШП, см	1,19	1,38	0,0001
ЗСЛШ, см	1,15	1,28	0,003
ІММ ЛШ, г/м ²	85	100	0,0001

Отже, як видно з таблиці 5.4, всі вищенаведені показники були достовірно вищими в групі з частими пароксизмами ФП. Зважаючи на це, відстежено, що на почастішання рецидивів ФП у хворих з коморбідністю вагомий вплив мають збільшення рівнів систолічного АТ, діастолічного АТ, максимальної добової варіабельності систолічного АТ, рівня глікемії натще, глікованого Нб, а також масометричні і функціональні показники ЕхоКС.

Також у пацієнів з частими пароксизмами ФП поза епізодом достовірно частіше реєструвалися напади суправентрикулярної тахікардії. Тому можна припустити, що даний вид порушення ритму може мати вплив на зростання аритмогенезу міокарда.

За допомогою регресійного аналізу також встановлено, що в групах хворих з АГ і ЦД найвагомий вплив на перехід ФП у постійну форму мали такі показники ЕхоКС як розмір ЛП (ВШ 15,5; ДІ, 95 % 4,6-53,9; $p=0,0001$) та ПШ (ВШ 3,5; ДІ, 95 % 1,1-10,9; $p=0,02$).

ROC-аналіз, в свою чергу, показав, що збільшення ЛП понад 4,43 см значно підвищує ризик переходу ФП у постійну форму (площа під кривою 0,89; чутливість 97 %, специфічність 65 %), рисунок 5.5.



Діагональні сегменти формуються співпадіннями

Рисунок 5.5 – Залежність ризику переходу ФП у постійну форму від розміру ЛП

Збільшення розмірів ПШ понад 2,59 см також підвищує ризик переходу ФП у постійну форму (площа під кривою 0,81; чутливість 85 %, специфічність 59 %), рисунок 5.6.

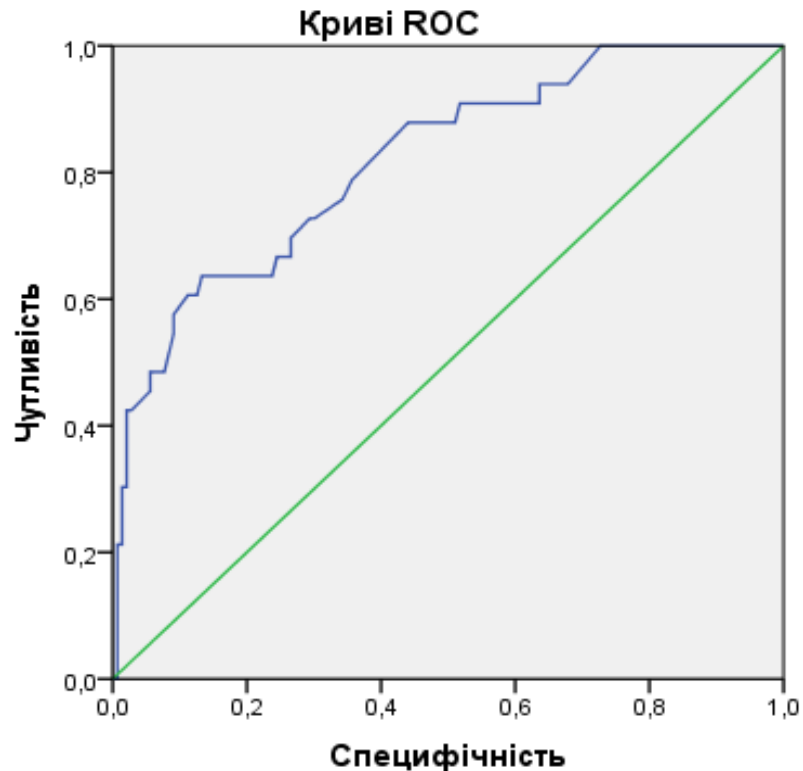


Рисунок 5.6 – Залежність ризику переходу ФП у постійну форму від розміру ПШ

При аналізі інших показників ЕхоКС встановлено, що зниження ФВ менше 30 % також сприяє підвищеному ризику переходу ФП в постійну форму (чутливість 86 %, специфічність 96 %, $p=0,02$).

Таким чином, рецидиви ФП у коморбідних хворих найчастіше були пов'язані з:

- підвищенням індексу Кетле вище 31,4 кг/м²;
- тривалістю АГ більше 14,5 років;
- збільшенням рівня глікованого Нb понад 6,65 ммоль/л;

- зниженням ФВ менше 51,4 %.

Доведено, що почастішання рецидивів ФП чітко пов'язано з кількістю добових суправентрикулярних ЕС поза пароксизмом, рівнями глюкози та глікованого Нб, рівнями АТ та його добовими коливаннями, а також залежить від масометричних та функціональних показників ЕхоКС.

Виявлено, що при збільшенні відсотка надшлуночкових ЕС до 5,46 % – достовірно зростає ризик хронізації ФП. На ризик переходу ФП у постійну форму чітко впливали:

- збільшення ЛП понад 4,43 см;
- збільшення ПШ більше 2,59 см;
- зниження ФВ нижче 30 %.

5.3 Розробка алгоритму прогнозування фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу

Отже, маючи деякі клініко-функціональні показники пацієнтів з коморбідністю у вигляді АГ та ЦД, ми можемо прогнозувати виникнення першого пароксизму ФП, почастішання рецидивів ФП або її трансформацію у постійну форму.

Згідно з отриманими нами даними, хворим з ЦД слід ретельно контролювати пульс і ритм, оскільки через розвиток діабетичної кардіальної автономної нейропатії вони часто можуть не відчувати симптоми аритмії. Тому ФП в них може часто рецидивувати, а далі переходити в хронічну форму.

При проведенні ХМЕКГ пацієнтам з АГ і ЦД слід особливу увагу звертати на відсоток передсердних ЕС від кількості загальних скорочень, адже при його підвищенні (поза пароксизмом) більше 2,5 % ризик рецидивування ФП значно зростає. А при збільшенні надшлуночкових ЕС більше 5 % – зростає ризик хронізації процесу.

Нами доведено, що у хворих з АГ та ЦД вплив на розвиток першого епізоду ФП мали вік, кількість суправентрикулярних та шлуночків ЕС, рівень сечовини та концентрична гіпертрофія ЛШ. Проте найбільш вагомими виявились вік та концентрична гіпертрофія міокарда. Отже, саме ці показники можна вибрати за основу для оцінки ефективності менеджменту таких пацієнтів.

Встановлено, що у пацієнтів частими епізодами ФП ($\geq 3/\text{рік}$) достовірно вищими були рівні АТ, добової варіабельності АТ, глюкози та глікованого Нб, а також показники ЕхоКС, аніж в осіб з рідкими епізодами ($\leq 1/\text{рік}$).

На розвиток наступного епізоду мали вплив багато показників, таких як стать, індекс Кетле, зріст, тривалість АГ, рівень систолічного АТ, глюкоза, глікований Нб, сечовина, фібриноген, тригліцериди, МШП, ЗС ЛШ, ВТС, ІММ ЛШ, концентричний тип ремоделювання. Проте багатофакторний аналіз показав, що найвагомими показниками для прогнозування рецидиву ФП є індекс Кетле, тривалість АГ та рівень глікованого Нб. Тобто ці показники були ключовими для оптимізації попередження рецидивування ФП.

Також виявлено, що ризик розвитку наступного епізоду ФП у наших пацієнтів зростав при зниженні ФВ менше 51,4 %. А от якщо ФВ знижується нижче 30 % – зростав ризик переходу ФП у постійну форму.

Доведено, що найбільший вплив на трансформацію ФП у постійну форму мали збільшення ЛП понад 4,43 см та ПШ більше 2,59 см. Тому ці показники розглядалися як чинники ризику хронізації ФП.

Отже, згідно з усіма отриманими показниками, які впливають на розвиток та погіршення прогнозу ФП, ми розробили алгоритм ведення пацієнта з АГ та ЦД для запобігання виникнення, персистенції чи хронізації ФП (рис. 5.7).

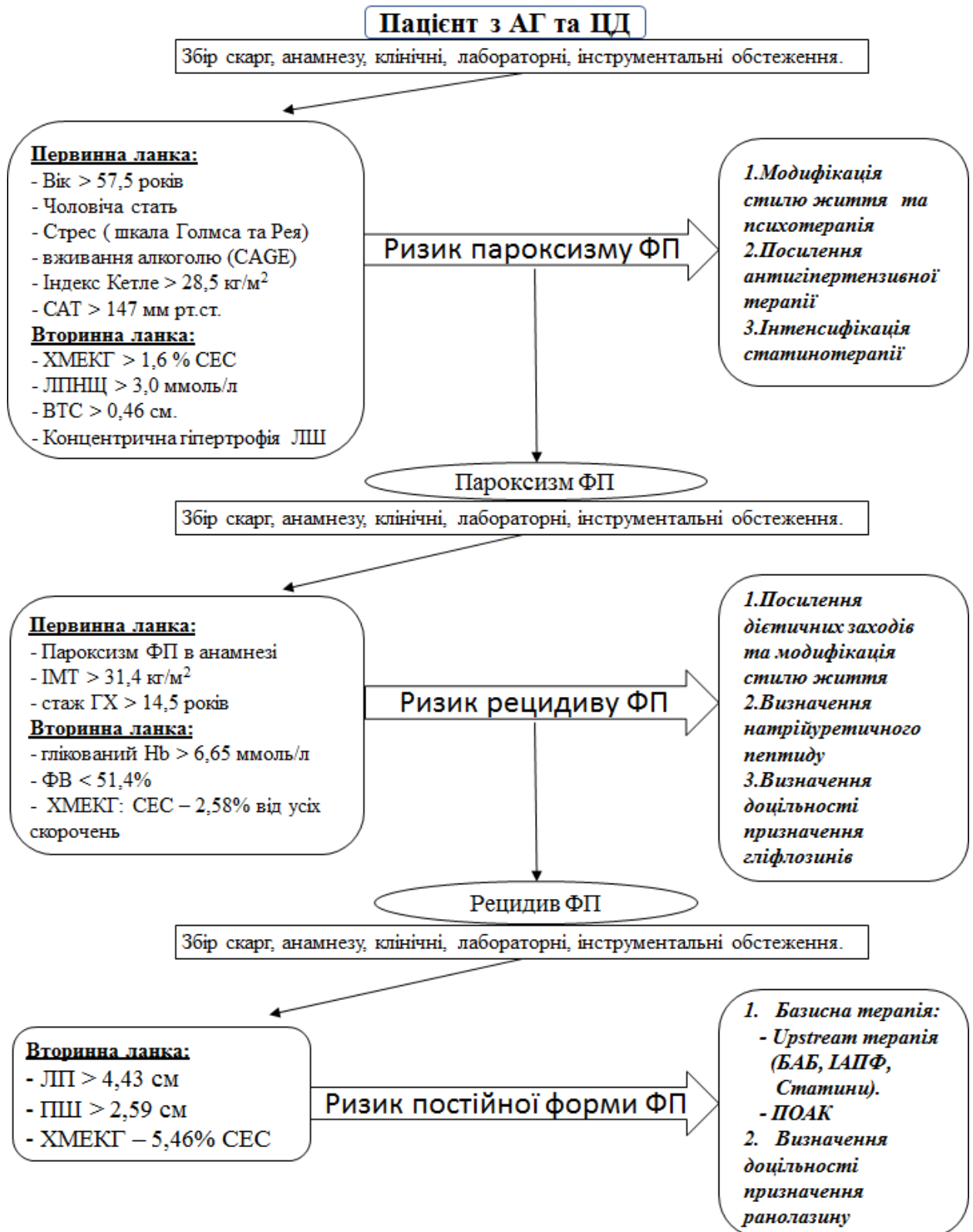


Рисунок 5.7 – Алгоритм ведення пацієнта з ГХ та ЦД

Отже, згідно з розробленим нами алгоритмом ведення пацієнта з ГХ та ЦД для запобігання розвитку чи персистенції ФП лікарям потрібно дотримуватись наступних рекомендацій:

