

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

СКИБЧИК ЯРОСЛАВ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.125-072.7:616.12-008.313-008.64:612.172.2

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРЕДИКТОРИ ВІДНОВЛЕННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ СИНУСОВОГО
РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ТРИВАЛИМИ ЕПІЗОДАМИ ПЕРСИСТЕНТНОЇ
ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Скибчик Ярослав Васильович

Науковий керівник: **Жарінов Олег Йосипович**, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Скибчик Я.В. «Предиктори відновлення та збереження синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь неклапанного генезу». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю «222» Медицина – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2023.

Дисертаційна робота містить нове вирішення актуального науково-практичного завдання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (спеціальність 222 «Медицина») – удосконалення підходів до ведення пацієнтів з «пізньою» персистентною фібриляцією передсердь неклапанного генезу (ФП) (з тривалістю її епізодів 90 і більше днів) на основі оцінювання вихідних клінічно-інструментальних характеристик, визначення предикторів відновлення та утримання синусового ритму (СР), змін структурно-функціонального стану міокарда при 6-місячному проспективному спостереженні.

У відкритому проспективному непорівняльному одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клінічному та інструментальному обстеженні 179 пацієнтів з персистентною ФП неклапанного генезу, послідовно включених у період з лютого 2020 року по грудень 2022 року. Серед включених пацієнтів було 130 (72,6 %) чоловіків і 49 (27,4 %) жінок віком від 29 до 82 років, середній вік (середнє \pm стандартне відхилення) (58 \pm 11) років. Вік дебюту ФП становив (медіана, квантилі) 54 (47-60) років, з анамнезом цієї аритмії упродовж 5 (3-6) років і тривалістю останнього епізоду 95 (53-105) днів. Залежно від тривалості епізоду персистентної ФП, усі пацієнти були поділені на дві групи: з епізодом ФП 8-89 днів (<90 днів) – 64 (55,7 %) пацієнтів («рання» персистентна

ФП), та епізодом ФП ≥ 90 днів (до 12 місяців) – 115 (64,3 %) осіб («пізня» персистентна ФП).

Індекс маси тіла (ІМТ) становив 30,7 (26,3-34,3) кг/м². Надлишкову масу тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²) мали 53 (29,6 %) пацієнти, ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) – 100 (55,9 %).

Артеріальну гіпертензію діагностували у 157 (87,7 %) пацієнтів, стабільну ішемічну хворобу серця – 77 (43,0 %). Гострий інфаркт міокарда раніше перенесли 17 (9,5 %) осіб.

Хронічну серцеву недостатність (СН) стадії В було виявлено у 59 (33,0 %) пацієнтів, а стадію С відзначено у 120 (67,0 %) осіб. Розподіл включених пацієнтів за функціональними класами (ФК) СН (за NYHA) був таким: II – 120 (67,0 %), III – 44 (24,6 %), і IV – у 15 (8,4 %).

Ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив 3 (2-4) бали. Ступінь вираження симптоматики ФП за модифікованою шкалою EHRA був таким: клас 2b – 119 (66,5 %) пацієнтів, клас 3 – 45 (25,1 %), і клас 4 – 15 (8,4 %).

Інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі зареєстровані у 3 (1,7 %) пацієнтів. Цукровий діабет типу 2 (ЦД) мали 27 (15,1 %) хворих, хронічне обструктивне захворювання легень – 4 (2,2 %), автоімунний тиреоїдит – 22 (12,3 %).

Лабораторні дослідження виконували за стандартними методиками. Розраховану швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) визначали за формулою СКД-ЕРІ (версія 2021 року). Серед 179 пацієнтів розподіл градацій показника рШКФ був таким: ≥ 90 мл/хв/1,73 м² – 28 (15,6 %), 60-89 мл/хв/1,73 м² – 115 (64,3 %), і < 60 мл/хв/1,73 м² – 36 (20,1 %).

Морфологічний стан міокарда оцінювали за допомогою трансторакальної (ТТЕ) і трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ) за стандартними методиками.

За градаціями фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) пацієнти розподілилися наступним чином (N=177): більшість (n=118 [66,7 %]) мали ФВ

ЛШ ≥ 50 % (збережена систолічна функція), 29 (16,4 %) – 40-49 % (помірно знижена ФВ ЛШ), і 30 (16,9 %) – < 40 % (знижена систолічна функція).

Ознаки легеневої гіпертензії (ЛГ) було виявлено у 149 (84,2 %) зі 177 пацієнтів з доступними даними: легкого ступеня – у 127 (85,2 %) пацієнтів, і помірно вираженої – у 22 (14,8 %) осіб. Регургітація на мітральному клапані зафіксована у 147 (83,1 %) пацієнтів: легкого ступеня – у 117 (79,6 %) випадках, і помірно виражена – 30 (20,4 %). Регургітація на трикуспідальному клапані (ТК) була зареєстрована у 137 (77,4 %) пацієнтів: легкого ступеня – 114 (83,2 %), помірно виражена – у 23 (16,8 %) випадках.

Функціональний стан вушка лівого передсердя (ВЛП) оцінювали за максимальною швидкістю вигнання крові (ШВК) (при ТЕЕ), яка серед включених у дослідження пацієнтів була 38 (31-51) см/с, й у 56,4 % (n=101) випадків становила ≤ 40 см/с. Феномен спонтанного (ехо)контрастування (ФСК) у лівому передсерді (ЛП) реєстрували у 80 (44,7 %) пацієнтів, серед яких у 52 (65 %) випадках – I-II ступеня, й у 28 (35 %) – III-IV ступеня.

У 45,3 % (n=81) пацієнтів здійснювали діагностичну коронаро(вентрикуло)графію. У 47 (58 %) випадках не виявлено значущих стенозів субепікардіальних вінцевих артерій; 17 (21 %) пацієнтів мали односудинне ураження, 12 (15 %) – двосудинне, та 5 (6 %) – трисудинне. Двадцятью восьми (15,6 %) пацієнтам раніше була проведена реваскуляризація міокарда шляхом перкутанного коронарного втручання [ПКВ] або шунтування вінцевих артерій.

Для визначення предикторів відновлення СР проаналізовано дані 115 пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП (≥ 90 днів), яким проводилася процедура планової електричної кардіоверсії (ЕКВ). Усі пацієнти отримували антикоагулянтну терапію та аміодарон упродовж не менше трьох тижнів перед проведенням ЕКВ. Процедуру ЕКВ вважали ефективною за умови збереження СР на момент виписування пацієнта зі стаціонару.

Відновлення СР методом ЕКВ досягнуто у 59 (51,3 %) зі 115 пацієнтів. У подальшому цим пацієнтам призначали терапію аміодароном упродовж

принаймні трьох місяців після ЕКВ. Антикоагулянтна терапія застосовувалася обов'язково впродовж одного місяця після ЕКВ, а надалі – з урахуванням ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Тривалість спостереження у динаміці становила 6 місяців.

Предиктори утримання СР при проспективному 6-місячному спостереженні визначали серед 59 пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, в яких шляхом планової процедури ЕКВ було досягнуто відновлення СР. «Утриманням СР» вважали факт підтвердження його наявності на етапі 6-місячного спостереження. Успішне утримання СР констатовано у 32 (54 %) з 59 пацієнтів. Поряд з цим, за допомогою ТТЕ оцінювали динаміку показників структурно-функціонального стану міокарда, порівнюючи їх з даними при включенні пацієнтів до дослідження.

Групи пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю її епізоду <90 і ≥90 днів були зіставними за цілою низкою клінічних показників, зокрема віком, статтю, віком дебюту і тривалістю анамнезу ФП, антропометричними даними, супутньою патологією і вираженістю ниркової дисфункції. Водночас, пацієнти з персистентною ФП і тривалістю її епізоду ≥90 днів, на відміну від групи <90 днів, демонстрували тяжчий перебіг СН, а саме частіше виявлення випадків ІV ФК за NYHA (12,2 % проти 1,6 %, відповідно; p=0,012).

Згідно з результатами ТТЕ, за тривалості епізоду ФП ≥90 днів (N=114), у порівнянні з менш тривалими її епізодами (<90 днів) (N=63), частіше виявляли випадки систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ <40 %) (23,7 % проти 4,8 %, відповідно; p = 0,001).

За даними ТЕЕ, у разі тривалості епізоду ФП ≥90 днів спостерігали погіршення кінетики ВЛП, зокрема частіше виявляли випадки ШВК ВЛП ≤40 см/с (66,1 % проти 39,1 % у групі <90 днів; p<0,001). Водночас, група пацієнтів з тривалими епізодами ФП характеризувалася частішою візуалізацією ФСК у ЛП, на відміну від групи менш тривалих епізодів (59,1 % проти 18,7 %, відповідно; p<0,001).

При аналізі фонові фармакотерапії встановлено, що у пацієнтів з персистентною ФП тривалістю ≥ 90 днів, порівняно з менш тривалими її епізодами (< 90 днів), частіше виникала потреба у застосуванні засобів лікування СН, зокрема антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (60,9 % проти 35,9 %, відповідно; $p=0,001$) і петльових діуретиків (56,5 % проти 37,5 %, відповідно; $p=0,015$).

У пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП (≥ 90 днів), в яких планова ЕКВ виявилася неефективною, порівняно з групою відновленого СР, частіше визначали тяжчий перебіг СН (стадія С: 89,3 % проти 57,6 %, відповідно; $p<0,001$), потребу у проведенні ПКВ (21,4 % проти 5,1 %, відповідно; $p=0,009$), наявність ЛГ (ТТЕ) (98,2 % проти 77,6 %, відповідно; $p<0,001$) і ФСК (ТЕЕ) (94,6 % проти 25,4 %, відповідно; $p<0,001$), а також виявляли вираженішу дилатацію ЛШ. Відсутність ФСК у ЛП, серед інших асоційованих факторів, виявилася єдиним незалежним предиктором відновлення СР серед включених пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП (відношення шансів [ВШ] 8,90 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 4,15-19,11); $p<0,001$).

У пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП найбільш значущими факторами, асоційованими з ФСК у ЛП, виявилися такі: СН стадії С, гірша ШВК ВЛП, а також наявність ЛГ (площа під характеристичною кривою [ППК] 3-факторної моделі: 0,829 [95 % ДІ 0,748-0,893]). Водночас, наявність ЦД, поряд з гіршою ШВК ВЛП, – виявилися факторами, тісно асоційованими з ФСК III-IV ступенів (ППК 2-факторної моделі: 0,887 [95 % ДІ 0,815-0,939]).

Установлені незалежні предиктори утримання СР при 6-місячному спостереженні після ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, а саме такі: краща систолічна функція ЛШ (ВШ 1,07 (95 % ДІ 1,01-1,13); $p=0,021$); менш виражена ЛГ (ВШ 0,24 (95% ДІ 0,06-0,93); $p=0,038$); а також ШВК ВЛП > 40 см/с (ВШ 4,33 (95 % ДІ 1,06-17,78); $p=0,042$).

Доведено, що утримання СР упродовж 6-ти місяців асоціювалося зі зворотним ремоделюванням лівих камер серця і правого передсердя. Натомість, неутримання СР у динаміці проспективного спостереження у цих пацієнтів

асоціювалося з подальшим погіршенням систолічної функції ЛШ, прогресуванням ЛГ та посиленням регургітації на ТК.

На підставі комплексного вивчення вихідних клінічно-інструментальних характеристик та даних проспективного спостереження, обґрунтовано доцільність вибору стратегії контролю СР як базисної для категорії пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

Доведено, що відсутність ФСК та показник ШВК ВЛП >40 см/с (за даними ТЕЕ) доцільно враховувати як додаткові критерії на користь відновлення СР методом ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

Продемонстровано важливість належного періпроцедурного медикаментозного супроводу пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, який, поряд з антикоагулянтною терапією, включає застосування аміодарону впродовж не менше трьох тижнів до ЕКВ і трьох місяців після неї (за відсутності протипоказів), а також, за наявності дисфункції ЛШ, – засоби базисної фармакотерапії СН.

Обґрунтовано необхідність ретельного клінічно-електрокардіографічного моніторингу у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП після ЕКВ для визначення потреби в антиаритмічній терапії з метою профілактики рецидивів аритмії, а також оцінювання структурно-функціонального стану міокарда в динаміці спостереження за допомогою ТТЕ для корекції медикаментозного лікування СН.

Зважаючи на можливість зворотного ремоделювання камер серця після ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, обґрунтовано доцільність подальшого дотримання стратегії контролю СР за допомогою антиаритмічних засобів і, за необхідності, – катетерних методів лікування – для протидії формуванню та прогресуванню СН.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тривалий епізод, кардіоверсія, контроль ритму, міокард, серцева недостатність, предиктор.

SUMMARY

***Skybchyk Ya.V.* «Predictors of sinus rhythm restoration and maintenance in patients with long-term episodes of non-valvular persistent atrial fibrillation». – Qualification scientific work on the right of manuscript.**

The thesis for earning a PhD degree in the field of knowledge 22 «Health care» (the specialty 222 «Medicine»). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2023.

The thesis deals with a new solution for the actual scientific and practical task in the field of knowledge 22 «Healthcare» (the specialty 222 «Medicine»), namely an improvement of the approaches to the management of patients with non-valvular «late» persistent atrial fibrillation (AF) (with the duration of its episode 90 and more days), by the evaluation of baseline clinical and instrumental characteristics, uncovering the predictors of sinus rhythm (SR) restoration and maintenance, and assessment the dynamics of structural and functional parameters of myocardial at 6-months follow-up.

The open prospective non-comparative single-center study analyzed the clinical and instrumental data from 179 patients with non-valvular persistent AF, consecutively enrolled during the period Feb 2020 – Dec 2022. The enrolled sample included 130 (72,6 %) males and 49 (27,4 %) females aged from 29 to 82 years ([mean \pm standard deviation] 58 ± 11 years on average). Age of AF onset was (median, interquartile range) 54 (47-60) years, the AF history – 5 (3-6) years, and the duration of its last episode – 95 (53-105) days. According to the duration of AF episode, the enrolled sample was subdivided into two groups: AF episode 8-89 days (<90 days) – 64 (55,7 %) patients («early» persistent AF), and AF episode ≥ 90 days (up to 12 months) – 115 (64,3 %) patients («late» persistent AF).

Body mass index (BMI) was 30,7 (26,3-34,3) kg/m². Fifty-three (29,6 %) patients were overweight (BMI 25,0-29,9 kg/m²), and 100 (55,9 %) were obese (BMI ≥ 30 kg/m²).

Essential hypertension was diagnosed in 157 (87,7 %) patients, stable coronary artery disease – 77 (43,0 %). Seventeen (9,5 %) suffered previously from myocardial infarction.

Chronic heart failure (HF) of stage B was verified in 59 (33,0 %) patients, and stage C – in 120 (67,0 %). According to NYHA classification, the HF functional classes distributed as following: II – 120 (67,0 %), III – 44 (24,6 %), and IV – in 15 (8,4 %).

The risk of thromboembolic events by CHA₂DS₂-VASc score was 3 (2-4) units. The severity of AF-related symptoms by modified EHRA classification distributed as following: class 2b – 119 (66,5 %) patients, class 3 – 45 (25,1 %), and class 4 – 15 (8,4 %).

Three (1,7 %) patients presented with the history of stroke or transient ischemic attack, 27 (15,1 %) – diabetes mellitus type 2 (DM), 4 (2,2 %) – chronic obstructive pulmonary disease, and 22 (12,3 %) – autoimmune thyroiditis.

The laboratory tests were performed according to standardized procedures. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by CKD-EPI equation (version 2021). The distribution of eGFR grades among 179 patients was as following: ≥ 90 ml/min/1,73 m² – 28 (15,6 %), 60-89 ml/min/1,73 m² – 115 (64,3 %), and < 60 ml/min/1,73 m² – 36 (20,1 %).

Structural and functional parameters of myocardium were assessed by means of transthoracic (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE) according to standardized procedures.

Left ventricular (LV) ejection fraction (EF) grades were distributed as following (N=177): the majority of patients (n=118 [66,7 %]) presented with LV EF ≥ 50 % (preserved systolic function), 29 (16,4 %) – 40-49 % (mildly reduced LV EF), and 30 (16,9 %) – < 40 % (reduced LV EF).

The signs of pulmonary hypertension (PH) were detected in 149 (84,2 %) of 177 patients with available data: mild – in 127 (85,2 %) patients, and moderate – 22 (14,8 %). Mitral regurgitation was registered in 147 (83,1 %) patients: mild – in 117 (79,6 %) cases, and moderate – 30 (20,4 %). Tricuspid regurgitation (TR) was found

out in 137 (77,4 %) patients: mild – 114 (83,2 %), and moderate – in 23 (16,8 %) cases.

The function of left atrial appendage (LAA) was evaluated by the peak blood flow velocity (LAAV) (by TEE), being 38 (31-51) cm/s on average among the enrolled patients, and ≤ 40 cm/s in 56,4 % (n=101) cases. Left atrial spontaneous echo contrast (LASEC) was visualized in 80 (44,7 %) patients, including its I-II degree – in 52 (65 %) cases, and III-IV degree – in 28 (35 %).

The diagnostic invasive coronary angiography was performed in 45,3 % (n=81) patients. Forty-seven (58 %) patients did not demonstrate the significant stenotic lesions of subepicardial coronary arteries; single-vessel disease was detected in 17 (21 %) patients, 2-vessel – in 12 (15 %), and 3-vessel – in 5 (6 %) cases. Myocardial revascularization (either by percutaneous coronary intervention [PCI] or coronary artery bypass grafting) was previously performed in 28 (15,6 %) patients.

Aiming to reveal the predictors of SR restoration, we analysed the data from 115 patients with long-term episodes (≥ 90 days) of persistent AF, undergoing elective direct-current cardioversion (DCCV). The anticoagulants and amiodarone were prescribed to all the patients for, at least, 3 weeks before cardioversion. The DCCV was considered to be effective in case of SR to be restored and maintained at patient's discharge.

The SR restoration by DCCV was achieved in 59 (51,3 %) of 115 patients. The post-DCCV patients' management included amiodarone for, at least, 3 months. Anticoagulants were prescribed for, at least, 1 month after DCCV, with the following administration according to the risk by CHA₂DS₂-VASc score. The follow-up period was 6 months.

The predictors of SR maintenance at 6-months follow-up were determined in 59 patients with long-term episodes of persistent AF with previously effective DCCV. The SR was considered to be «maintained» in the case of its presence being verified at 6-months follow-up. The successful SR maintenance was evident in 32 (54 %) of 59 patients. Besides, we used TTE to assess the differences in structural and functional parameters of myocardium between follow-up and baseline.

The groups of patients with persistent AF and the duration of its episode <90 and ≥ 90 days were comparable by the series of clinical characteristics, including age, sex, age of AF onset, the duration of AF history, BMI, comorbidities and the severity of renal dysfunction. At the same time, the duration of AF episode ≥ 90 days associated with a more advanced HF, namely the higher frequency of NYHA IV (12,2 % vs. 1,6 %, respectively; $p=0,012$).

The TTE data from patients with long-term (≥ 90 days) episodes of persistent AF suggested more prevalent LV systolic dysfunction (LV EF <40 %), as compared to shorter episodes (<90 days): 23,7 % vs. 4,8 %, respectively; $p = 0,001$).

According to TEE results, patients with long-term episodes of persistent AF demonstrated the impaired LAA kinetics, namely more frequent LAAV ≤ 40 cm/s cases (66,1 % vs. 39,1 % in the <90 days' group; $p<0,001$). Moreover, the long-term episode of persistent AF was associated with more frequent LASEC visualization, in contrast to shorter episodes (59,1 % vs. 18,7 %, respectively; $p<0,001$).

The analysis of baseline pharmacotherapy revealed that patients with long-term episodes of persistent AF, in contrast to its shorter episodes, demonstrated a higher demand for HF treatment, namely more frequent administration of mineralocorticoid receptor antagonists (60,9 % vs. 35,9 %, respectively; $p=0,001$) and loop diuretics (56,5 % vs. 37,5 %, respectively; $p=0,015$).

Patients with long-term episodes of persistent AF and unsuccessful DCCV, as opposed to restored SR group, were characterized by more advanced HF (stage C: 89,3 % vs. 57,6 %, respectively; $p<0,001$), higher need for previous PCI (21,4 % vs. 5,1 %, respectively; $p=0,009$), more prevalent PH (by TTE) (98,2 % vs. 77,6 %, respectively; $p<0,001$) and LASEC (by TEE) (94,6 % vs. 25,4 %, respectively; $p<0,001$), and demonstrated also more pronounced LV dilation. Among other associated factors, the freedom from LASEC appeared to be the only independent predictor of SR restoration in patients with long-term episodes of persistent AF (odds ratio [OR] 8,90 (95 % confidence interval [CI] 4,15-19,11); $p<0,001$).

The TEE-derived LASEC in patients with long term episodes of persistent AF was strongly associated with the presence of HF stage C and TTE-derived PH, and

with lower TEE-derived LAAV (area under curve [AUC] for 3-factor model: 0,829 [95 % CI 0,748-0,893]). Furthermore, the presence of DM, in addition to lower LAAV, was strongly related to LASEC of III-IV degree (AUC for 2-factor model: 0,887 [95 % CI 0,815-0,939]).

Better LV systolic function (OR 1,07 (95 % CI 1,01-1,13); $p=0,021$), less advanced PH (OR 0,24 (95% CI 0,06-0,93); $p=0,038$) and LAAV >40 cm/s (OR 4,33 (95 % CI 1,06-17,78); $p=0,042$) appeared to be the independent predictors of SR maintenance in patients with long-term episodes of persistent AF at 6-months follow-up after elective DCCV.

The data from repeated TTE suggested that SR maintenance at 6-months follow-up after DCCV was associated with reverse remodeling of left heart chambers and right atrium. On the contrary, patients with a failure to maintain SR demonstrated the worsening LV systolic function, along with progression of PH and aggravation of TR.