- Лікар збирає скарги, анамнез та проводить клінічне обстеження пацієнта з АГ та ЦД. Далі проводить лабораторні та інструментальні обстеження. Після чого, якщо в такого пацієнта виявляють хоча б декілька з показників, наведених у схемі, у нього підвищений ризик виникнення епізоду ФП. Тому йому обов'язково слід рекомендувати модифікувати спосіб життя (дотримання дієти, відмова від тютюнопаління та алкоголю, адекватні фізичні навантаження та, за потреби, психотерапія), переглянути антигіпертензивну терапію та відповідь на неї і, можливо, посилити її. Також, за потреби, посилити статинотерапію.
- Якщо в такого пацієнта все ж виник пароксизм ФП, то під час наступного звернення лікарі проводять ці ж обстеження, сказані вище. Якщо в нього виявляють хоча б кілька показників (наведені в схемі), які впливають на почастішання рецидивів ФП, значить в нього підвищений ризик повторного пароксизму ФП. Отже, йому потрібно оптимізувати заходи з модифікації способу життя (посилення дієти, відмова від тютюнопаління та алкоголю, оптимізація фізичних навантажень до можливостей та, за потреби, психотерапія), визначення натріуретичного пептиду (є діагностичним маркером СН, в тому числі у пацієнтів зі збереженою ФВ) з наступним визначенням доцільності призначення гліфлозинів, особливо для пацієнтів зі збереженою ФВ та з СН (підвищують екскрецію надлишку глюкози з сечею, цим самим сприяють зниженню маси тіла, знижують АТ, попереджають прогресуванню СН та знижують швидкість розвитку фіброзу в ЛП).
- Якщо в такого пацієнта повторні епізоди ФП все ж виникали йому знову ж проводять всі клініко-інструментальні обстеження. Якщо

виявляють показники (наведені в схемі), які підвищують ризик хронізації ФП, тоді такому пацієнту слід призначити базисну терапію у вигляді upstream терапії (бета-адреноблокатор, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, статинотерапія) та пероральні антикоагулянти. Також слід розглянути питання про призначення ранолазину, який має доведені кардіопротекторні властивості та сповільнює розвиток вогнищ фіброзу в міокарді. Сучасні дані також свідчать, що застосування ранолазину може навіть сприяти зниженню частоти розвитку шлуночкових аритмій, що виникають на тлі фібриляції передсердь і цим самим запобігають розвитку раптової серцевої смерті. Існують припущення, що ранолазин може застосовуватися як препарат для самостійного усунення нападу фібриляції передсердь за принципом «таблетка в кишені» [191, 192, 194].

Результати даного розділу висвітлено в наукових працях автора [203, 205, 206, 213, 214].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На даний час ФП наявна у 1-2 % людей в світі [3], але вважають, що справжня кількість осіб з даною аритмією наближена до 2 %, тобто її можна вважати найбільш розповсюдженим хронічним порушенням ритму серця [62].

Велика кількість досліджень довели, що у багатьох пацієнтів, у яких при поступленні діагностували ФП без супутніх захворювань, в подальшому виявляли коморбідну патологію. Через це вчені все більшу увагу приділяють вивченню факторів ризику, що сприяють розвитку ФП [84].

Коморбідна патологія звертає на себе особливу увагу, оскільки саме супутні захворювання можуть сприяти виникненню і підтримці ФП. Фремінгемське епідеміологічне дослідження показало, що наявність таких захворювань, як АГ та ЦД, є незалежними предикторами виникнення ФП. Тому попередження виникнення, прогнозування перебігу та запобігання рецидивуванню даної аритмії в осіб з цією супутньою патологією набуває особливої актуальності [26].

Щодо причин виникнення і персистенції ФП, то АГ займає перше місце (близько 72 % хворих з ФП страждають АГ). Наявність ж ЦД 2 типу збільшує ризик розвитку ФП в 1,4-2,1 рази. В той час поєднання ЦД з АГ підвищує ризик виникнення даної аритмії приблизно в 3 рази [24, 147].

ФП виникає гостро і вперше діагностується бригадою швидкої медичної допомоги у 25 % випадків. У 75 % ФП виявляють під час диспансеризації або при огляді з приводу інших захворювань. Близько 20 % осіб з уперше виявленим пароксизмом вмирають протягом 1 року з часу виявлення. Також ФП є частою причиною раптової серцевої смерті. В основному це відбувається внаслідок інсультів, транзиторних ішемічних атак, дестабілізації хронічної серцевої недостатності [9].

Тому особливої актуальності набувають дослідження факторів ризику розвитку ФП при цій патології, розробка алгоритму ведення таких пацієнтів та корекція медикаментозної терапії у даної категорії хворих, оскільки вплив поєднання цих захворювань на ФП вивчено недостатньо.

АГ і ЦД є одними з найбільш частих ризиків розвитку ФП. В 2020 році вчені почали застосовувати такий термін як «гіпертонічний діабет». Вони довели, що всі пацієнти з гіпертонічним діабетом повинні обов'язково проходити обстеження для виявлення ризику розвитку ФП. Проте модель цього обстеження потребує розробки [122].

Тому метою нашої роботи стало оптимізувати заходи з попередження розвитку, прогресування чи переходу у постійну форму ФП у хворих з коморбідними АГ і ЦД шляхом вивчення причинних факторів, особливостей перебігу з наступною розробкою критеріїв прогнозування першого пароксизму, рецидивів та хронізації ФП в коморбідних хворих.

Для реалізації мети нашого дослідження, згідно з його дизайном, відібрано 218 пацієнтів, які мали коморбідність у вигляді АГ і ЦД та проходили лікування в кардіологічному відділенні. Після розподілу пацієнтів на групи та підгрупи оцінено клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження та вивчено вплив кожного захворювання на коморбідний перебіг ФП.

Раніше було виявлено, що частота та поширеність ФП з урахуванням віку нижча у жінок, тоді як ризик смерті у жінок з ФП вищий [85]. За гендерними характеристиками у нашому дослідженні підтверджено переважання осіб чоловічої статі ($p=0,0001$). Також за нашими результатами чоловіки виявились молодшими за віком від жінок в середньому на 4 роки, що цілком співставно з більшістю досліджень, що були проведені серед пацієнтів з ФП, які показали, що чоловіки з даною патологією в середньому на 5 років молодші за жінок [10].

Коморбідність також вносить корективи у вікову структуру хворих з ФП. У загальній популяції ФП згідно з віком зустрічається: до 50 років – в 2

%, 50-59 років – в 3,5 % та в старших 80 років – в 8,8 % [53]. Серед наших пацієнтів з коморбідністю у вигляді ГХ та ЦД частота виявленої ФП була набагато вищою: до 44 років – у 3,3 % випадків, у 45-59 років – у 41,4 %, а в групі 60-74 роки – у 55,3 %. Тобто в половини пацієнтів з ГХ та ЦД після 60 років виявляли ФП. Отже при наявності супутніх АГ та ЦД у наших пацієнтів ФП виявляли набагато частіше, ніж в загальній популяції та серед осіб молодшого віку.

Варто відзначити, що частота виникнення основних скарг при ФП у наших пацієнтів була приблизно однаковою, що відповідає даним різних літературних джерел [169].

Проте, деякі дослідники виявили, що близько 40 % пацієнтів з ФП мають безсимптомний її перебіг [83]. При проведенні скринінгу ФП у хворих з АГ та ЦД в 1/5 частини наших пацієнтів була виявлена прихована аритмія, симптоми якої пацієнти до обстеження не відчували жодного разу.

Слід зазначити, що у хворих на АГ з ЦД 2 типу виявляється висока частота безсимптомних порушень серцевого ритму, що вказує на доцільність включення добового профілю ЕКГ у клінічне дослідження таких пацієнтів для своєчасного виявлення аритмій та проведення адекватного антиаритмічного лікування [126]. Також доведено, що безсимптомний перебіг ФП пов'язаний із старшим віком, чоловічою статтю, більшою кількістю супутніх захворювань, вищим ризиком інсульту та більшою частотою смертності [78].

Існують дані про те, що у хворих з пароксизмальною формою ФП співвідношення асимптоматичних пароксизмів до пароксизмів, що супроводжується клінічною симптоматикою становить 12:1 [80]. При цьому також встановлено, що кількість хворих з ФП та типовими симптомами (серцебиття, перебої в роботі серця) значно зменшувалась з віком (< 65 років – 30 %, 65-75 років – 17 %, > 75 років – 10 %) [66].

В результаті неодноразових досліджень доведено, що для обстеження пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ, крім загальноприйнятих методів, необхідно використовувати методіку моніторингу ЕКГ за Холтером для уточнення кількості і характеру аритмій [80]. Згідно з рекомендаціями NICE 2021 р., якщо період між нападами ФП становить менше, ніж 24 год. – проводити 24-годинний моніторинг; якщо ж період між нападами більший, ніж 24 год. – моніторингу ЕКГ за Холтером проводити стільки часу, скільки потрібно для її виявлення [188].

Згідно з результатами нашого аналізу ХМ ЕКГ виявлено, що 24-годинна реєстрація ЕКГ може бути недостатньо інформативною для виявлення прихованих аритмій та потребує корекції діагностичного алгоритму для скринінгу ФП у повсякденній клінічній практиці.

Щодо змін варіабельності ритму серця, то деякими вченими доведено, що нижча загальна ВСР також незалежно пов'язана з більшим ризиком ФП [119]. Також доведено, що при наявності АГ виникає симпатикотонія, яка веде до зміни варіабельності ритму серця та виникнення пароксизму ФП [63]. Серед наших пацієнтів з пароксизмальною формою ФП спостерігалась достовірно нижча загальна ВСР в порівнянні з перманентною формою, $p < 0,05$. Щодо її показників в групах хворих з АГ, ЦД та без них, достовірної різниці в цих даних нам прослідкувати не вдалось (можливо, через відносно невелику кількість пацієнтів в деяких групах), проте, виявлено, що всі показники були набагато нижчими в групі СР, ніж в групах з ФП.

Аналізуючи вплив зросту на клінічні прояви ФП, нами виявлено, що пацієнти з високим зростом, у яких спостерігалась ФП, мали достовірні відмінності в клінічній симптоматиці без суттєвого впливу на кількість рецидивів та їх тривалість.

В науковій літературі ми теж знайшли повідомлення щодо впливу зросту на перебіг ФП. Зокрема, вчені Пенсільванського університету проаналізували генетичні варіанти, пов'язані зі зростом у понад 500 000 осіб.

Виявлено, що вони були сильно пов'язані з ФП. Це свідчить про те, що збільшення зросту може бути причиною ФП. Цей взаємозв'язок зберігався і після того, коли були враховані інші фактори розвитку аритмії, у тому числі високий АТ та ЦД. Також вони виявили, що із збільшенням зросту, на кожен дюйм (2,54 см) вище середнього (170 см) ризик розвитку ФП зростає приблизно на 3 % [52].

Однак у нас було недостатньо даних, щоб рекомендувати визначення певного зросту як показника прогнозування ФП.

Також багато науковців проводили дослідження вираженості серцебиття у пацієнтів з різними формами ФП, в результаті яких доведено, що у жінок вираженіші симптоми ФП і більша частота серцебиття, ніж в чоловіків. Відомо, що у пацієнтів молодшого віку частіше спостерігається пароксизмальна форма ФП і такі хворі мають більше симптомів, ніж особи з постійною ФП. Результати 20-річного реєстру показали, що у пацієнтів з ЦД менш виражене або не відчутне серцебиття та нижчі показники варіабельності серцевого ритму при ФП. Також довели, що відсутність серцебиття у пацієнтів з ФП пов'язана з гіршим результатом незалежно від інших факторів ризику та терапії. Проте, механізми, що лежать в основі відсутності чи наявності серцебиття як симптому потребують подальшого дослідження [22, 65, 77].

В осіб чоловічої та жіночої статі у нашому дослідженні симптоматика виявилась однаковою. Проте пацієнти з постійною формою ФП значно рідше відчували симптоми. ($p=0,003$)

Нами виявлено, що хворі з АГ та ЦД у половині випадків не відчували симптомів аритмії (ймовірно, через розвиток у них гіпертонічної та діабетичної кардіальної нейропатії), тому ФП у них мала прогресивний перебіг і достовірно частіше переходила у постійну форму.

Доведено, що діабетична кардіальна автономна нейропатія сприяє появі ФП при ЦД, проте механізм, що лежить в основі цього взаємозв'язку до

цього часу до кінця не з'ясований [65]. Можливо, зниження порогу чутливості у хворих з ЦД не дозволяє їм вчасно зменшити фізичне навантаження і призводить до посилення ішемії міокарда та виникнення порушень серцевого ритму [116].

Оцінка морфометричних показників за даними ехокардіоскопії виявила їх зв'язок з ФП. У нашому дослідженні наявність ФП діагностували у 82,1 % хворих з індексом маси міокарда ЛШ > 125 г/м², тоді як в осіб з індексом маси міокарда ЛШ < 125 г/м² – лише в 5,3 % ($p=0,04$).

Нами встановлено, що збільшення індексу маси міокарда ЛШ до 124 г/м² значно підвищує ризик виникнення ФП у коморбідних хворих, що доведено і в роботах інших авторів [64, 168].

В дослідженні Losi et all виявлено, що такі показники ехокардіоскопії як діаметр ЛП, маса міокарда ЛШ та відносна товщина стінок були незалежними предикторами виникнення ФП [112].

При обстеженні осіб з АГ, що ускладнена гіпертрофією ЛШ, на ехокардіоскопії потрібно звертати особливу увагу на індекс маси міокарда ЛШ і ФВ, тому що збільшення першого до 145 г/м² і зменшення останньої менше 58 % вказує на підвищений ризик виникнення ФП.

Нами також виявлено, що на розвиток першого епізоду ФП при коморбідних АГ і ЦД достовірний вплив мали вік, індекс Кетле, наявність суправентрикулярних ЕС та шлуночкових ЕС, рівень сечовини та ремоделювання серця за типом концентричної гіпертрофії.

Наукові дослідження з виявлення предикторів розвитку рецидивів ФП показали, що у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу незалежними предикторами їх розвитку є індекс Кетле. При його збільшенні на одну одиницю ризик розвитку рецидивів ФП значно зростає [26].

Також досліджено, що АГ впливає на частоту розвитку суправентрикулярних ЕС, шлуночкових ЕС та ФП [80]. Ймовірність розвитку

ФП підвищується при збільшеному середньодобовому систолічному АТ і при підвищенні кількості парних та групових надшлуночкових ЕС [132].

При проведенні багатофакторного аналізу виявилось, що найбільш вагомий вплив мали вік та концентрична гіпертрофія ЛШ. А от ROC-аналіз у нашому дослідженні показав, що такі показники як вік понад 57,5 років, індекс Кетле більше $28,5 \text{ кг/м}^2$, систолічний АТ більше 147 мм рт.ст., відносна товщина стінок серця понад 0,46 см, а також ліпопротеїни низької щільності більше $3,0 \text{ ммоль/л}$ достовірно підвищували ризик виникнення першого епізоду ФП.

На противагу останньому показнику, у одному з досліджень [106] не виявили впливу ліпопротеїнів низької щільності на розвиток ФП, проте довели, що високий рівень ліпопротеїнів високої щільності пов'язаний з нижчим ризиком розвитку ФП.

Проаритмогенна активність міокарда передсердь має вагомий вплив як на виникнення, так і на хронізацію ФП. За нашими даними збільшення кількості СЕ під час добового моніторингу ЕКГ по відношенню до базового ритму було одним із чинників розвитку першого пароксизму ФП та трансформації персистентної форми ФП у постійну.

Виявлено, що при збільшенні відсотка добових надшлуночкових ЕС до 2,58 % достовірно підвищується ризик почастішання епізодів ФП. А при його підвищенні до 5,46 % – зростає ризик її хронізації.

Інші чинники, що мали вагомий вплив на перебіг та розвиток наступного епізоду ФП нами оцінено при проведенні однофакторного аналізу таких показників як стать, індекс Кетле, зріст, тривалість АГ, систолічний АТ, глюкоза, глікований Нb, сечовина, загальний фібриноген, тригліцериди, товщина міжшлуночкової перегородки, задня стінка ЛШ, маса міокарда ЛШ, концентричний тип ремоделювання. Проте багатофакторний аналіз виявив, що лише індекс Кетле, тривалість АГ і рівень глікованого Нb були найбільш вагомими показниками розвитку частих рецидивів ФП.

Контроль ритму, згідно з дослідженнями GARFIELD, сприяє зниженню загальної смертності на 28 %. Тому, якщо лікар упевнений, що утримання синусового ритму можливо, то його необхідно хоча б спробувати відновити і зберегти [9].

При проведенні ROC-аналізу виявлено, що на розвиток рецидиву ФП впливали індекс маси тіла понад 31,4 кг/м² (чутливість 67 %, специфічність 59 %), стаж АГ більше 14,5 років (чутливість 55 %, специфічність 60 %) та рівень глікованого Нв вищий за 6,65 ммоль/л (чутливість 55 %, специфічність 64 %).

Виявлено, що у хворих з ФВ менше 51,4 % ризик розвитку повторного пароксизму ФП зростає (площа під кривою 0,67, чутливість 77 %, специфічність 50 %, $p=0,04$). Залежність виникнення ФП від ФВ підтверджено і в роботах інших вчених [168]. А при зниженні ФВ менше 30 % – зростає ризик переходу у постійну форму.

Встановлено, що ризик виникнення наступного епізоду чітко пов'язаний з наявністю хоча б одного пароксизму в анамнезі та, залежно від цього, збільшується в 5,56 разів. (ДІ, 95 % 1,14-20,9; $p=0,01$).

Також під час проведення нашого дослідження виявлено залежність частоти виникнення пароксизмів ФП від низки показників, таких як рівень систолічного АТ ($p=0,02$), діастолічного АТ ($p=0,03$), добова варіабельність систолічного АТ ($p=0,05$), глікемія натще ($p=0,03$), глікований Нв ($p=0,001$), масометричні та функціональні показники ЕхоКГ ($p<0,01$). Тобто ці показники мали вагомий вплив на рецидив пароксизмів ФП. Отже, у нашому дослідженні підтвердились попередні гіпотези [8, 46, 84, 186] про те, що на виникнення пароксизмів ФП впливають як високі показники систолічного АТ, так і його добові коливання. Дослідження STOP-2, CAPPP, LIFE також підтвердили, що при виявленні ФП у хворих молодше 60 років, в яких немає ознак серцево-судинної патології, потрібно виключити наявність АГ,

оскільки часто вона є прихованою і виявляється лише при добовому моніторингу АТ [148].

В одному з досліджень виявлено низку чинників, які були пов'язані з підвищеним ризиком прогресування ФП від пароксизмальної до постійної (час від моменту першого пароксизму, діаметр ЛП, щоденне вживання алкоголю) [169]. Нами доведено чітку залежність прогресування ФП до постійної форми від таких показників ЕхоКГ, як передньо-задній розмір ЛП ($p=0,0001$), лінійний розмір правого шлуночка ($p=0,02$) та величина ФВ ($p=0,02$).

У нашому дослідженні підтвержено вплив алкоголю на розвиток дилатаційного типу ремоделювання та доведено що тривале його вживання є безпосереднім чинником розвитку змін показників ЕхоКС (в групі ФП без АГ та ЦД), а саме дилатації всіх камер серця, і, як наслідок, виникнення пароксизмів ФП. Власне, на відміну від процесів ремоделювання ЛШ при ФП з коморбідністю, в групі ФП без АГ та ЦД достовірно переважав дилатаційний тип ремоделювання.

Згідно з ретроспективним аналізом анамнезу, клінічної симптоматики, змін функціонального стану, за лабораторними показниками, морфофункціональними характеристиками міокарда та за даними ЕхоКС можна зробити висновок, що такі зміни на тлі ФП без коморбідності є наслідком розвитку алкогольної кардіоміопатії.

Багато досліджень підтверджують безпосередній вплив алкоголю на виникнення та персистенцію ФП. Виявлено, що при вживанні однієї порції алкоголю в день (12 гр. спирту) ризик розвитку пароксизму ФП збільшується на 8 %. Тоді як при вживанні п'яти порцій на день – до 29 % [104]. Крім того, доведено, що хронічне вживання алкоголю є незалежним предиктором розвитку фіброзу передсердь [149].

При порівнянні морфофункціональних показників міокарда в різних групах виявлено вплив ФП, АГ та ЦД на процеси ремоделювання міокарда. Добре відомо, що динаміка морфофункціональних змін ЛП залежить як від

наявності АГ, так і від ФП [16, 45]. В отриманих нами результатах підтверджено, що на збільшення ЛП вагомий вплив має ФП. АГ також вносить свої корективи в ремоделювання серця, а саме сприяє його гіпертрофії, тоді як наявність ЦД ще більше підсилює цей вплив.