Based on the comprehensive study of baseline clinical and instrumental characteristics and follow-up data, we substantiated the appropriateness of primary rhythm control strategy for patients with long-term episodes of persistent AF.

We obtained the evidence for the absence of LASEC and LAAV >40 cm/s to be considered as additional criteria in favour of SR restoration by DCCV in patients with long-term episodes of persistent AF.

We demonstrated an importance of a proper periprocedural pharmacological support for patients with long-term episodes of persistent AF, including, on top of anticoagulants, the use of amiodarone for, at least, 3 weeks before and 3 months after DCCV (in the absence of contraindications), and the basic HF pharmacotherapy in the case of LV dysfunction.

We justified the necessity of thorough clinical and electrocardiographic monitoring in patients with long-term episodes of persistent AF, supporting the decision-making regarding the use of antiarrhythmic therapy in order to reduce the risk of AF recurrence, and the evaluation of structural and functional state of myocardium at follow-up by means of TTE, aiming at the adjustment of HF pharmacotherapy.

Considering the chance for reverse remodeling of the heart chambers in patients with long-term episodes of persistent AF after DCCV, we substantiated the appropriateness of further SR control maintenance by the use of antiarrhythmic drugs and catheter technologies, as required, – to reduce the risk of HF development and progression.

Key words: atrial fibrillation, long-term episode, cardioversion, rhythm control, myocardium, heart failure, predictor.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Укр. кардіол. журн. 2021;28(4):23-32. doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.4.2332>. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, взято участь у комплексному обстеженні пацієнтів та статистичному обробленні отриманих даних, здійснено узагальнення результатів щодо особливостей клінічних та інструментальних характеристик пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено статтю до друку).*

2. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;36(1-2): 47-57. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.1-2.4757>. *(Автором проведено пошук й аналіз літературних джерел за тематикою рукопису, набір фактичного матеріалу та опрацювання результатів клінічно-інструментального обстеження пацієнтів, взято участь у статистичному обробленні матеріалу, узагальнено результати дослідження визначальних факторів ефективності планової електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими епізодами*

персистентної фібриляції передсердь, сформульовано висновки спільно з науковим керівником, підготовлено статтю до друку).

3. Skybchyk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OJ. Association of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Wiad Lek.* 2022;75(11 pt 1):2652-7. doi: 10.36740/WLek202211118. *(Здобувачем проведені пошук й аналіз літературних джерел, участь в наборі та статистичному обробленні даних за результатами клінічно-інструментального обстеження пацієнтів, виклад основної частини статті й узагальнення клінічних та інструментальних характеристик пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь і різним ступенем вираження феномену спонтанного ехоконтрастування у лівому передсерді, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготовка рукопису до друку).*

4. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Варіанти перебігу і ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія.* 2022;37(3-4):5-14. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.514>. *(Дисертантові належить пошук та аналіз наукових джерел за досліджуваною проблематикою, участь у викладенні та систематизації основного матеріалу щодо сучасних підходів і суперечливих аспектів ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією пересердь неклапанного тенецу, з урахуванням тривалості її епізодів, а також підготовка огляду до друку).*

5. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ. Предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів із пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії під час 6-місячного проспективного спостереження. *Укр. кардіол. журн.* 2023;30(3-4):7-19. doi: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.719>. *(Авторові належать пошук й систематизація літературних джерел, збір даних за результатами клінічно-лабораторного та інструментального обстеження включених пацієнтів, зокрема у динаміці спостереження, статистичне оброблення даних, опрацювання й узагальнення результатів дослідження предикторів утримання синусового ритму у динаміці віддаленого*

спостереження після планової електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь, формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовка статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Skybchyk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OY. Clinical and instrumental characteristics of patients with persistent atrial fibrillation with planned electrical cardioversion, depending on the duration of paroxysm. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (для молодих вчених); 2022 Трав 30; Київ. Київ; 2022, с. 120-1. doi: 10.5281/zenodo.6844597. *(Дисертант самостійно здійснив обстеження пацієнтів, брав участь у статистичному обробленні отриманих даних, узагальненні результатів (спільно з науковим керівником), підготував тези до друку).*

7. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The cardiovascular risk factors profile and structural heart disease in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:e271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.772>. *(Дисертантом обрано тему публікації, взято участь у зборі фактичного матеріалу, опрацюванні й узагальненні отриманих даних, спільно з науковим керівником сформульовано висновки, підготовлено тези до оприлюднення на конгресі).*

8. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. Clinical and instrumental data of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Укр. кардіол. журн.* 2022;29(Дод 1):64. *(Автор здійснив обстеження пацієнтів, брав участь у статистичному обробленні даних та узагальненні отриманих результатів, спільно з науковим керівником сформулював висновки, підготував тези до друку).*

9. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО. Феномен спонтанного ехоконтрастування у лівому передсерді: асоціація з клінічними та

гемодинамічними характеристиками пацієнтів з тривалим епізодом персистентної фібриляції передсердь. Клін. та профілакт. медицина. 2022;4(22):111. *(Автором виконано пошук наукових джерел, обстеження пацієнтів, виклад основної частини публікації та висновків, підготовлено тези до друку у матеріалах конференції).*

10. Skybchuk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The effectiveness of sinus rhythm restoration in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation: The association with cardiovascular risk factors and structural heart disease. *Atherosclerosis*. 2023 Aug;379 (Suppl 1):S147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.502>. *(Здобувачем виконано пошук наукових джерел, опрацьовано набраний матеріал, викладено основну частину публікації, сформульовано висновки (разом з науковим керівником), підготовлено тези до друку у матеріалах конгресу).*

11. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічні і ехокардіографічні предиктори відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. *Укр. кардіол. журн.* 2023;30(Дод 1):69. *(Дисертантом набрано фактичний матеріал, взято участь в опрацюванні й узагальненні отриманих даних, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).*

Опубліковані праці, що додатково відображають наукові результати дослідження:

12. Скибчик ЯВ. Клінічні форми та сучасна термінологія. В: Жарінов ОЙ, Куць ВО, редактори. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля; 2022. Розділ 2; с. 28-36.

13. Грицай ОМ, Скибчик ЯВ, Мокрик ІЮ, Житинський ЄВ, Куць ВО, Жарінов ОЙ, Тодуров БМ. Методи лікування фібриляції передсердь у пацієнтів з клапанною патологією серця. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія*. 2019;1(24):5-13. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.1.513>. *(Здобувач брав*

участь в аналізі наукових джерел за тематикою оглядового дослідження, викладенні та систематизації матеріалу щодо методів хірургічного лікування пацієнтів з фібриляцією пересердь, а також у підготовці рукопису до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ І ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРСИСТЕНТНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	31
1.1. Сучасна систематизація персистентної фібриляції передсердь.....	31
1.2. Патофізіологічні механізми персистентної фібриляції передсердь.....	34
1.3. Стратегії лікування персистентної фібриляції передсердь.....	36
1.4. Катетерне лікування персистентної фібриляції передсердь.....	40
1.5. Хірургічне лікування персистентної фібриляції передсердь.....	44
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Клінічна характеристики обстежених пацієнтів.....	54
2.1.1. Клінічна характеристика пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь, відібраних для проведення планової електричної кардіоверсії	58
2.1.2. Віддалене спостереження після планової електричної кардіоверсії	60
2.2. Методи дослідження.....	63
2.2.1. Лабораторні методи дослідження.....	63
2.2.2. Інструментальні методи дослідження.....	64
2.3. Методи статистичного оброблення даних дисертаційного дослідження.....	70

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВАЛИМИ ЕПІЗОДАМИ ПЕРСИСТЕНТНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ.....	73
РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ТРИВАЛИМИ ЕПІЗОДАМИ ПЕРСИСТЕНТНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ.....	85
4.1. Визначальні фактори ефективності планової електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь.....	85
4.2. Феномен спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді: зв'язок з клінічними та ехокардіографічними характеристиками пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь.....	98
РОЗДІЛ 5. ПРЕДИКТОРИ УТРИМАННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІЗНЬОЮ ПЕРСИСТЕНТНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ШЕСТИМІСЯЧНОМУ ПРОСПЕКТИВНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ПІСЛЯ ПЛАНОВОЇ ЕЛЕКТРИЧНОЇ КАРДІОВЕРСІЇ.....	109
УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	127
ВИСНОВКИ.....	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145
ДОДАТКИ	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АВ – атріовентрикулярний
- АВК – антагоністи вітаміну К
- АГ – артеріальна гіпертензія
- АГГП – антигіперглікемічні препарати
- АІТ – автоімунний тиреоїдит
- АК – аортальний клапан
- АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
- ВЛП – вушко лівого передсердя
- ВНП – великі несприятливі події
- ВПВ – верхня порожниста вена
- ВПП – вушко правого передсердя
- ВШ – відношення шансів
- ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
- ДІ – довірчий інтервал
- ЕКВ – електрична кардіоверсія
- ЕКГ – електрокардіограма
- ЗХС – загальний холестерол сироватки крові
- ІМ – інфаркт міокарда
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КВГ – коронаро(вентрикуло)графія
- КДО – кінцевий діастолічний об'єм
- КДО_і – індекс кінцевого діастолічного об'єму
- КСО – кінцевий систолічний об'єм
- КСО_і – індекс кінцевого систолічного об'єму
- ЛВ – легеневі вени
- ЛГ – легенева гіпертензія

ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
МК – мітральний клапан
МКАХ – медична картка амбулаторного хворого
МКІ – міжквартильний інтервал
МР – мітральна регургітація
НМТ – надлишкова маса тіла
НПВ – нижні порожниста вена
НРФП – негайний рецидив фібриляції передсердь
ОЛП – об'єм лівого передсердя
ОЛП_i – індекс об'єму лівого передсердя
ОПП – об'єм правого передсердя
ОПП_i – індекс об'єму правого передсердя
ПЗР – передньо-задній розмір
ПКВ – перкутанне коронарне втручання
ПОАК – прямі (вітамін К-незалежні) пероральні антикоагулянти
ПП – праве передсердя
ППК – площа під характеристичною кривою
РАС – ренін-ангіотензинова система
РЧКА – радіочастотна катетерна абляція
рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації
СВ – синусовий вузол
СН – серцева недостатність (хронічна)
СР – синусовий ритм
ТВ – точка відсікання («cut-off value»)
ТЕЕ – трансезофагеальна ехокардіографія
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ТК – трикуспідальний клапан
ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки
ТР – трикуспідальна регургітація

ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФКП – фібротична кардіоміопатія передсердь

ФП – фібриляція передсердь

ФСК – феномен спонтанного (ехо)контрастування

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВА – шунтування вінцевих артерій

ШВК – швидкість вигнання крові

AF – atrial fibrillation (фібриляція передсердь)

CFAEs – complex fractionated atrial electrograms (комплексні фракціоновані (передсердні) електрограми)

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

EAVM – electroanatomical voltage mapping (електроанатомічне картування вольтажу)

EHRA – European Heart Rhythm Association (Європейська асоціація ритму серця)

Me – медіана

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркська асоціація серця)

p_{TKF} – статистична значущість точного критерію Фішера

ВСТУП

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) – залишається найбільш поширеною (від 2 % до 4 % популяції) стійкою суправентрикулярною аритмією у дорослих, зареєстрованою приблизно у 44 млн осіб в усьому світі [1-3]. За даними Європейського товариства кардіологів очікується збільшення кількості пацієнтів з ФП у розвинених країнах в 2-3 рази. Поширеність ФП збільшується з віком: від <1 % у людей віком до 40 років, і до 10-17 % серед осіб 80 років і старше [3]. Ризик появи ФП упродовж життя у 40-річної людини досягає 25 % [4]. Вітчизняні популяційні дослідження демонструють зростання поширеності ФП майже вдвічі в Україні за останні 10 років, з досягненням показника 3,1 % у міській неорганізованій популяції [5]. Ці дані дозволяють припустити, що в Україні живе не менше ніж 400 тисяч пацієнтів з різними формами ФП [6]. Причому ризик виникнення ФП зростає в міру посилення тягаря факторів ризику, зокрема за рахунок старіння популяції [7-10].

ФП асоціюється зі значною захворюваністю і смертністю: п'ятикратне збільшення ризику виникнення інсульту [2], вдвічі зростає ризик виникнення деменції [11], втричі – виникнення і прогресування серцевої недостатності (СН) [12]. Крім того, за наявності ФП удвічі зростає ризик інфаркту міокарда (ІМ) [13], і, водночас, – при виникненні ФП у хворих з гострим коронарним синдромом частіше спостерігається розвиток ускладнень у гострий період, з подальшим поширенням зони ішемічного ураження міокарда [14-16].

Серед найпоширеніших факторів ризику ФП відзначають артеріальну гіпертензію (АГ) [2, 5, 17, 18]. Поряд з АГ, дані великих епідеміологічних досліджень демонструють статистично значущий взаємозв'язок між ФП і такими станами, як ожиріння та синдром обструктивного апное уві сні [2, 5, 19]. Зокрема, за даними вітчизняних епідеміологічних досліджень, доведено асоціативний зв'язок між підвищеним артеріальним тиском і виникненням ФП [5, 20].

З огляду на нерідко безсимптомний перебіг [21, 22], значною є питома вага випадків ФП, діагностованих уперше вже після виникнення її серйозних наслідків, зокрема гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) чи формування дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [1, 12, 23-25].

Різні клінічні форми ФП мають суттєві відмінності щодо прогностичного значення, пріоритетів обстеження і вибору стратегії ведення пацієнтів. Водночас, найбільше суперечливих аспектів існує стосовно персистентної ФП, коли епізоди аритмії зазвичай тривають більше тижня і не завершуються спонтанною кардіоверсією. Втім, навіть за наявності загально визнаної класифікації клінічних форм ФП, очевидним є те, що термін «персистентна ФП» охоплює широкий спектр станів з позиції електрофізіологічних характеристик і, відтак, – різними перспективами відновлення синусового ритму (СР) [26].

Зокрема, заслуговує на увагу виокремлення двох специфічних часових патернів – «ранньої» (з тривалістю епізодів більше 7 днів і до 3 місяців) [27] та «пізньої» персистентної ФП (від 3 до 12 місяців) [28]. Остання категорія персистентної ФП з тривалими епізодами (≥ 90 днів) у край обмежено представлена у доступній літературі, проте може суттєво відрізнитися від «раннього» патерну як за клінічно-інструментальними характеристиками пацієнтів, так і результатами проведеного лікування. Цей аспект, вочевидь, фігурує серед визначальних аргументів на користь розробки диференційованих підходів до ведення пацієнтів зі стійкими епізодами ФП.

Отже, існує потреба у вивченні особливостей пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, від яких безпосередньо залежить вибір стратегії їх лікування та прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.
Дисертаційну роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (з 2021 року – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри функціональної діагностики «Розробка шляхів профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з різними

варіантами перебігу фібриляції/тріпотіння передсердь при тривалому спостереженні» (державний реєстраційний номер 0119U101457; термін виконання: 2019-2023 рр.). Тема дисертації була затверджена на засіданні Вченої ради Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (протокол № 2 від 12.02.2020 року). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – вдосконалити прогнозування перебігу та обґрунтувати підходи до ведення пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП неклапанного генезу на підставі визначення клінічно-інструментальних предикторів відновлення та утримання СР при 6-місячному проспективному спостереженні.

Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети передбачалось вирішити такі **завдання**:

1. Порівняти клінічно-інструментальні характеристики пацієнтів із персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії < 90 і ≥ 90 днів.

2. Визначити предиктори відновлення СР методом електричної кардіоверсії (ЕКВ) у пацієнтів із персистентною ФП з тривалістю епізоду ≥ 90 днів.

3. Встановити предиктори утримання СР у пацієнтів із персистентною ФП і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів при 6-місячному проспективному спостереженні після планової ЕКВ.

4. Проаналізувати динаміку структурно-функціонального стану міокарда упродовж 6-ти місяців після планової ЕКВ залежно від утримання СР.

5. Обґрунтувати підходи до ведення пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

Об'єкт дослідження: персистентна ФП неклапанного генезу з тривалістю її епізоду ≥ 90 днів.

Предмет дослідження: демографічні, антропометричні, клінічні характеристики пацієнтів з персистентною ФП неклапанного генезу тривалістю ≥ 90 днів; кров (лабораторні показники); міокард (показники структурно-функціонального стану камер серця; анатомічні характеристики вільного

русла); предиктори відновлення та утримання СР при 6-місячному проспективному спостереженні після планової ЕКВ.

Методи дослідження: клінічні; лабораторні; інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), моніторинг ЕКГ за Холтером, трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ), трансезофагеальна ехокардіографія (ТЕЕ), коронаро(вентрикуло)графія [КВГ]); статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у вирішенні завдання щодо удосконалення підходів до ведення пацієнтів з «пізньою» персистентною ФП (тривалістю ≥ 90 днів) неклапанного генезу на основі оцінювання вихідних клінічно-інструментальних характеристик, визначення предикторів відновлення та утримання СР, змін структурно-функціонального стану міокарда при 6-місячному проспективному спостереженні.

Дисертантом уперше:

1. Вивчено особливості клінічного профілю та структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з епізодами «пізньої» персистентної ФП неклапанного генезу (тривалістю ≥ 90 днів). Установлено, що пацієнти з тривалими епізодами персистентної ФП, порівняно з «ранньою» персистентною ФП (тривалістю < 90 днів), частіше демонстрували тяжчий перебіг СН, ознаки систолічної дисфункції ЛШ (за даними ТТЕ), феномен спонтанного (ехо)контрастування (ФСК) у лівому передсерді (ЛП), а також зниження швидкості вигнання крові (ШВК) з вушка ЛП (ВЛП) ≤ 40 см/с (за даними ТЕЕ).

2. Визначено, що відсутність ФСК у ЛП є предиктором відновлення СР шляхом ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

3. Доведено, що краща фонові систолічна функція ЛШ, відсутність легеневої гіпертензії (ЛГ) (за даними ТТЕ), а також ШВК ВЛП > 40 см/с (за даними ТЕЕ), – є предикторами утримання СР при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

4. Продемонстровано, що утримання СР у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП після процедури ЕКВ асоціюється зі зворотним ремоделюванням камер серця.

5. Удосконалено схему періпроцедурного ведення пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, яким планується проведення ЕКВ, шляхом призначення антикоагулянтної терапії, аміодарону та, за потреби, – медикаментозної корекції СН.

Практичне значення результатів дослідження. На підставі комплексного вивчення вихідних клінічно-інструментальних характеристик та даних проспективного спостереження, обґрунтовано доцільність вибору стратегії контролю СР як базисної для категорії пацієнтів з тривалими епізодами (≥ 90 днів) персистентної ФП.

Доведено, що відсутність ФСК та показник ШВК ВЛП >40 см/с (за даними ТЕЕ) доцільно враховувати як додаткові критерії на користь відновлення СР методом ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

Продемонстровано важливість належного періпроцедурного медикаментозного супроводу пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, який, поряд з антикоагулянтною терапією, включає застосування аміодарону впродовж не менше трьох тижнів до ЕКВ і трьох місяців після неї (за відсутності протипоказів), а також, за наявності дисфункції ЛШ, – засоби базисної фармакотерапії СН.

Обґрунтовано необхідність ретельного клінічно-електрокардіографічного моніторингу у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП після ЕКВ для визначення потреби в антиаритмічній терапії з метою профілактики рецидивів аритмії, а також оцінювання структурно-функціонального стану міокарда в динаміці спостереження за допомогою ТТЕ для корекції медикаментозного лікування СН.

Зважаючи на можливість зворотного ремоделювання камер серця після ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, обґрунтовано доцільність подальшого дотримання стратегії контролю СР за допомогою антиаритмічних засобів і, за необхідності, – катетерних методів лікування – для протидії формуванню та прогресуванню СН.

Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес. Основні результати дослідження впроваджені в клінічну практику Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» та Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

Теоретичні і практичні аспекти отриманих результатів використовуються у навчальному процесі кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, а також кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Наукові матеріали і фактичні дані, наведені у дисертаційній роботі, є особистим внеском здобувача у розроблення досліджуваної теми. Всі положення дисертаційного дослідження, що виносяться на захист, отримані автором особисто.

Дисертант особисто визначив актуальність роботи, здійснив пошук та аналіз сучасних вітчизняних і закордонних наукових літературних джерел з обраної проблематики, провів патентно-інформаційне дослідження, спільно з науковим керівником сформулював мету, завдання роботи та визначив методологічні підходи до їхньої реалізації. Автор самостійно розробив дизайн і програму дослідження, здійснив відбір пацієнтів з урахуванням критеріїв включення і невключення, особисто провів електрокардіографічне та ехокардіографічне дослідження, зібрав дані динамічного спостереження, створив електронну базу даних і провів їхнє статистичне оброблення за допомогою відповідного програмного забезпечення. Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником. Здобувачем самостійно

написаний та оформлений текст дисертаційної роботи згідно з чинними вимогами.

У наукових працях, опублікованих за темою дисертації у співавторстві, внесок дисертанта є визначальним і полягає у розробленні концепції та дизайну дослідження, зборі фактичного матеріалу, формуванні бази даних та їхньому статистичному обробленні, а також підготовці статей і тез до друку. Здобувачем не були запозичені ідеї та розробки співавторів публікацій (конфлікту інтересів немає).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені на наукових форумах різного рівня, а саме таких: XI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Дні аритмології в Києві» (м. Київ, 21-22 листопада 2019 року); VII Науково-практична конференція в режимі онлайн «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії» (м. Київ, 04 листопада 2021 року); 90-ий Конгрес Європейського товариства з атеросклерозу (90th European Atherosclerosis Society Congress) (м. Мілан (Італія), 22-25 травня 2022 року); науково-практична конференція з міжнародною участю «Young Science 4.0» (для молодих вчених) (м. Київ, 30 травня 2022 року); XXIII Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 20-23 вересня 2022 року); науково-практична конференція за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології» (м. Київ, 03 листопада 2022 року); 91-ий Конгрес Європейського товариства з атеросклерозу (91st European Atherosclerosis Society Congress) (м. Мангайм (Німеччина), 21-24 травня 2023 року); IX Науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології і кардіохірургії» (м. Київ, 12 вересня 2023 року); XXIV Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 19-22 вересня 2023 року).