Науковцями виявлено, що більш високі рівні глікемії також пов'язані з підвищеним ризиком ФП – при підвищенні рівня глікованого Нb на 1 % ризик розвитку ФП зростає в 1,14 разів [7]. Виявлено, що поганий контроль глікемії та більша тривалість діабету також була пов'язана з розвитком ФП [137]. Axel Brandes et al. довели, що ризик розвитку пароксизму ФП збільшується на 3 % з кожним роком тривалості діабету [84].

Рівень компенсації ЦД серед наших пацієнтів виявився кращим в групі ФП що з найбільшою вірогідністю пов'язано з більш ретельним спостереженням, лікуванням та, в цілому, кращим комплаєнсом коморбідних хворих.

Оскільки показники глікованого Нb та глікемічного профілю у наших пацієнтів виявились вищими в осіб без ФП, то, очевидно, за умов діагностованої ФП хворі знаходяться під більш пильним спостереженням, мають кращий комплаєнс та починають систематично вживати ліки. А поганий контроль глікемії є одним з чинників розвитку ФП, тобто у нашому дослідженні підтвердився вплив тривалої гіперглікемії на розвиток та підтримку ФП [137].

Індекс Кетле також можна розглядати як один з показників, який впливає на ініціацію та розвиток ФП. А також, можливо, він є одним із чинників трансформації пароксизмальної та персистуючої ФП у перманентну в коморбідних хворих. Оскільки серед груп обстежених нами пацієнтів він виявився найвищим в групі ФП, АГ та ЦД, а саме на 6 кг/м^2 в порівнянні з контрольною групою з ФП та без даної коморбідності.

Серед наших пацієнтів з ЦД чи підвищеним індексом маси тіла ФП виявляли в середньому на 3 роки раніше в порівнянні з пацієнтами без цих захворювань. ($p=0,0067$)

Виявлено, що поєднання АГ та ЦД також має вагомий вплив на ремоделювання серця та персистенцію ФП.

Як зазначалося вище, гіпертрофія ЛШ є незалежним предиктором виникнення ФП і такого її ускладнення як інсульт, особливо концентрична гіпертрофія. Значну роль в розвитку гіпертрофії ЛШ відіграє відносна товщина стінок. В одному з досліджень виявлено, що збільшення останньої асоціюється зі збільшенням віку, ЧСС, систолічного АТ, наявністю АГ. Тому особливої актуальності набуває виявлення гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з АГ ще до появи пароксизму ФП [141].

Виявлена нами виражена гіпертрофія ЛШ в групі хворих з синусового ритму і АГ, ймовірно, пов'язана з гіршим медикаментозним контролем АГ порівняно з коморбідними хворими.

В процесі виконання дослідження виникли підстави для розмежування пацієнтів залежно від наявності АГ, характеру гіпертрофії ЛШ та розвитку ускладнень. В цьому аспекті нас зацікавило питання такого поняття як гіпертонічна хвороба серця, що неодноразово відслідковувалося в науковій літературі [138]. Нещодавно вчені знову почали повертатися до його застосування. Вони визначають ГХС як сукупність змін в ЛШ, ЛП і коронарних артеріях в результаті хронічного підвищення АТ, яке збільшує навантаження на серце, викликаючи структурні і функціональні зміни стінки серця, включаючи розвиток фіброзу міокарда [158, 159]. Ці зміни включають гіпертрофію ЛШ, яка може прогресувати до серцевої недостатності. ГХС включає в себе всі наслідки хронічного високого кров'яного тиску, включаючи систолічну або діастолічну серцеву недостатність, зміну ритму та провідності, особливо підвищений ризик розвитку ФП та ішемічної хвороби серця [134].

ГХС можна трактувати як кардіоміопатію, що характеризується концентричною гіпертрофією ЛШ, яка є результатом реакції міокарда на

біомеханічний стрес, що відбувається в ЛШ через поступово зростаючий АГ [11, 156].

Описано стани, що пов'язані з ГХС, зокрема це гіпертрофія ЛШ, збільшення ЛП, ішемія міокарда, аритмії, зокрема ФП, розширення кореня аорти, серцева недостатність [157].

В своєму дослідженні вітчизняний учений, академік Дзяк Г.В. та інші автори довели, що діагноз ГХС або гіпертонічне серце можна виставити на основі наявності таких даних як АГ, гіпертрофія ЛШ, збільшення ЛП, діастолічна дисфункція ЛШ (відношення Е/А <1), збережена ФВ. Тому рекомендовано обов'язкове визначення відношення Е/А, яке потрібно проводити у всіх хворих з ГХ 2-3 ст., що рекомендовано протоколом ехокардіоскопічного дослідження серця [177]. Також ці автори виявили, що при збільшенні кінцево-діастолічного розміру ЛШ до 5 см є висока ймовірність зриву ритму і виникнення ФП, а при кінцево-діастолічному розмірі ЛШ > 6 см. ФП переходить в постійну форму. ГХС розвивається у всіх хворих з ГХ 2-3 ст. в залежності від тривалості АГ та адекватності призначеної антигіпертензивної терапії [138].

Отже, доведено, що на розвиток ФП має вплив не в такій мірі розвиток гіпертензивного серця, як гіпертензивної кардіопатії або ГХС, яка виникає при більшому індексі маси міокарда ЛШ, а також при тривалості АГ, за нашими даними, близько 9 років.

Тобто, нами виявлено, що не наявність лише гіпертрофії міокарда пов'язана з ризиком розвитку ФП, а її певні особливості, такі як розвиток гіпертензивної кардіоміопатії.

Відомо, що ГХС є незалежним предиктором виникнення ФП і такого її ускладнення як інсульт, особливо за такого виду ремоделювання ЛШ як концентрична гіпертрофія. Тому особливої актуальності набуває виявлення ранніх проявів ГХС на етапі діагностики гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з АГ ще до появи пароксизму ФП.

Відносна товщина стінок є одним з основних показників гіпертрофії ЛШ та розвитку ГХС. Виявлено, що збільшення останньої асоціюється зі збільшенням віку, частоти серцевих скорочень, систолічного АТ, а також наявністю АГ.

Також виявлено, що відносна товщина стінок серця достовірно збільшувалась при тривалості АГ більше 14 років та рівні систолічного АТ понад 160 мм рт.ст. ($p=0,0001$)

Нами виявлено, що розвиток гіпертензивної кардіоміопатії при різних формах ФП залежить від індексу Кетле, тривалості АГ та ЦД, вищих показників АТ та рівнів його добових коливань, рівнів глікованого Нb та показників ЕхоКГ.

Також на розвиток гіпертензивної кардіоміопатії в наших хворих впливали вищі показники добового систолічного АТ і діастолічного АТ та добові коливання систолічного АТ.

У наших хворих при пароксизмальній формі ФП найчастіше зустрічалася концентрична гіпертрофія, тоді як при постійній – дилатаційний тип ремоделювання.

За даними інших досліджень, при АГ найчастіше розвивається концентрична гіпертрофія або концентричне ремоделювання ЛШ, збільшується індекс маси міокарда ЛШ, що, через перевантаження тиском, асоціюється з розширенням ЛП і, як наслідок, розвитком ФП. Існує думка про те, що саме концентрична гіпертрофія ЛШ при АГ служить субстратом для запуску ФП. Це підтвердилось і в нашому дослідженні.

Розвитку ексцентричного типу ремоделювання серед наших пацієнтів сприяла наявна ФП, а найчастіше її постійна форма. Адже цей тип ремоделювання виявляли лише при ФП, особливо при перманентній формі.

А от на розвиток концентричного типу ремоделювання впливав наявний ЦД, при якому найчастіше виявлявся даний тип ремоделювання. ($p=0,007$)

Відомо, що жінки частіше хворіють ожирінням та ЦД, при цьому при ожирінні частіше виникає ексцентрична гіпертрофія, а при ЦД – концентрична. Також існує думка про те, що когорта хворих з АГ та ожирінням чи ЦД має набагато вищу схильність переходу ФП у постійну форму. Нещодавно було показано, що ЦД пов'язаний саме з кардіоміопатією та надмірним серцевим фіброзом, втричі підвищує ризик ФП у пацієнтів з ожирінням [118]. Ожиріння при ФП пов'язане із затримкою та значною неоднорідністю передсердної провідності, запальною інфільтрацією передсердь та інтерстиціальним фіброзом. ФП асоціюється з фіброзними процесами як у передсердях, так і в шлуночках. Незважаючи на загальні профібротичні шляхи, передача сигналів у шлуночковій і надшлуночковій частинах серця, схоже, відрізняється [101, 149].

У нашому дослідженні підтвердилася думка про те, що концентрична гіпертрофія частіше розвивається у жінок та при ЦД, тоді як при ожирінні – ексцентрична.

Коморбідні АГ і ожиріння при ЦД 2 типу сприяють більш вираженому ремоделюванню серця. Виявлено, що при поєднанні цих захворювань основний внесок в розвиток діастолічної дисфункції і ремоделювання ЛШ вносить підвищення АТ. При цьому збільшення ступеня ожиріння у пацієнтів з діабетом і АГ сприяє більш частому розвитку концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ, що володіє найменш сприятливим прогностичним значенням [82].

В одному з досліджень виявлено, що ремоделювання серця у пацієнтів з АГ супроводжується ремоделюванням провідної системи з розвитком дисфункції синусового вузла, що формує в цілому умови для виникнення ФП. Нами підтверджено, що основними факторами ризику розвитку ФП у хворих з артеріальною гіпертензією є гіпертрофія ЛШ, порушення функції синусового вузла, дилатація ЛП, концентрична форма ремоделювання ЛШ та ожиріння пацієнта.

Розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ тісно пов'язаний з іншими патоморфологічними процесами, зокрема фіброзом міокарда. Деякі автори виявили, що при гіпертрофічній кардіоміопатії поширеність фіброзу ЛШ складає 69 %, при гіпертрофії міокарда – 39 %, а при діабетичній кардіоміопатії – 28 % [165].

МРТ-обстеження є одним з перспективних методів виявлення фіброзу міокарда як в передсердях, так і в шлуночках. З його допомогою можна виявити, які ж саме патофізіологічні механізми можуть сприяти виникненню субстрату для ФП [163].

Доведено, що зони фіброзу у ЛП сприяють ініціації та підтримці ФП. Проте мало що відомо про фіброзний статус ЛШ. Так, більш важкий фіброз ЛШ був виявлений при ФП, порівняно з особами контрольної групи без ФП, а його прогресування було більш виражене при постійній формі ФП, порівняно з пароксизмальною [149].

Вихідна кількісна оцінка фіброзу в ЛП понад 35 % значно підвищує ризик рецидиву ФП. Предикторами вираженого фіброзу ЛП виявились ексцентрична гіпертрофія ЛШ, розширення ЛП, зниження ФВ та збільшення індексу маси міокарда ЛШ [146].

Серед наших пацієнтів з фіброзно зміненими сегментами міокарда у всіх виявилась гіпертрофія стінок серця, нижча ФВ, розширене ЛП, збільшені кінцево-систоличний та кінцево-діастолічний розміри ЛШ, підвищений індекс маси міокарда ЛШ. ($p=0,0001$) Причому, чим більше сегментів було задіяно, тим гіршими виявлялись ці показники.