Попередню експертизу дисертаційної роботи проведено на фаховому семінарі за участю кафедр функціональної діагностики; кардіохірургії, регенероваскулярних та екстракорпоральних технологій Національного

університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (відповідно до наказу № 3396 від 18.09.2023 року).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з яких: 5 статей у наукових фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, перелік яких затверджений Міністерством освіти і науки України; 1 стаття у зарубіжному періодичному науковому виданні держави-члена Європейського Союзу, яке індексується в наукометричній базі Scopus; 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій; розділ у колективній монографії.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і 4 додатків. Дисертація викладена на 205 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 26 таблицями і 14 рисунками. Список використаних джерел включає 297 найменувань, з них 26 кирилицею та 271 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ І ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРСИСТЕНТНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1. Сучасна систематизація персистентної фібриляції передсердь

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [2] та Асоціації кардіологів України [29], «персистентну» ФП визначають як епізод аритмії тривалістю понад 7 днів (рисунок 1.1). Практичний сенс вказаної часової межі полягає у тому, що після її досягнення спонтанна кардіоверсія є малоймовірною, очікувана ефективність антиаритмічних препаратів для відновлення СР суттєво знижується, і нерідко виникає потреба в ЕКВ [6, 30-32]. Крім того, стійкий епізод ФП асоціюється з підвищенням ризику тромбоемболічних ускладнень, що безпосередньо впливає на деякі аспекти ведення пацієнтів, зокрема потребу в проведенні ТЕЕ для виключення наявності тромба у ВЛП перед плановою кардіоверсією. Втім, ризик тромбоемболічних ускладнень суттєво зростає вже при тривалості пароксизму ФП більше 48 годин; тому при запланованій кардіоверсії таким пацієнтам обов'язково показана антикоагулянтна терапія [32-34].

Поява персистентної форми ФП є переважно наслідком процесів фіброзу та електричної перебудови (ремоделювання) тканини передсердь. Натомість, при значно коротших епізодах пароксизмальної ФП, які зазвичай закінчуються спонтанним відновленням СР, нерідко можна встановити запускаючі фактори – «тригери». Ними можуть бути часта або групова передсердна екстрасистолія за механізмами «re-entry» або патологічного автоматизму, вагусна активація, фізичні або психоемоційні стреси, споживання алкоголю тощо. Відмінності механізмів формування відносно коротких пароксизмів і стійких (персистентних) епізодів ФП безпосередньо впливають на тактику ведення пацієнтів, у тому числі

підходи до медикаментозної терапії, використання кардіоверсії та катетерних утручань [6, 34].

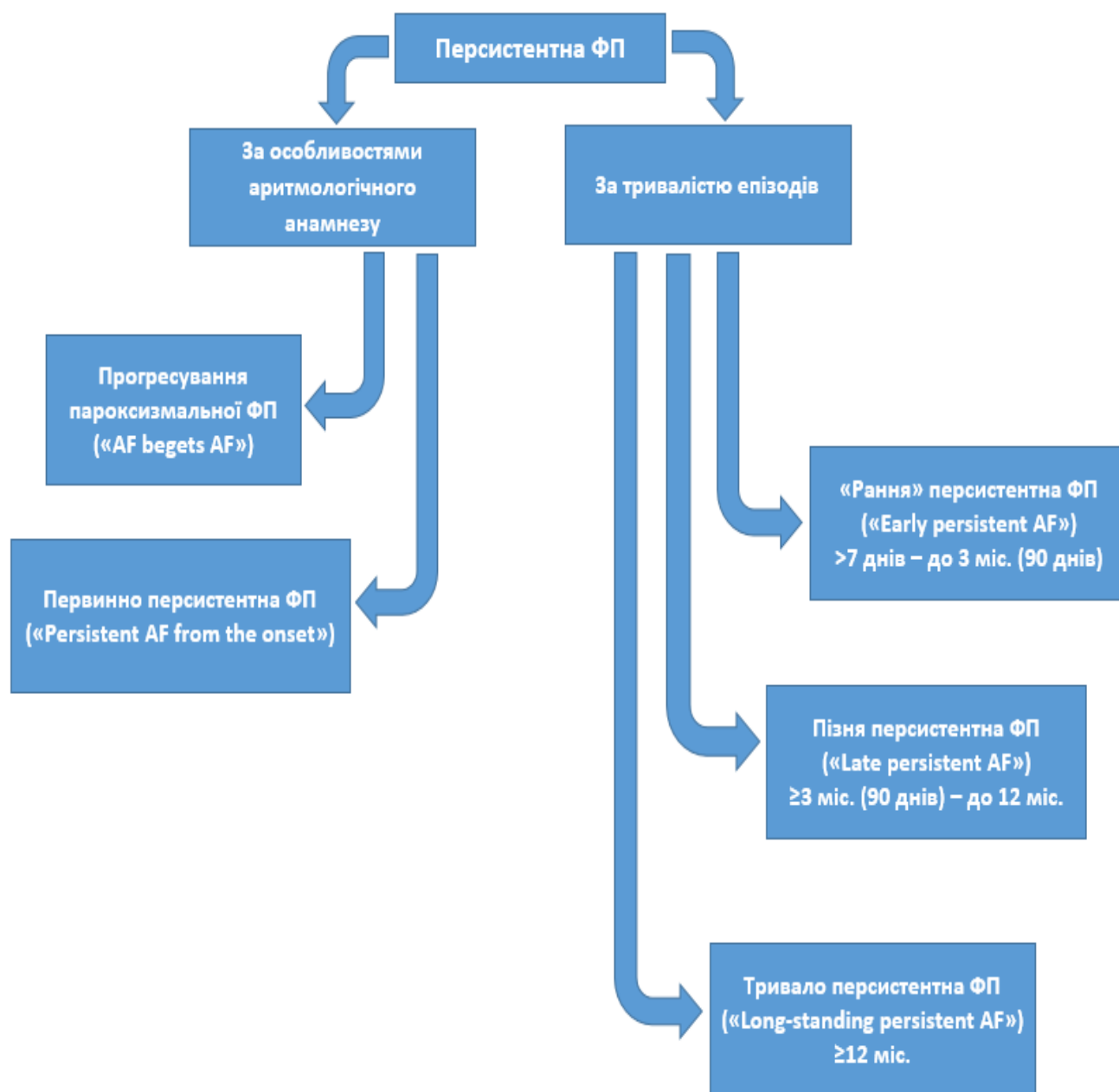


Рисунок 1.1. – Сучасна систематизація персистентної ФП. AF –atrial fibrillation («ФП»)

Верхня межа тривалості персистентної ФП не визначена. Для описання відносно малопоширених клінічних ситуацій, коли аритмія триває більше року, але з різних причин обирається стратегія відновлення СР, у європейських

рекомендаціях запропонували термін «тривало персистентна ФП» [2, 32]. Імовірність відновлення та, особливо, збереження СР у термін більше одного року від початку епізоду аритмії досить низька. Винятком є окремі випадки, коли вдається усунути причину ФП, наприклад, після протезування мітрального клапана (МК) у молодих пацієнтів з мітральним стенозом або після хірургічного лікування вузлового зоба, який супроводжувався тиреотоксикозом [6]. Інколи у пацієнтів з тривалими епізодами аритмії її перебіг вдається модифікувати шляхом використання складніших методик катетерних втручань [35-37].

Але в широкому часовому діапазоні персистентної ФП від 7 днів до 12 місяців можна виділити різні варіанти перебігу аритмії. Зокрема, європейські та американські експерти запропонували використовувати термін «рання персистентна ФП» у випадках, коли тривалість епізоду становить більше 7 днів і менше 3 місяців [35], оскільки для цієї підгрупи пацієнтів отримано кращі результати катетерного лікування [38] порівняно з більш тривалими епізодами аритмії. Поряд з цим, діапазон від 3 до 12 місяців позначають як «пізню персистентну ФП», що може характеризуватися суттєвими відмінностями перебігу аритмії та ведення пацієнтів [28].

Не можна також залишити без уваги пропозиції щодо поділу персистентної ФП залежно від особливостей аритмологічного анамнезу. Переважно поява стійких епізодів ФП є етапом прогресування хвороби у пацієнтів, в яких протягом певного періоду (кількох місяців або років) спостерігали пароксизмальну форму аритмії [39, 40]. Утім, у частини пацієнтів має місце «персистентна ФП від початку» (persistent AF from the onset) [41, 42]. Критерії її діагностики: 1) персистентний перебіг з моменту першої реєстрації ФП; 2) відсутність попередньо задокументованої пароксизмальної ФП (шляхом клінічного обстеження або ЕКГ, та/або моніторингу ЕКГ за Холтером); 3) відсутність скарг на серцебиття в анамнезі до первинного встановлення діагнозу ФП. Існують дані про частіше рецидивування ФП навіть після кількох процедур катетерного лікування і набагато меншу ймовірність стійкого утримання СР у пацієнтів із «персистентною ФП від початку» порівняно з тими, в яких

персистентна ФП виникла як етап прогресування хвороби від пароксизмальної форми [34, 40, 42].

1.2. Патофізіологічні механізми персистентної фібриляції передсердь

Друга половина ХХ століття стала часом відкриттів основних патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування ФП, а також розробки на їх основі методик катетерного лікування. У 1959 році G. Moe et al. [43] запропонували гіпотезу «множинних хвиль» («multiple wavelets»). На їхню думку, ФП поширюється через множинні кола зворотньої циркуляції збудження – «micro-reentry», які постійно змінюють свою локалізацію та розміри, «мандруючи» передсердями. Своєю чергою, їх формування визначається погіршенням умов проведення імпульсів у тканині ЛП, скороченням рефрактерних періодів і збільшенням маси передсердь. У 1998 році M. Haissaguerre et al. [44] заклали основу розуміння фокальних тригерів ФП, які переважно походять з легеневих вен. Пізніше це забезпечило підґрунтя для розробки методу катетерного лікування пароксизмальної ФП шляхом радіочастотної або кріоізоляції легеневих вен.