Оскільки МРТ-обстеження серця нам вдалось провести у досить невеликої кількості пацієнтів, чіткого зв'язку між кількістю фіброзно змінених сегментів та формою ФП нам прослідкувати не вдалось. Проте виявлено, що при збільшенні міжшлуночкової перетинки до 1,28 см, вогнища фіброзу міокарда виявлено у всіх пацієнтів. Крім цього, можна припускати, що фіброз МШП виникає раніше, ніж фіброз інших стінок ЛШ.

Вчені надали вагомі докази зв'язку між ФП та наявністю дифузного фіброзу міокарда ЛШ. При цьому висунуто дві можливі версії пояснення виявленої ними асоціації: 1) дифузний інтерстиціальний фіброз може виникнути в результаті ФП та, опосередкованої тахікардією, кардіоміопатії; або 2) дифузний інтерстиціальний фіброз може відображати наявність основної кардіоміопатії, яка передує і сприяє розвитку ФП [97, 98]. Не можна ігнорувати можливість того, що ФП може мати причинну роль у розвитку дифузного фіброзу міокарда шлуночків. Виправдані майбутні дослідження, спрямовані на виявлення напрямку зв'язку між ФП та дифузним фіброзом міокарда [110]. ФП може призвести до дифузного фіброзу шлуночків за допомогою багатьох механізмів, включаючи, опосередковану тахікардією, кардіоміопатію, зниження внеску передсердь у серцевий викид і, таким чином, посилення роботи шлуночків, хронічні мікроемболи, хронічну атріовентрикулярну диссинхронію та хронічну міжшлуночкову диссинхронію [41].

Ремоделювання та фіброз ЛП тісно взаємопов'язані з ремоделюванням та порушенням функції ЛШ, що призводить до прогресування ФП [60].

Нами також виявлено взаємозв'язок між розвитком фіброзу ЛШ та ЛП. Несподіваними виявились дані про те, що розвиток фіброзу ЛП може передувати фіброзу ЛШ. Адже, коли в наших пацієнтів виявили фіброзно змінений один сегмент ЛШ, то в ЛП були фіброзно змінені уже майже всі стінки.

Враховуючи багатокomпонентний вплив різних чинників на виникнення, персистенцію та прогресування ФП у перманентну форму, нами розроблено алгоритм менеджменту пацієнтів з АГ, ЦД та порушеннями ритму серця.

Опираючись на розроблений алгоритм, якщо в пацієнта з АГ та/чи ЦД присутні хоча б декілька показників, які впливають на ініціацію ФП, тоді можна розцінювати у нього ризик виникнення епізоду ФП як високий.

Відповідно до цього, для запобігання його виникнення, основний акцент слід робити на модифікації стилю життя (дотримання дієти, відмова від тютюнопаління та алкоголю, незначні фізичні навантаження та, за потреби, психотерапія), перегляді антигіпертензивної терапії та відповіді на неї і, відповідно, її корекції. Також, за потреби, посилення статинотерапії.

Якщо в такого пацієнта все ж виник пароксизм ФП і, під час наступного звернення, лікар виявляє хоча б кілька показників, які впливають на частішання рецидивів ФП – ризик повторного пароксизму ФП у нього також можна розцінювати як високий. Отже, йому потрібно знову рекомендувати модифікацію способу життя (дотримання дієти, відмова від тютюнопаління та алкоголю, незначні фізичні навантаження (згідно з новими рекомендаціями RACE 150-200 хвилин фізичних вправ помірної інтенсивності в тиждень можуть знизити ризик рецидиву ФП і повинні застосовуватися при її веденні [84] та, за потреби, психотерапія), а також визначення натріуретичного пептиду (який є діагностичним маркером серцевої недостатності) з наступним визначенням доцільності призначення гліфлозинів. Оскільки доведено, що гліфлозини знижують ризик серцево-судинної смертності та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності у пацієнтів з останньою та збереженою ФВ незалежно від наявності чи відсутності ЦД [189]. Дані препарати підвищують екскрецію надлишку глюкози з сечею, цим самим сприяють зниженню маси тіла, знижують АТ, попереджають прогресуванню серцевої недостатності та знижують швидкість розвитку фіброзу в ЛП [190], що є надзвичайно актуальним при веденні пацієнтів з ФП.

Далі, якщо в такого пацієнта на тлі дотримання всіх рекомендацій, повторні епізоди ФП все ж виникали і, при обстеженні, у нього знову виявили показники, які підвищують вже ризик хронізації ФП, тоді у нього високий ризик трансформації ФП у постійну форму. Для такого хворого слід розглянути питання про призначення ранолазину, який має доведені

кардіопротекторні та антиаритмічні властивості, завдяки чому сповільнює розвиток вогнищ фіброзу в міокарді [56].

В окремих дослідженнях ранолазин показав свою ефективність щодо зниження ризику рецидивів ФП. А також збільшував шанси на успішну кардіоверсію при його прийому спільно з аміодароном [191, 192]. Вважають, що він має здатність інгібувати потік натрію в міокарді, цим самим чинить антиаритмічні ефекти при ФП [56, 57, 194]. В іншому дослідженні доведено його здатність зупиняти пароксизмальну ФП без впливу на персистентну [193].

Найсучасніші дані свідчать, що застосування ранолазину може сприяти зниженню частоти розвитку шлуночкових аритмій, що виникають на тлі ФП та запобігати розвитку раптової серцевої смерті. На думку проф. Н.Ю. Осовської, ранолазин також може застосовуватися як препарат для самостійного усунення нападу ФП за принципом «таблетка в кишені» [195].

Отже, в процесі нашого дослідження досягнуто мети та встановлено, що на розвиток ФП, частішання її рецидивів та хронізацію на тлі коморбідних АГ та ЦД має вплив низка чинників. Відібрано основні показники, які можна використовувати як основу для оцінки ефективності менеджменту даних пацієнтів. Згідно з результатами дослідження, з врахуванням всіх обтяжуючих чинників, розроблено алгоритм ведення пацієнтів з даною коморбідністю, що дозволить попередити виникнення чи рецидивування ФП.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження та вирішення актуального завдання – підвищення ефективності прогнозування виникнення фібриляції передсердь, частоти її рецидивування та розвитку перманентної форми у пацієнтів з коморбідними артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу та алгоритмізовано їх менеджмент на первинному і вторинному рівнях надання медичної допомоги.

1. При проведенні скринінгу порушень ритму серця у 19,8 % хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом виявлена прихована безсимптомна ФП.

2. На розвиток першого епізоду ФП в умовах коморбідності найбільший вплив мають вік більше 57,5 років (чутливість 64 %, специфічність 58 %, $p=0,041$), індекс маси тіла понад 28,5 кг/м² ($p=0,044$), систолічний АТ вище 147 мм рт.ст. (чутливість 57 %, специфічність 52 %, $p=0,042$), розвиток концентричної гіпертрофії міокарда ($p=0,004$), збільшення відсотка добових суправентрикулярних ЕС більше 1,99 % від загальної кількості серцевих скорочень ($p=0,0001$), збільшення кількості ліпопротеїнів низької щільності понад 3,0 ммоль/л (чутливість 58 %, специфічність 53 %, $p=0,046$) та відносна товщина стінок серця більше 0,46 см (чутливість 58 %, специфічність 55 %, $p=0,043$).

3. До факторів обтяження ФП в умовах коморбідності слід віднести індекс Кетле вищий, ніж 31,4 кг/м² (чутливість 67 %, специфічність 59 %, $p=0,041$), стаж ГХ понад 14,5 років (чутливість 55 %, специфічність 60 %, $p=0,043$), рівень глікованого Нb більше 6,65 ммоль/л (чутливість 55 %, специфічність 64 %, $p=0,04$) та ФВ менше 51,4 % (чутливість 77 %, специфічність 50 %, $p=0,04$). Ризик виникнення наступного епізоду збільшується в 5,56 разів при наявності хоча б одного пароксизму в анамнезі (ДІ, 95 % 1,14-20,9; $p=0,01$).

4. Ризик почастішання пароксизмів зростає при підвищенні рівня систолічного АТ ($p=0,02$), діастолічного АТ ($p=0,03$), добової варіабельності систолічного АТ ($p=0,05$), глікемії натще ($p=0,03$), глікованого Нв ($p=0,001$), масометричних та функціональних показників ЕхоКС ($p<0,01$), а також збільшення кількості суправентрикулярних ЕС до 2,58 % від усіх добових скорочень серця ($p=0,041$).

5. Несприятливий прогноз щодо трансформації ФП у постійну форму у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом тісно пов'язаний з середньодобовою кількістю надшлуночкових ЕС понад 5,46 % від усіх добових скорочень (чутливість 80 %, специфічність 53 %, площа під кривою 0,96; $p=0,02$) на тлі дилатації лівого передсердя понад 4,43 см (чутливість 97 %, специфічність 65 %, $p=0,0001$), та правого шлуночка більше 2,59 см (чутливість 85 %, специфічність 59 %, $p=0,02$).

6. Для персоніфікованого підходу до попередження виникнення або рецидиву пароксизму ФП, її рецидивування та хронізації процесу доцільно враховувати коморбідність та виявлені нами чинники ризику ініціації порушень ритму за розробленим алгоритмом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Запропоновано рекомендації щодо запобігання розвитку та почастішання пароксизмів ФП в осіб з коморбідністю. Під час огляду пацієнта з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу рекомендоване обов'язкове проведення скринінгу ФП.
2. Отримані результати дозволять оптимізувати алгоритм менеджменту коморбідного пацієнта. Корекція основних факторів ризику та встановлення медикаментозного контролю над рівнем АТ і глікемії у пацієнтів з коморбідними артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу дозволить запобігти розвитку, попередженню рецидивування та хронізації фібриляції передсердь.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Patel NJ, Atti V, Mitrani RD, Viles-Gonzalez JF, Goldberger JJ. Global rising trends of atrial fibrillation: a major public health concern. *Heart*. 2018;104(24):1989-1990.
2. Wang L, Ze F, Li J, Mi L, Han B, Niu H, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart*. 2021;107(11):881-887.
3. Срібна ОВ, Сичов ОС, Кваша ОО, Смирнова ІП. Артеріальна гіпертензія та фібриляція/тріпотіння передсердь: асоціативність зв'язку за даними епідеміологічного дослідження. *Артеріальна гіпертензія*. 2017;5(55):27-31.
4. Бевзюк ЛВ, Мудрук ІВ. Аналіз добової динаміки артеріального тиску в пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь. *Кардиологія: от науки к практике*. 2017;2:19-28.
5. Ho G, Lin AY, Krummen DE. Linking Electrical Drivers With Atrial Cardiomyopathy for the Targeted Treatment of Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2020;11:570740. Published 2020 Nov 12.
6. Бевзюк ЛВ, Ена ЛМ. Поздние потенциалы желудочков и морфофункциональное состояние сердца у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Український медичний часопис*. 2016;6:90-92.
7. Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, Xue X, Han J, et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017;8(32):53714-53729.
8. Kim TH, Shim CY, Park JH, Nam CM, Uhm JS, Joung B, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(2):104-109.