«Наріжним каменем» розуміння механізмів прогресування ФП від пароксизмальної до персистентної є концепція самопідтримання («ФП породжує ФП») [«AF begets AF»] [39, 40]. Збільшення періоду часу від першого виявлення аритмії та тривалості окремого епізоду ФП поєднується зі змінами електрофізіологічних властивостей передсердь («електричним ремоделюванням»), що обумовлює не лише можливість рецидиву ФП у більшості пацієнтів, а й труднощі відновлення та збереження СР при збільшенні тривалості епізоду аритмії. В експерименті з індукцією ФП доведено, що з часом аритмія стає більш стійкою, супроводжується більшою частотою і меншою амплітудою фібриляторних хвиль, причому електрофізіологічні характеристики передсердь можуть повертатися до вихідного рівня через тиждень після відновлення СР [6]. Процес електричного ремоделювання пояснюють змінами

експресії протеїнів іонних каналів, які регулюють вхід у клітину іонів кальцію (I_{Ca}) і вихід іонів калію (I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks}), та обумовлюють накопичення іонів кальцію з притаманною їм токсичною дією. Крім того, часті та раптові зміни тривалості серцевого циклу асоціюються з порушенням відновлення потенціалу дії. Феномен електричного ремоделювання, яке зазвичай передує формуванню структурних змін міокарда, дозволяє, загалом, думати про доцільність якомога швидшого відновлення СР у пацієнтів зі стійкими епізодами ФП [35].

Очевидно, персистентна ФП *per se* сприяє електричному ремоделюванню та фіброзу передсердь [45, 46]. Експериментальні та клінічні дані вказують на складну патофізіологію фіброзування, що включає оксидативний стрес, перевантаження кальцієм, дилатацію передсердь, роль мікроРНК, запалення та активацію міофібробластів [40, 47, 48]. У недавньому дослідженні транскрипційних змін, пов'язаних із ФП, сприйнятливість до аритмії визначалась зниженою експресією мішеней кількох транскрипційних факторів, пов'язаних із запаленням, окисненням і реакціями клітинного стресу [47, 49]. Крім того, висока частота збудження передсердь сприяє активації фібробластів і, отже, сама ФП може сприяти фіброзу міокарда [47, 50]. З іншого боку, саме фіброз міокарда, який може з'являтися у відповідь на пошкодження міокарда передсердь різного генезу, є основою формування персистентної ФП [51].

Питання про те, чому виникає фіброз – унаслідок самої ФП, впливу окремих факторів ризику, асоційованих з аритмією, чи як прояв специфічної фібротичної кардіоміопатії передсердь (ФКП), є доволі дискусійним [52, 53]. ФКП описують як специфічне захворювання з різними проявами, від легкого до середнього, важкого передсердного фіброзу, і з потенційно прогресуючим характером. Проявами ФКП можуть бути не лише ФП, а й інші передсердні тахікардії, а також захворювання синусового вузла (СВ) [54].

Ступінь вираженості фіброзу у пацієнтів з ФП може суттєво відрізнятися [41, 55]. Зокрема, згадана вище підгрупа пацієнтів із «персистентною ФП від початку» характеризувалася дифузним аномальним фіброзом обох передсердь [42]. Уявленням про домінуючу роль віку та інших факторів ризику ускладнень

ФП у розвитку фіброзу суперечать дані про незначну частку фіброзно-жирової тканини у зразках тканини передсердь у пацієнтів з високим рівнем ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc, але без аритмії [56]. Крім того, не було чіткого зв'язку між факторами ризику та фіброзним субстратом, оціненим за допомогою електроанатомічного картування у пацієнтів з персистентною ФП [57]. З іншого боку, вираженість серцево-судинних факторів ризику була подібною у пацієнтів з різною вираженістю фіброзу ЛП за даними магнітно-резонансної візуалізації серця. Більше того, структурне ремоделювання передсердь було подібним у пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику і без них [57]. Загалом, існують різноманітні докази того, що окремі фактори ризику ФП справді сприяють виникненню фіброзу передсердь, але сама ФП також може мати профібротичний ефект [34, 47].

Збільшення «тягаря» ФП асоціюється з прогресуючим ремоделюванням передсердь, появою неоднорідності міокарда передсердь, коли ділянки здорового міокарда чергуються з вогнищами фіброзу. Таким чином, формується різниця електрофізіологічних властивостей, яка сприяє персистенції аритмії (таблиця 1.1). Поєднання множинних «re-entry» та зменшення тривалості ефективних рефрактерних періодів вважається спільним механізмом формування персистентної та постійної ФП [6].

1.3. Стратегії лікування персистентної фібриляції передсердь

Персистентна ФП – клінічна форма аритмії, при якій потенційно можуть розглядатися стратегії відновлення та збереження СР і контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС). Утім, погляди на співвідношення і вибір стратегій ведення хворих з ФП суттєво змінилися протягом останніх двох десятиліть. У 2000-их роках у жодному з великих рандомізованих досліджень (RACE [58], AFFIRM [59], PIAF [60], CHF-AF [61]) не було доведено переваг жодної із вказаних стратегій. Відтак, в узгоджених настановах тривало зберігалось твердження, що стратегії збереження СР і контролю ЧСС є, загалом,

еквівалентними щодо впливу на прогноз. Утім, у вказані дослідження переважно залучали осіб похилого віку, з тривалим анамнезом аритмії і, що найважливіше, – без тяжких клінічних симптомів, асоційованих з ФП. По суті, ідея визначення оптимальної стратегії ведення пацієнтів з ФП трансформувалася в порівняння наслідків продовження тривалої боротьби за збереження СР і переходу, врешті-решт, на контроль ЧСС. «Випадкове» визначення стратегії збереження ритму або контролю ЧСС у відповідно підібраних пацієнтів не виявило значущих відмінностей за виходами між клінічними групами [34].

Таблиця 1.1 – Анатомічні та електрофізіологічні фактори, які викликають та підтримують ФП [6]

Анатомічні фактори	Електрофізіологічні фактори
<ul style="list-style-type: none"> ● Експресія генів іонних каналів ● Зміни розподілу вразливих ділянок ● Дилатація передсердь ● Дилатація легеневих вен ● Інтерстиційний фіброз ● Збільшення маси міокарда передсердь 	<ul style="list-style-type: none"> ● Скорочення ефективного рефрактерного періоду передсердь ● Перевантаження кальцієм міоцитів ● Тригерна активність або автоматизм міоцитів ● Зниження швидкості проведення імпульсу ● Дисперсія провідності ● Гіперчутливість до катехоламінів й ацетилхоліну

Наслідком тривалого збереження в узгоджених настановах ідеї про «еквівалентність» основних стратегій ведення пацієнтів стала часта відмова від відновлення та збереження СР в клінічній практиці. Авторитетні реєстри свідчать про те, що при лікуванні 75-85 % пацієнтів із ФП, за «замовчуванням»,

початково обирається тактика контролю ЧСС [62, 63]. Натомість, тактика контролю ритму «резервується» переважно для покращання симптомів, які зберігаються, незважаючи на адекватний контроль ЧСС [2, 57].

Співвідношення основних стратегій ведення пацієнтів із ФП суттєво змінилось на користь вибору контролю ритму після широкого впровадження методів катетерного лікування, які водночас зменшили потребу у специфічній антиаритмічній терапії. Спочатку в дослідженні CASTLE-AF було доведено зменшення кількості випадків смерті або госпіталізації внаслідок СН після катетерної абляції в пацієнтів з ФП і СН із фракцією викиду (ФВ) ЛШ нижче 35 % [64]. Далі в дослідженні SABANA було показано здатність катетерного втручання зменшувати імовірність рецидиву і тягар ФП упродовж 5 років спостереження, полегшувати симптоми, асоційовані з аритмією, і поліпшувати якість життя пацієнтів [65]. Окрім того, у низці ретроспективних аналізів даних тривале збереження СР асоціювалося з кращим перебігом і прогнозом захворювання. «Крапку» в тривалій дискусії щодо доцільності відновлення та збереження синусового ритму поставило рандомізоване дослідження EAST-AFNET 4 [66]. У ньому важливим критерієм залучення пацієнтів була тривалість анамнезу аритмії не більше 12 місяців, а середня тривалість періоду спостереження становила більше 5 років. У випадку рандомізації в групу контролю ритму за рішенням лікаря могли застосовуватися різні антиаритмічні засоби та/або радіочастотна катетерна абляція (РЧКА), а при персистентній ФП – ЕКВ. Ранній початок лікування і часте застосування катетерних втручань стали основними факторами, які забезпечили успіх стратегії контролю СР для зменшення ймовірності серцево-судинних наслідків.

Отже, оптимальне рішення щодо стратегії лікування у клінічній практиці не може бути «випадковим» (як у рандомізованих дослідженнях), оскільки базується на унікальних особливостях конкретного пацієнта. У клінічній практиці аргументів проти наполегливого відновлення СР відносно небагато: старечий вік, різноманітні коморбідності, відсутність виражених симптомів аритмії, значна дилатація ЛП, тривалість ФП понад один рік за відсутності

причин аритмії, які піддаються усуненню, протипоказання або обмеження щодо прийому антиаритмічних засобів, неможливість проведення електроімпульсної терапії і катетерної абляції. Натомість, на користь збереження ритму, у тому числі з використанням катетерних утручань, свідчать поєднання епізодів ФП з вираженими клінічними симптомами, молодий та середній вік пацієнтів, наявність причини ФП, яка піддається усуненню (вада серця, тиреотоксикоз, певні особливості способу життя), або ідіопатичної ФП, нормальний розмір або незначна дилатація ЛП, відносно незначна тривалість епізоду ФП (кілька тижнів або місяців), виникнення СН або дисфункції ЛШ на тлі ФП, відсутність серйозних супутніх захворювань [34].

Дискусійними аспектами залишаються терміни та спосіб відновлення СР, вибір між ранньою кардіоверсією (за умови обов'язкового виконання ТЕЕ) та відтермінованим відновленням ритму (після тритижневого застосування пероральних антикоагулянтів і без обов'язкової ТЕЕ). Очевидно, рання кардіоверсія (після введення гепарину або через кілька годин після прийому перорального антикоагулянта) є прийнятною для пацієнтів із «ранньою» (до 1-3 місяців) персистентною ФП [33]. З іншого боку, збільшення тривалості епізоду аритмії асоціюється зі зменшенням шансів на відновлення СР. Натомість, при «пізній» персистентній ФП збільшується імовірність формування тромба у ВЛП, що, своєю чергою, визначає доцільність ТЕЕ, причому незалежно від тривалості підготовки антикоагулянтами.

Важливою особливістю підготовки до ЕКВ у багатьох пацієнтів з персистентною ФП є також фонове використання антиаритмічних засобів з метою підвищення шансів на відновлення СР. Для вказаної категорії пацієнтів найбільш обґрунтованим є насичення аміодароном упродовж 1-6 тижнів, з продовженням прийому препарату протягом певного періоду після відновлення СР [67, 68]. Але надалі все одно потрібно розглядати доцільність використання катетерних методів лікування ФП [31].

1.4. Катетерне лікування персистентної фібриляції передсердь

«Проривом» у веденні пацієнтів із ФП в останні десятиліття стало впровадження катетерних методів лікування, які забезпечили кращі результати щодо профілактики рецидивів ФП порівняно з антиаритмічними засобами [26]. Поєднання обох компонентів «стратегії контролю ритму» (катетерного лікування й антиаритмічної терапії) дало змогу збільшити тривалість збереження СР та стримати прогресування не лише від пароксизмальної до персистентної, а й від персистентної до постійної ФП [66, 69]. Утім, одним з основних критеріїв на користь катетерного лікування, а саме радіочастотної чи кріоізоляції легеневих вен, – на цей час залишається пароксизмальна форма ФП. Натомість, у пацієнтів із персистентною ФП докази ефективності РЧКА значно менш переконливі, ніж для пароксизмальної [35, 70]. Крім того, при персистентній ФП частіше виникає потреба у повторних катетерних втручаннях, що, своєю чергою, збільшує ризик виникнення ускладнень [26, 34].

Для досягнення кращих результатів РЧКА у пацієнтів з персистентною ФП ізоляцію легеневих вен часто поєднують з модифікацією субстрату [70, 71], яку здійснюють за такими методиками: 1) створення лінійних пошкоджень у ЛП та 2) фокальна абляція передсердних сигналів, з підвищеною комплексною активністю (іноді їх називають «комплексними фракціонованими (передсердними) електрограмами» [«complex fractionated atrial electrograms (CFAEs)»]) (рисунок 1.2) [70].

CFAEs визначають ділянки передсердь (частіше ЛП) із сильно фракціонованим електричним потенціалом, дуже короткою довжиною циклу (≤ 120 мс) і, як правило, – з низьковольтними багатопотенціальними сигналами від 0,06 до 0,25 мВ, які потенційно є субстратом ФП. Зазначимо, що методика поєднання ізоляції легеневих вен з абляцією CFAEs виявилася неефективною в довготерміновій перспективі [72]: ефективність одноразової процедури впродовж одного року становила 35 %, а ефективність за 5 років – 17 % [73].

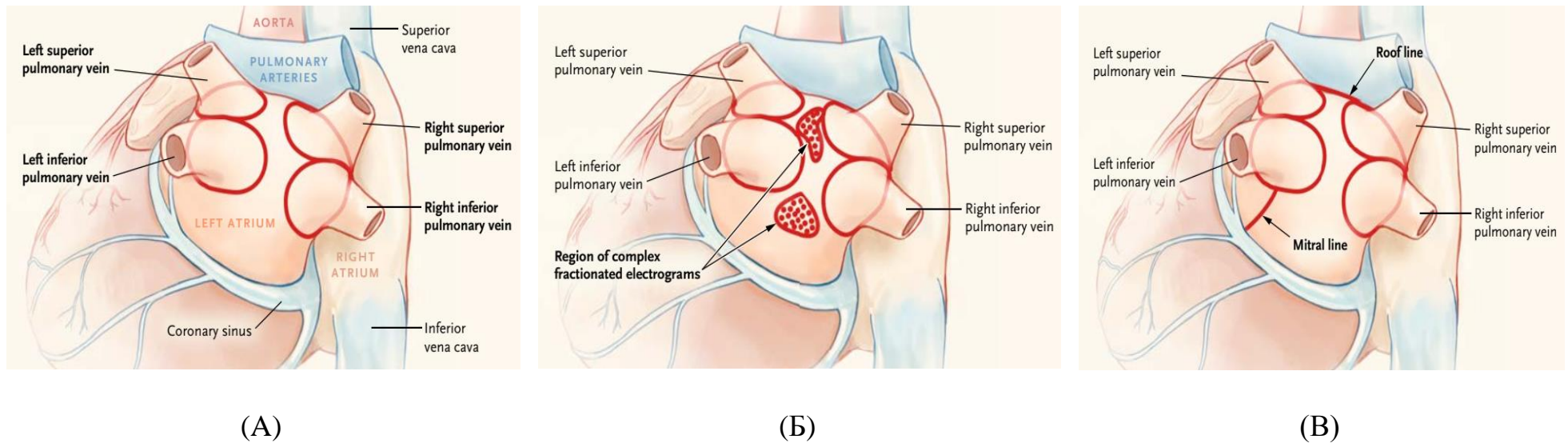


Рисунок 1.2 – Три стратегії абляції при стійкій ФП [70]: ізоляція легеневих вен (А); ізоляція легеневих вен у поєднанні з абляцією CFAEs (Б); ізоляція легеневих вен у поєднанні з лінійною абляцією: уздовж даху ЛП та перешийка МК (В). Aorta – аорта; pulmonary arteries – легеневі артерії; left atrium – ЛП; right atrium – праве передсердя (ПП); superior vena cava – верхня порожниста вена; inferior vena cava – нижня порожниста вена; coronary sinus – коронарний синус; left superior pulmonary vein – ліва верхня легенева вена; left inferior pulmonary vein – ліва нижня легенева вена; right superior pulmonary vein – права верхня легенева вена; right inferior pulmonary vein – права нижня легенева вена; region of complex fractionated electrograms – зона CFAEs; roof line – лінія «даху» ЛП; mitral line – лінія перешийка МК

Приклади CFAEs з різними ступенями фракціонування, визначеними трьома незалежними експертами [74], наведені на рисунку 1.3.

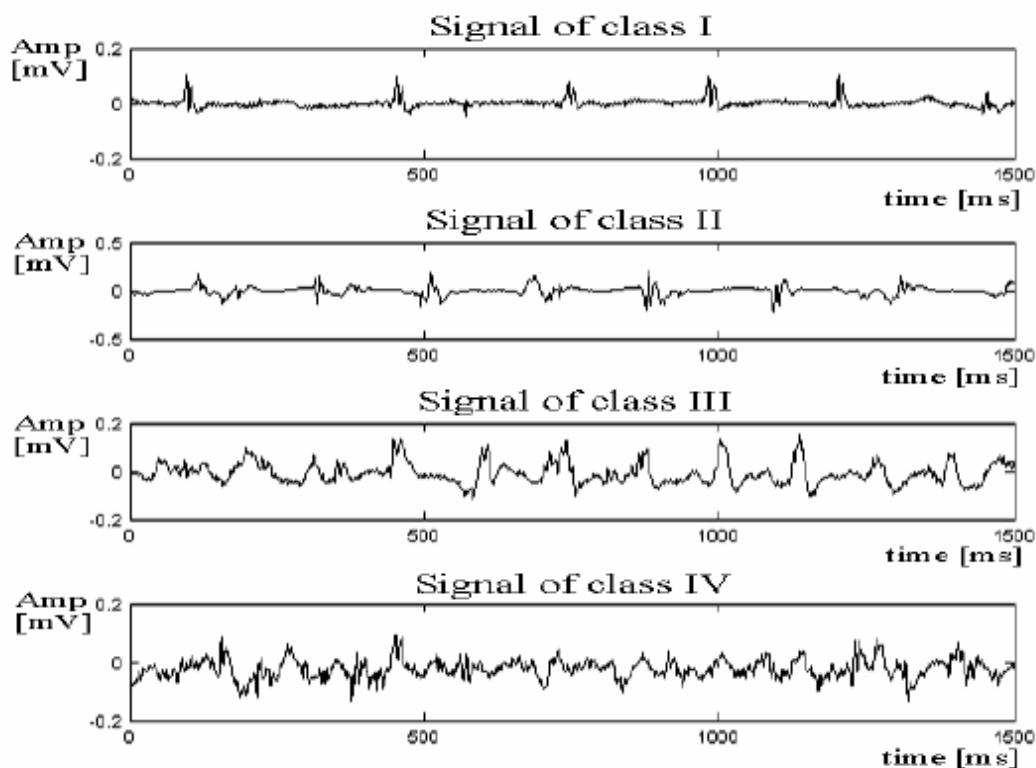


Рисунок 1.3. Приклади CFAEs з різними ступенями фракціонування [74] (зверху вниз): клас I – організована передсердна активність; клас II – легкий ступінь фракціонування; клас III – середній ступінь фракціонування; клас IV – високий ступінь фракціонування

Ще одна нова стратегія абляції персистентної ФП полягає у виявленні ділянок фіброзу на основі електроанатомічного картування вольтажу («electroanatomical voltage mapping» [EAVM]) або магнітно-резонансної візуалізації серця. Методика EAVM дозволяє створити індивідуальну стратегію абляції – «обмежена ізоляція фіброзних ділянок» з електричною амплітудою $<0,5$ мВ («box isolation of fibrotic areas»). Перші пілотні дані з використанням цього підходу в поєднанні ізольованою легеневою вен були обнадійливими, але вони вимагають підтвердження у відповідно організованих рандомізованих

дослідженнях, на основі використання уніфікованих критеріїв оцінки фіброзу [40, 75].

Загалом, катетерні методи лікування при персистентній ФП забезпечують успіх лише в половини пацієнтів. За даними 41 дослідження з участю 7502 пацієнтів з персистентною або тривало персистентною формами ФП, рецидивів ФП через 12 місяців після втручання не було у 51 % пацієнтів (95 % довірчий інтервал (ДІ) 46-56 %). У 29 дослідженнях з участю 3133 пацієнтів, при застосуванні антиаритмічних засобів після катетерного втручання, частота досягнення ефекту становила 58 % (95 % ДІ 54-63 %). У пацієнтів із персистентною ФП «звільнення» від ФП після використання лише методики ізоляції легеневих вен досягалось у 53 % (95 % ДІ 42-62 %) без потреби в антиаритмічній терапії, і 57 % (95 % ДІ 46-67 %) – з використанням антиаритмічних засобів. Відсутність ФП після використання методики ізоляції легеневих вен в поєднанні з додатковими лінійними пошкодженнями ЛП зареєстрували лише у 49 % (95 % ДІ 42-55 %) і 55 % (95 % ДІ 50-60 %) пацієнтів – без і з антиаритмічною терапією, відповідно [26, 75]. Для порівняння, ефективність катетерних методів лікування при пароксизмальній ФП досягає 79 % [76].

Зважаючи на недостатню ефективність катетерних методів лікування персистентної ФП, з урахуванням успішності процедури Cox-Maze (нанесення лінійних пошкоджень тканини передсердь під час кардіохірургічного втручання) [77], була розроблена методика малоінвазивної хірургічної абляції. Епікардіальна ізоляція легеневих вен, зазвичай, виконується з торакотомічного міні-доступу накладанням затискачів навколо легеневих вен. Окрім того, за допомогою цих пристроїв можна створити додаткові лінії абляції ЛП та ПП, а також видалення ВЛП – з метою зниження ризику інсульту [26]. Зазначимо, що мінімально інвазивна хірургія у пацієнтів із персистентною ФП частіше (ніж катетерні втручання) асоціювалася з рядом ускладнень, як-от: потреба в стернотомії, імплантації кардіостимулятора, параліч діафрагмального нерва, тромбоемболічні події [35]. З іншого боку, отримано дані про її більшу ефективність у відновленні

СР: відсутність ФП через 12 місяців зареєстрували у 69 % (95 % ДІ 64-74 %) після хірургічного втручання порівняно з 51 % (95 % ДІ 46-56 %) – після катетерної абляції [26]. Але кількість рандомізованих досліджень, які б прямо порівнювали обидві стратегії лікування, є обмеженою, з відносно невеликими за обсягом когортами пацієнтів [34].