9. Бова АА. Фибрилляция предсердий в практике терапевта. Военная медицина. 2018;1(46):6-10.
10. Кобалава ЖД, Кохан ЕВ, Киякбаев ГК, Шаваров АА. Гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при рецидивирующей фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертонией. Кардиология. 2017;57(12):25-33.
11. Díez J. Hypertensive heart disease. Future medicine. 2013. p. 152-166.
12. Noirclerc N, Huttin O, de Chillou C, Selton-Suty C, Fillipetti L, Sellal JM, et al. Cardiac Remodeling and Diastolic Dysfunction in Paroxysmal Atrial Fibrillation. J Clin Med. 2021;10(17):3894.
13. Давыдкин ИЛ, Золотовская ИА. Прогностическое значение суточного мониторинга артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Артериальная гипертензия. 2018;22(1):32-40.
14. Сичов ОС, Коваленко ВМ, Дзяк ГВ, Коркушко АВ, Бобров ВО, Гринь ВК та ін. Діагностика та лікування фібриляції передсердь : рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму. Київ: Асоціація кардіологів України, Асоціація аритмологів України; 2011. 160 с.
15. Ampofo AG, Boateng EB. Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. Diabetes Res Clin Pract. 2020;167:108362.
16. Przewłocka-Kosmala M, Jasic-Szpak E, Rojek A, Kabaj M, Sharman JE, Kosmala W. Association of central blood pressure with left atrial structural and functional abnormalities in hypertensive patients: Implications for atrial fibrillation prevention. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(10):1018-1027.
17. Середюк НМ. Досвід ведення хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою фібриляцією передсердь, стентованих з приводу коронарних стенозів та атеротромбозу. Артеріальна гіпертензія. 2016;6:15-18.

18. Антецька ВА, Савченко ІІ, Смачило ІВ, Степова МВ. Ефективність мотиваційного навчання пацієнтів із фібриляцією передсердь та артеріальною гіпертензією. Медсестринство. 2017;4:5-8.
19. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That?. J Diabetes Res. 2017;2017:5374176.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [published correction appears in Diabetes Care. 2021 Sep;44(9):2182]. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
21. Жарінов ОЙ. Артеріальна гіпертензія і фібриляція передсердь. Артеріальная гипертензия. 2011;5(19):16-22.
22. Жарінов ОЙ, Залізна ЮІ, Міхалєв КО. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. Серце і судини. 2014;4:33-39.
23. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2011;108(1):56-62.
24. Канорский СГ, Канорская ЮС. Фибрилляция предсердий у больных сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противорецидивной терапии. Кардиология. 2010;7:31–37.
25. Катеренчук ІІ, М'якінькова ЛО. Фібриляція передсердь: сучасні аспекти діагностики та лікування. Практикуючий лікар. 2012;4:61-71.
26. Ковбаснюк ЮВ, Горач НВ. Аналіз факторів ризику розвитку ускладнень при фібриляції передсердь та визначення подальшої тактики антикоагулянтної терапії. Ліки України. 2015;3(24):74-79.
27. Shantsila E, Shantsila A, Blann AD, Lip GY. Left ventricular fibrosis in atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2013;111(7):996-1001.

28. Zhao L, Li S, Ma X, Bai R, Liu N, Li N, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Fibrosis Assessed by T1 Mapping in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Sci Rep.* 2019;9(1):13374.

29. Свеклина ТС, Барсуков АВ, Таланцев МС, Шустов СБ. Комплексная лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия.* 2012;1:32-36.

30. Кузуб МВ, Пленова ОМ, Ковбаснюк ЮВ. Стан системи гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь та вплив супутнього цукрового діабету 2 типу на проведення антикоагулянтного лікування. *Укр. наук.-мед. молодіжний журнал.* 2016;2:27-29.

31. Купчинская ЕГ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. *Практична ангиология.* 2011;8(1).

32. Курята ОВ, Мухаммад М, Митрохіна ОС. Стан кардіогемодинаміки та функції нирок при хронічній серцевій недостатності у хворих з артеріальною гіпертензією і фібриляцією передсердь. *Сімейна медицина.* 2017;2:72-79.

33. Кучеренко ДО. Лечение фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2012;4(57):64-70.

34. Латогуз СИ. Гиполипидемическая терапия при эндотелиальной дисфункции у больных ИБС и СД при аритмиях. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2016;4(56):145-149.

35. Gaman M-A, Dobrica E-C, Pascu E G, Cozma M-A, Epingeac M-E, Gaman AM, Pantea Stoian AM, Bratu OG, Diaconu CC. Cardio metabolic risk factors for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Focus on hypertension, metabolic syndrome and obesity. *Journal of Mind and Medical Sciences.* 2019;6(1):157-161.

36. Wachtell K, Devereux RB, Lyle PA, Okin PM, Gerds E. Ліве передсердя, фібриляція передсердь і ризик інсульту в пацієнтів з

артеріальною гіпертензією та гіпертофією лівого шлуночка. Український кардіологічний журнал. 2017;2:99-105.

37. Лисица В. Антитромботическое действие лозартана и его роль в лечении артериальной гипертензии осложненной фибрилляцией предсердий. Практична ангіологія. 2016;1(72):34-37.

38. Sakamoto T, Kudoh T, Sakamoto K, Matsui K, Ogawa H. Antithrombotic effects of losartan in patients with hypertension complicated by atrial fibrillation: 4A (Angiotensin II Antagonist of platelet Aggregation in patients with Atrial fibrillation), a pilot study. Hypertens Res. 2014;37(6):513-518.

39. Маслій СМ. Прогнозування рецидиву фібриляції передсердь в умовах коморбідності. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я в Україні. 2012;4(54):22-26.

40. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. J Cell Mol Med. 2021;25(6):2764-2775.

41. Halperin HR, Nazarian S. Atrial fibrillation and diffuse left ventricular fibrosis, a causal association?. J Am Coll Cardiol. 2012;60(23):2409-2410.

42. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.

43. Мымренко СН. Фибрилляция предсердий: вопросы патогенеза, алгоритмы диагностики, клиническая значимость, стратегии лечения. Часть 1. Ліки України. 2014;2:27-33.

44. Мымренко СН. Фибрилляция предсердий: вопросы патогенеза, алгоритмы диагностики, клиническая значимость, стратегии лечения. Часть 3. Тактика лечения больных с фибрилляцией предсердий. Ліки України. 2014;7/8:72-77.

45. Masci A, Barone L, Dedè L, Fedele M, Tomasi C, Quarteroni A, et al. The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study. *Front Physiol.* 2019;9:1938.
46. Lee SR, Park CS, Choi EK, Ahn HJ, Han CD, Oh S, et al. Hypertension Burden and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension.* 2021;77(3):919-928.
47. Немцова ВД. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: современный взгляд на проблему. *Український терапевтичний журнал.* 2015;1:69-73.
48. Мирончук НН, Аминева ЛХ, Мирсаева ГХ, Юнусова АШ. Особенности структурного моделирования сердца при хронической фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2018;4:29-34.
49. Пастухова ВА, Зіневич ЯВ, Белікова МВ. Патогенетичне обґрунтування лікування та фізичної реабілітації при гіпертонічній хворобі, ускладненій фібриляцією передсердь (огляд літератури) . *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;1(4):59-64.
50. Жарінов ОЙ, Левчук НІ, Ікоркін МР, Сичов ОС. Прогнозування тривалого утримання синусового ритму після кардіоверсії у пацієнтів з неклапанною персистентною фібриляцією передсердь. *Львівський клінічний вісник.* 2014;4(8):8-13.
51. Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping; A View into the Human Atria at Submillimeter Resolution. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(6):531-546.
52. University of Pennsylvania School of Medicine. "Taller people have increased risk for developing atrial fibrillation: Height is a causal risk factor for AFib: Study." *ScienceDaily.* ScienceDaily, 13 November 2019. Available from:

<https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2019/november/taller-people-have-increased-risk-for-developing-atrial-fibrillation>

53. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(7):1086-1092.

54. Колбина МВ, Ливзан МА, Чесноков ВИ, Николаев НА, Судакова, АН, Шустов АВ, Жеребилов ВВ. Сахарный диабет 2-го типа как независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий. Омский научный вестник. 2013;1:122-124.

55. Бородай АА, Федькив СВ, Бородай ЭС, Гетьман ТВ, Рыбак АВ. Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга. Украинський кардіологічний журнал. 2015;2:71-78.

56. Сичов ОС, Гетьман ТВ. Нові підходи в лікуванні фібриляції передсердь: місце ранолазину. Аритмологія. 2016;3:49-56.

57. Shryock JC, Song Y, Rajamani S, Antzelevitch C, Belardinelli L. The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. *Cardiovasc Res*. 2013;99(4):600-611.

58. Соловьян АН. Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма и электрофизиологические свойства сердца при различных нейровегетативных вариантах пароксизмальной фибрилляции предсердий. Украинський кардіологічний журнал. 2014;4:84-93.

59. Стаднік СМ. Добовий профіль артеріального тиску і стан когнітивних функцій у пацієнтів молодого та середнього віку з фібриляцією передсердь. Медицина невідкладних станів. 2016;1:137-142.

60. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2020;41(10):1123-1131.

61. Mikhailov AV, Kalyanasundaram A, Li N, Scott SS, Artiga EJ, Subr MM, et al. Comprehensive evaluation of electrophysiological and 3D

structural features of human atrial myocardium with insights on atrial fibrillation maintenance mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;151:56-71.

62. Жарінов ОЙ, Талаєва ТВ, Ліщишина ОМ, Божко ЛІ, Гетьман ТВ, Залевський ВП, та ін. Фібриляція передсердь. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Асоціація кардіологів України. Асоціація аритмологів України. Українська асоціація сімейної медицини. 2016; 136 с.

63. Фуштей ИМ, Соловьев АВ, Сидь ЕВ. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии. *Запорожский медицинский журнал.* 2014;1(82):64-65.

64. Шоріков ЄІ. Предиктори ризику пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу: результати тривалого спостереження. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. «Медицина».* 2013;1:60-65.

65. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes.* 2016;7(3):45-49.

66. Brunetti ND, De Gennaro L, Pellegrino PL, Dellegrottaglie G, Antonelli G, Di Biase M. 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;19(3):306-313.

67. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2015;11(4):228-234.

68. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res.* 2018;122(2):352-368.

69. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, Tse HF. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *J Hum Hypertens.* 2012;26(10):563-569.

70. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010;25(8):853-858.
71. Dobbin S, Fisher M, McKay G. Management of atrial fibrillation in diabetes. *Practical diabetes.* 2018;35(1):27-31.
72. Olesen MS, Nielsen MW, Haunsø S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(3):297-306.
73. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(4):269-276.
74. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(10):917-921.
75. Shkala L, Mishanich G, Shkala O, Cherpak O, Karapetyan E, Volkovskaya T. Pathogenetic mechanisms and signs of cardiovascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2021;14(3):235-239.
76. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol.* 2012;161(1):39-44.
77. Salam AM, Gersh BJ, AlBinali HA, Singh R, Asaad N, Al-Qahtani A, et al. The prognostic implications of lack of palpitations in patients hospitalised with atrial fibrillation: observations from a 20-year registry. *Int J Clin Pract.* 2014;68(1):122-129.
78. Esato M, Chun YH, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, et al. Clinical Impact of Asymptomatic Presentation Status in Patients With Paroxysmal

and Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Chest*. 2017;152(6):1266-1275.

79. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1030-1040.

80. Vasylenko AM. Features of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with arterial hypertension. *Запорізький медичний журнал*. 2017;19(2):124-128.

81. Александров АА, Ядрихинская МН, Кухаренко СС. Мерцательная аритмия и сахарный диабет. *Медицинский сонет*. 2011;1-2,17-24.

82. Александров АА, Ядрихинская МН, Кухаренко СС. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. *Сахарный диабет*. 2011;1:53–59.

83. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172-177.

84. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(2):118-127.

85. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.

86. Camm AJ, Accetta G, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Goldhaber SZ, Haas S, et al. Impact of gender on event rates at 1 year in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation: contemporary perspective from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014579.

87. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist?. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1715-1723.

88. Proietti M, Raparelli V, Basili S, Olshansky B, Lip GY. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol.* 2016;207:258-263.

89. Yu HT, Lee JS, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Hong GR, et al. Advanced Left Atrial Remodeling and Appendage Contractile Dysfunction in Women Than in Men Among the Patients With Atrial Fibrillation: Potential Mechanism for Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e003361.

90. Aladin AI, Al Rifai M, Rasool SH, Keteyian SJ, Brawner CA, Blumenthal RS, et al. Relation of Resting Heart Rate to Incident Atrial Fibrillation (from the Henry Ford Hospital Exercise Testing Project). *Am J Cardiol.* 2017;119(2):262-267.

91. Подзолков ВИ, Тарзиманова АИ. Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(2):149-158.

92. Makharynska OS, Fagbemi OO, Doroshenko OV, Pozhar VI. Atrial fibrillation in patient with diabetes mellitus 2 type: co-existence and therapeutic aproches. *Вестник Харьковського національного університета імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина».* 2018;(35):97-101.

93. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Kotkowski M, Opolski G. Prevalence of arterial hypertension in patients with atrial fibrillation undergoing ablation. A prospective, cohort study. *Journal of Hypertension.* 2015;33:65.

94. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-162.

95. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JG, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-2996.
96. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114(9):1453-1468.
97. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1573-1581.
98. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-596.
99. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1205-1214.
100. Spronk HM, De Jong AM, Verheule S, De Boer HC, Maass AH, Lau DH, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):38-50.
101. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DG. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-369.
102. Rafaqat S, Rafaqat S, Rafaqat S. Pathophysiological aspects of insulin resistance in Atrial Fibrillation: novel therapeutic approaches. *Int J Arrhythm*. 2022;23:6.
103. Emdin CA, Anderson SG, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, MacMahon S, Dwyer T, et al. Usual blood pressure, atrial fibrillation and vascular risk: evidence from 4.3 million adults. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):162-172.

104. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):281-289.
105. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, Chew D, Eikelboom J, McQuillan B, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(3):181-190.
106. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001211.
107. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):2335-2345.
108. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):e140-e144]. *Hypertension.* 2018;71(6):e13-e115.
109. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium?. *Cardiovasc Res.* 2015;105(3):238-247.
110. Trulock KM, Narayan SM, Piccini JP. Rhythm control in heart failure patients with atrial fibrillation: contemporary challenges including the role of ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(7):710-721.
111. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European

Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(6):891-911.

112. Losi MA, Izzo R, De Marco M, Canciello G, Rapacciuolo A, Trimarco V, et al. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network. *Int J Cardiol*. 2015;199:290-295.

113. Rapacciuolo A, Mancusi C, Canciello G, Izzo R, Strisciuglio T, De Luca N, et al. CHA₂DS₂-VASc score and left atrial volume dilatation synergistically predict incident atrial fibrillation in hypertension: an observational study from the Campania Salute Network registry. *Sci Rep*. 2019;9(1):7888.

114. Rovaris G, Solimene F, D'Onofrio A, Zanotto G, Ricci RP, Mazzella T, et al. Does the CHA₂DS₂-VASc score reliably predict atrial arrhythmias? Analysis of a nationwide database of remote monitoring data transmitted daily from cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(7):971-979.

115. Saliba W, Gronich N, Barnett-Griness O, Rennert G. Usefulness of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores in the Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Am J Med*. 2016;129(8):843-849.

116. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol*. 2018;9:1669.

117. Grundvold I, Bodegard J, Nilsson PM, Svennblad B, Johansson G, Ostgren CJ, et al. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:5.

118. Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, PaK HN, et al. Associations of Abdominal Obesity and New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004705.

119. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):291-299.

120. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. 2018;32(5):501-511.

121. Pallisgaard JL, Schjerner AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):621-627.

122. Muria-Subirats E, Clua-Espuny JL, Ballesta-Ors J, Lorman-Carbo B, Lechuga-Duran I, Fernandez-Saez J, et al. Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: Hypertensive Diabetic Retrospective Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3491. Published 2020 May 16.

123. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105(3):315-318.

124. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):733-755.

125. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol*. 2019;10:135.

126. Старченко ТГ, Коваль СМ, Юшко КО, Шкапо ВЛ, Милославський ДК. Формування порушення ритму серця у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;1(3(145)):42-45.

127. Соколова ЮА, Біловол ОМ, Ільченко ІА. Значення змін геометричної моделі серця на виникнення аритмій у хворих з коморбідним

перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. Молодий вчений. 2017;9:67-69.

128. Павлик НС, Черняга-Ройко УП, Сороківський МС, Акер АВ, Жарінов ОЙ. Діагностика та прогностичне значення безсимптомної фібриляції передсердь. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019;2:5-21.

129. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:62.

130. Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2014;104(1):5-14.

131. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1217-1222.

132. Еременко ЕЮ, Егорова ЕА, Соколова ЛА. Гипертоническое ремоделирование миокарда как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии.* 2011;64:38–43.

133. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1107-1115.

134. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 27, 2022. Available from^*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/#article-23225.s14>

135. Aronow WS. Hypertension associated with atrial fibrillation. *Ann Transl Med.* 2017;5(23):457.

136. Wałek P, Sielski J, Gorczyca I, Roskal-Walek J, Starzyk K, Jaskulska-Niedziela E, et al. Left atrial mechanical remodelling assessed as the velocity of left atrium appendage wall motion during atrial fibrillation is associated with maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228239.

137. Seyed Ahmadi S, Svensson AM, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):9.

138. Дзяк ГВ, Василенко АМ, Потабашний ВА, Шейко СА, Василенко ВА. Гипертензивная болезнь сердца. Почему терапевты и кардиологи эту международную трактовку поражения сердца у больных с артериальной гипертензией сводят только к трем буквам – ГЛЖ? *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2015;4(41):18-20.

139. Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):6366.

140. Van Ommen A.M.L, Onland-Moret NC, Cramer MJ, Teske AJ, Menken R, Hofstra L, Tulevski II, Somsen GA, Rutten FH, Den Ruijter HM. Risk factors for early concentric left ventricular remodelling in women and men at risk for heart failure, *European Heart Journal*. 2021;42(1):724.0774.

141. Proietti M, Marra AM, Tassone EJ, De Vuono S, Corrao S, Gobbi P, et al. Frequency of Left Ventricular Hypertrophy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(6):877-882.

142. Сычев ОС, Михалева ТВ. Фибрилляция предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка: клинические характеристики и ремоделирование миокарда. *Український кардіологічний журнал*. 2014;3:53-60.

143. Ragab AAY, Sitorus GDS, Brundel BBJM, de Groot NMS. The Genetic Puzzle of Familial Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:14.

144. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of Atrial Fibrillation in 2020: GWAS, Genome Sequencing, Polygenic Risk, and Beyond. *Circ Res.* 2020;127(1):21-33.

145. Азарова М. Прием алкоголя немедленно спровоцировал «мерцательную аритмию». [Internet]. 2021 травень 18. Доступно на: <https://naked-science.ru/article/medicine/alkogol-i-mertsatel'naya-aritmiya>

146. Гизатулина ТП, Мартьянова ЛУ, Павлов АВ, Широков НЕ, Колунин ГВ, Белоногов ДВ, Горбатенко ЕА. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2020;60(2):47–53.

147. Барсуков АВ, Свеклина ТС, Таланцева МС, Шустов СБ. Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий как самостоятельная медицинская проблема. *Артериальная гипертензия.* 2011;17(2):108-114.

148. Баранова ЕИ. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2011;17(4):293-204.

149. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):943-959.

150. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study [published correction appears in *JAMA.* 2014 Nov 5;312(17):1805]. *JAMA.* 2014;311(5):498-506.

151. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20.

152. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2731-2738.
153. Колесник МЮ, Соколова МВ. Неінвазивна діагностика ураження лівого передсердя: діагностичні можливості спектрекінг ехокардіографії (огляд літератури та власні спостереження). *Серце і судини.* 2017;3:92-99.
154. Горячий ОВ, Карпенко ЮІ, Левченко ОМ, Гоженко ОА, Гоженко АІ. Предиктори структурного ремоделювання міокарда лівого передсердя у пацієнтів з миготливою аритмією. *Фізіологічний журнал.* 2017;63(6):39-46.
155. Логвінов ЯМ, Жарінов ОЙ, Єпанчінцева ОА, Міхалєв КО. Ехокардіографічні технології дослідження передсердь у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.* 2013;3:14-27.
156. Коваль СМ, Снігурська ІО, Божко ВВ, Милославський ДК. Проблема регресування гіпертонічної хвороби серця у хворих на артеріальну гіпертензію. *Артериальная гипертензия.* 2020;13 (6):28-34.
157. Feger J. Hypertensive heart disease. Reference article, *Radiopaedia.org.* 2020. Dec. 7. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/84874>
158. Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Косарева СН, Барбараш ОЛ. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):88-93.
159. Королюк О. Гіпертрофія лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії: сучасні уявлення та діагностично-лікувальний підхід. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2018;23(444):21-23.
160. Карпенко ЮИ. Фиброз миокарда и аритмии: прогнозирование эффекта катетерной абляции. *Кардиология, Ревматология, Кардиохирургия.* 2014;1(32):20-21.

161. Beinart R, Nazarian S. Role of magnetic resonance imaging in atrial fibrillation ablation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(6):316.
162. Zhao Y, Dagher L, Huang C, Miller P, Marrouche NF. Cardiac MRI to Manage Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(4):189-194.
163. Haemers P, Claus P, Willems R. The use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic workup and treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:658937.
164. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38(1):14-19.
165. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903.
166. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207.
167. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief.* 2020;(364):1-8.
168. Кисельов СМ. Сучасні уявлення щодо предикторів виникнення та прогресування фібриляції передсердь. *Запорозький медичинський журнал.* 2021;23(6):845-850.
169. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M, et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke.* 2018;49(10):2301-2308.
170. Залізна ЮІ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів із уперше діагностовано фібриляцією передсердь при спостереженні протягом 6-місяців. *Український кардіологічний журнал.* 2017;3:40-50.

171. Доценко МЯ, Герасименко ЛВ, Шехунова ЮО, Боев СС, Молодан ОВ, Малиновська ОЯ, Яценко ОВ. Варіабельність артеріальної гіпертонії як додатковий внесок у серцево-судинний ризик при фібриляції передсердь. Сучасні медичні технології. 2021;4:41-46.

172. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(45):4317]. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.

173. Сороківський МС, Черняга-Ройко УП. Добове моніторування артеріального тиску: практичні аспекти та клінічне значення. Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія. 2021;1(74):51.

174. Жарінов ОЙ, Іванів ЮА, Куць ВО. Амбулаторне моніторування електрокардіограми. Здоров'я України. Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія. 2022;6(79):44-47.

175. Лісун ЮБ, Углев ЄІ. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2020;4(93):83-89.

176. Коваленко СО, Кудій ЛІ. Варіабельність серцевого ритму. Методичні аспекти. Черкаси : Черкаський національний університет ім. Б. Хмельницького; 2016. 298 с.

177. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Довженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. [Internet]. 2016 жовтень 19. Доступно на: <https://www.webcardio.org/kiljkisna-ekhokardiografichna-otsinka-porozhnyn-sertsya.aspx>

178. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging:

Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):791-802.

179. Salemi VM, Rochitte CE, Shiozaki AA, Andrade JM, Parga JR, De Avila LF, et al. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(3):304-311.

180. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(12):925-932.

181. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725-731.

182. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.

183. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237-248.

184. McGregor MS, Pinkham C, Ahroni JH, Herter CD, Doctor JD. The American Diabetes Association Risk Test for diabetes. *Diabetes Care.* 1995;18(4):585-586.

185. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA.* 1984;252(14):1905-1907.

186. Lee SR, Choi YJ, Choi EK, Han KD, Lee E, Cha MJ, et al. Blood Pressure Variability and Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension.* 2020;75(2):309-315.

187. Kim TH, Yang PS, Kim D, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, et al. CHA₂DS₂-VASc Score for Identifying Truly Low-Risk Atrial Fibrillation for Stroke: A Korean Nationwide Cohort Study. *Stroke.* 2017;48(11):2984-2990.

188. Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); April 27, 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>

189. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461.

190. Bragagni A, Piani F, Borghi C. Surprises in cardiology: efficacy of gliflozines in heart failure even in the absence of diabetes. *Eur Heart J Suppl*. 2021;23(Suppl E):E40-E44.

191. Guerra F, Romandini A, Barbarossa A, Belardinelli L, Capucci A. Ranolazine for rhythm control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:284-291.

192. Rosa GM, Dorighi U, Ferrero S, Brunacci M, Bertero G, Brunelli C. Ranolazine for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(6):825-836.

193. Ramirez RJ, Takemoto Y, Martins RP, Filgueiras-Rama D, Ennis SR, Mironov S, et al. Mechanisms by Which Ranolazine Terminates Paroxysmal but Not Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(10):e005557.

194. Ratte A, Wiedmann F, Kraft M, Katus HA, Schmidt C. Antiarrhythmic Properties of Ranolazine: Inhibition of Atrial Fibrillation Associated TASK-1 Potassium Channels. *Front Pharmacol*. 2019;10:1367.

195. Гладкий О. Ранолазин при мікрovasкулярній стенокардії. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2017;13-14(410-411):8-9.

196. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-2751.

197. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol.* 2003;91(10A):9G-14G.

198. Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:20.

199. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):e270-1]. *Circulation.* 2014;130(23):2071-2104.

200. Scheen AJ. [From atherosclerosis to atherothrombosis : from a silent chronic pathology to an acute critical event]. *Rev Med Liege.* 2018 May;73(5-6):224-228.

201. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.

202. Camm AJ, Waldo AL. Atrial High-Rate Events (AHRES): Look and You Will Find-Then What? *Circulation.* 2017;136:1795-1797.

203. Honcharuk YV, Hrebenyk MV. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників і тригерів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2020;4:26-31.

204. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Клінічний портрет пацієнтів із фібриляцією передсердь: дані власних спостережень у когорті хворих із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021;2:49-53.

205. Гребеник МВ, Гончарук Ю.В. Фактори обтяження перебігу фібриляції передсердь при коморбідних артеріальній гіпертензії та

цукровому діабеті 2 типу. Запорізький медичний журнал. 2022. Т.24;3(132):273-278.

206. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Особливості ремоделювання міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і супутніми артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1:75-80.

207. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ, Зелененька ЛІ, Лазарчук ТБ, Криській ОІ. Клініко-функціональні особливості фібриляції передсердь у когорті хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції, Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021, Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2021. с. 16-17.

208. Гончарук ЮВ. Вікові та гендерні особливості фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет в гострий період інфаркту міокарда. В: Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу молодих вчених; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2019. с. 10.

209. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ, Шостак СЄ, Зелененька ЛІ, Рудько ОР. Роль артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в розвитку фібриляції передсердь в гострий період інфаркту міокарда. В: Матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2019 Черв 13; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2019. с. 10-11.

210. Гончарук ЮВ. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. В: Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021. с. 10-11.

211. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ, Зелененька ЛІ. Фібриляція передсердь у хворих з коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2021; 28 (Додаток 1):58-59.

212. Гребеник МВ, Зелененька ЛІ, Бадюк НВ, Гончарук ЮВ, Маслій СМ. Аналіз поширеності фібриляції передсердь у хворих з коморбідною патологією – артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу на тлі гострого інфаркту міокарда та без нього. Аритмологія; 2(38); 2021:42-43.

213. Гончарук ЮВ. Особливості перебігу фібриляції передсердь в умовах гіпертонічної хвороби серця. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт 13-15: Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022. с. 7-8.

214. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ. Вплив артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу на розвиток та персистенцію фібриляції передсердь. В? Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Черв 9; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022. с. 9-10.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Honcharuk YV, Hrebenuk MV. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників і тригерів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;4:26-31.

2. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Клінічний портрет пацієнтів із фібриляцією передсердь: дані власних спостережень у когорті хворих із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;2:49-53.

3. Гребеник МВ, Гончарук Ю.В. Фактори обтяження перебігу фібриляції передсердь при коморбідних артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2 типу. Запорізький медичний журнал. 2022;24(3):273-8.

4. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Особливості ремоделювання міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і супутніми артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1:75-80.

5. Гончарук ЮВ. Вікові та гендерні особливості фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет в гострий період інфаркту міокарда. В: Матеріали ХХІІІ міжнародного медичного конгресу молодих вчених; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2019. с. 10.

6. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ, Шостак СЄ, Зелененька ЛІ, Рудько ОР. Роль артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в розвитку фібриляції передсердь в гострий період інфаркту міокарда. В: Матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2019 Черв 13; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2019. с. 10-11.

7. Гончарук ЮВ. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. В: Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2021. с. 10-11

8. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ, Зелененька ЛІ, Лазарчук ТБ, Криських ОІ. Клініко-функціональні особливості фібриляції передсердь у когорті хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції, Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021, Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2021. с. 16-17.

9. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ, Зелененька ЛІ. Фібриляція передсердь у хворих з коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2021; 28 (Додаток 1):58-9.

10. Гребеник МВ, Зелененька ЛІ, Бадюк НВ, Гончарук ЮВ, Маслій СМ. Аналіз поширеності фібриляції передсердь у хворих з коморбідною патологією – артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу на тлі гострого інфаркту міокарда та без нього. Аритмологія. 2021;2(38):42-3.

11. Гончарук ЮВ. Особливості перебігу фібриляції передсердь в умовах гіпертонічної хвороби серця. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2022 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022. с. 7-8.

12. Гончарук ЮВ, Гребеник МВ. Вплив артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу на розвиток та персистенцію фібриляції передсердь. В? Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 Черв 9; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2022. с. 9-10.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвячена 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) – *публікація;*
- X науково-практична конференція Асоціації аритмологів України (м. Київ, 1-3 липня 2020 р.) – *публікація;*
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *публікація;*
- Підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація;;*
- XXII Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 21-24 вересня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація;*
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *публікація;*
- Підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь і публікація.*

ДОДАТОК В.1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор комунального
 некомерційного підприємства
 «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Левчук Р. Д.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: оцінка перебігу фібриляції передсердь у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу.
 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, кафедра терапії і сімейної медицини ННІ ПО, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001
 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: проф. Гребеник М.В., Гончарук Ю.В.
 4. Джерело інформації: Гончарук Ю.В., Гребеник М.В., Шостак С.Є., Зелененька Л.І., Рудько О.Р. Роль артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в розвитку фібриляції передсердь в гострий період інфаркту міокарда Матеріали Підсумкової LXII науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 13 червня 2019 року, ст. 10-11
 5. Назва організації, що впроваджує: КНП «Тернопільська комунальна лікарня №2».
 6. Термін впровадження: 2019 рік.
 7. Проведено досліджень: 100
- Ефективність впровадження: Попередження розвитку ускладнень, викликаних фібриляцією передсердь у хворих з коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу на підставі оцінки.
- Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження

Завідувач кардіологічного
 відділення Оришин Л.Ю.

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор комунального
 некомерційного підприємства
 «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Девчук Р. Д.
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Алгоритм скринінгу прихованих аритмій у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2 типу.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, кафедра терапії і сімейної медицини ННІ ПО, м.Тернопіль, Майдан Воли, 1. 46001
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Гончарук Ю.В., Рудько О.Р.
1. **Джерело інформації:** Honcharuk YV, Hrebenuk MV. Скринінг фібриляції передсердь, її причинні механізми, аналіз етіологічних чинників і тригерів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;4:26–31.
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська комунальна лікарня №2».
5. **Термін впровадження:** 2020 рік.
6. **Проведено досліджень:** 38.
7. **Ефективність впровадження:** Визначення прихованих аритмій у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет.
8. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач спеціалізованого
 кардіологічного відділення

КНП «ТКМЛ №2»
 Оришин Л.Ю.

ДОДАТОК В.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор комунального
 некомерційного підприємства
 «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Левчук Р. Д.
 «__» 06. 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогнозування тяжкості перебігу фібриляції передсердь у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залежно від типів ремоделювання міокарда.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, кафедра терапії і сімейної медицини ННІ ПО, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Гончарук Ю.В., Оришин Л.Ю.
4. **Джерело інформації:** Гребеник, М. В., Гончарук, Ю. В. (2022). Особливості ремоделювання міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і супутніми артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 75–80.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська комунальна лікарня №2».
6. **Термін впровадження:** 2022 рік.
7. **Проведено досліджень:** 150.
8. **Ефективність впровадження:** Визначення типу ремоделювання міокарда у хворих з ФП, АГ і ЦД 2 типу та прогнозування тяжкості перебігу ФП залежно від різних типів ремоделювання.
9. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач спеціалізованого
 кардіологічного відділення
 КНП «ТКМЛ №2»

Оришин Л.Ю.