1.5. Хірургічне лікування персистентної фібриляції передсердь

Хірургічні методи лікування ФП були запропоновані на початку 80-х років минулого століття. На сьогоднішній день серед операцій на відкритому серці заслуговують на увагу такі: 1) хірургічна ізоляція ЛП [78]; 2) операція «коридор» [79]; 3) операція «лабіринт» (Maze) [77, 80-84].

У 1982 році М. Scheinman [78] представив операцію хірургічної ізоляції ЛП шляхом катетерної абляції пучка Гіса як спосіб контролю нерегулярного серцевого ритму, викликаного ФП або іншими рефрактерними до лікування надшлуночкові аритміями. Ця процедура була ізолюючою та відмежувала передсердя від шлуночків. Тому виконання даної операції вимагало імплантації електрокардіостимулятора, а ризик гемодинамічних і тромбоемболічних ускладнень залишався незмінним [78].

У 1985 році G. Guiraudon et al. [79] розробили операцію «коридор» (рисунок 1.4), при якій між ізольованими передсердями залишали тонку смужку передсердної тканини в напрямку від СВ до атріовентрикулярного (АВ) вузла, тому СВ залишався водієм ритму. При цьому втрачалася транспортна функція ЛП, а обидва передсердя продовжували фібрилювати після операції або розвивали свій власний асинхронний ритм. Так як передсердя ізолювались від шлуночків, їх синхронне з шлуночками скорочення ставало неможливим [79]. Як наслідок, ані гемодинамічні порушення, ані ризик тромбоемболії не усувались. Було показано, що в ранньому післяопераційному періоді СР зберігався у 81 % хворих, а в терміни до двох років – у 71 % пацієнтів. Однак, на сьогодні ця процедура виключена з арсеналу кардіохірургів, оскільки не є радикальною –

після втручання в ЛП зберігається фібриляція або спостерігається асистолія і, відповідно, підтримуються умови для тромбоутворення. В післяопераційному періоді хворі повинні постійно отримувати антикоагулянтну терапію.

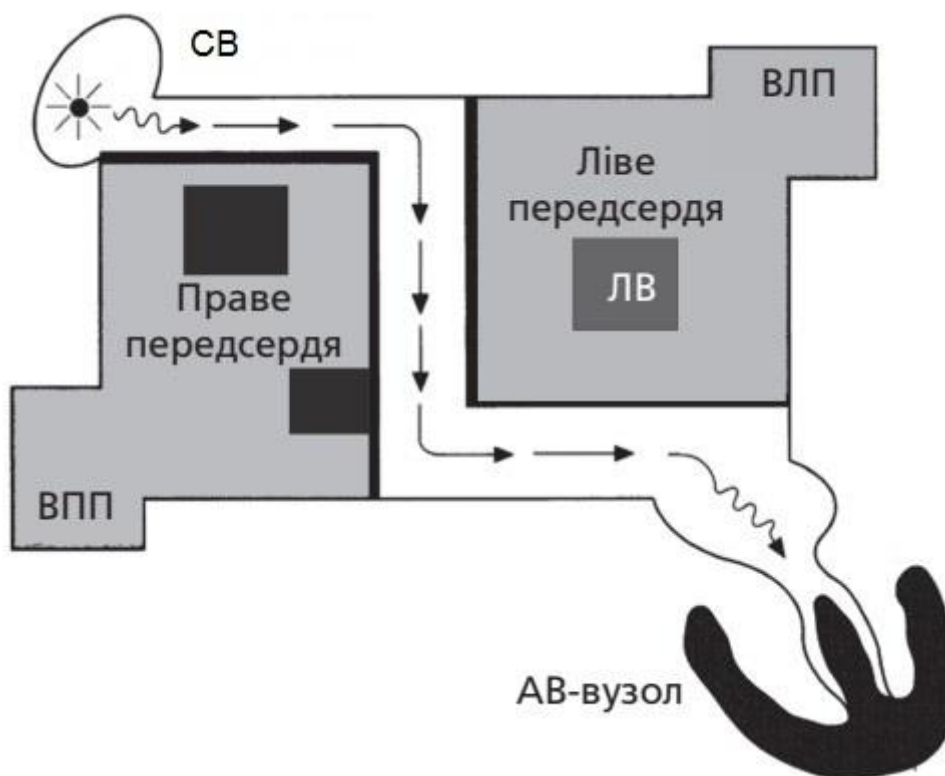


Рисунок 1.4. Схематичне зображення операції «коридор». СВ – синусовий вузол; ВПП – вусшко ПП; ВЛП – вусшко ЛП; ЛВ – легеневі вени; АВ-вузол – атріовентрикулярний вузол

На сьогодні єдиною радикальною операцією з усунення тривало персистуючої форми ФП є процедура «лабіринт» (Maze) [77, 80-84]. Ця операція відповідає всім необхідним вимогам, що пред'являються до процедур радикального усунення ФП: 1) власне елімінація ФП; 2) відновлення синусового або передсердного ритму; 3) збереження АВ-синхронізації; 4) збереження транспортної функції передсердь; 5) зниження ризику тромбоемболічних ускладнень.

Концепція «лабіринту» полягає в хірургічному створенні ліній за принципом «розріз-шов», поділу міокарда передсердь на невеликі сегменти, що не дозволяє поширюватися хвилям «macro-re-entry». Тим самим запобігається можливість тріпотіння або фібриляції передсердь. В рамках втручання перериваються всі потенційно можливі кола «macro-re-entry», а також зберігається функція СВ й АВ-вузла, транспортна функція ЛП і ПП. На відміну від попередніх операцій, «лабіринт» успішно відновлює ритм серця, а також АВ-синхронність скорочень, що значно знижує ризик тромбоемболічних ускладнень.

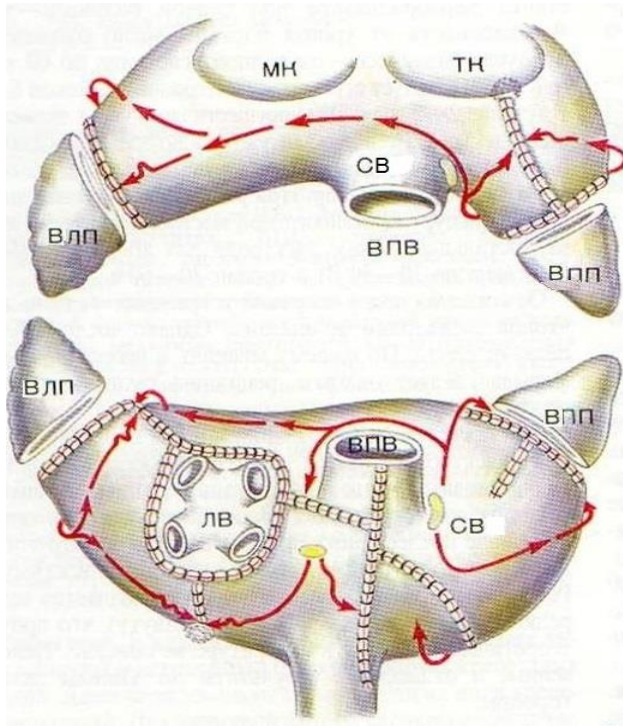
Оригінальна операція («лабіринт І») включала виконання хірургічних розрізів таким чином, щоб електричний імпульс, виходячи з будь-якої точки передсердя, не міг повернутися в цю точку без перетину лінії шва. Тобто створювався лабіринт, в якого був єдиний вхід (через СВ) і єдиний вихід (через АВ-вузол), а також кілька тупиків уздовж основного маршруту. Були створені умови, за яких електричний імпульс з СВ приходив до АВ-вузла, активуючи при цьому міокард передсердь. При цій операції проводили субтотальну ізоляцію ЛП та легеневих вен, два поздовжніх розрізи проводили на ПП, один – на міжпередсердній перегородці, що доповнювалось поперечною верхньою атріотомією. Безпосередні результати показали, що відновлення СР досягалося в 99 % випадків. Проте, в цій операції були виявлені і мінуси, які полягали в післяопераційній дисфункції СВ та неможливості генерувати тахікардію, що вимагало імплантації електрокардіостимулятора. Спостерігались також випадки дисфункції ЛП [77, 81].

У своїх подальших дослідженнях J. Cox et al. [82] встановили наявність передсердного пейсмейкерного комплексу – більш широкої області, розташованої на місці СВ. Було встановлено, що синусова тахікардія виходить з верхньої частини комплексу – безпосередньо з місця переходу ПП в верхню порожнисту вену. Саме там проходив один з розрізів операції «лабіринт», тому виникло питання про необхідність модифікації операції. Було вирішено не проводити розрізи навколо СВ, але це спонукало необхідність додати

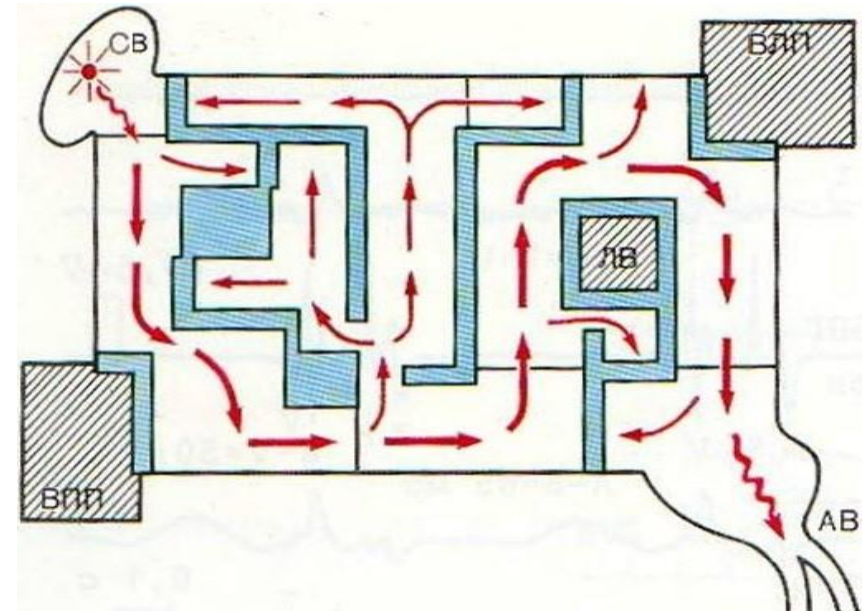
«протирозріз» на передній стінці ПП для запобігання кола «re-entry» в цій ділянці.

Розріз, що йде від основи відсіченого ВПП через купол ЛП до основи ВЛП, також вимагав модифікації. Для того, щоб імпульс міг проходити через ЛП і не виникало кола «re-entry» навколо верхньої порожнистої вени, розріз купола ЛП був переміщений дозад, а його правий кінець починався всередині отвору верхньої порожнистої вени. Таким чином, були усунені недоліки операції «лабіринт I», і на її основі була створена модифікація «лабіринт II». Але і в цій операції були виявлені істотні недоліки. Переміщення розрізу з основи ЛП зміщувало туди ж і розріз міжпередсердної перегородки, що значно ускладнювало експозицію розрізів ЛП. Більше того, при обох модифікаціях операції, два розрізи закінчувалися в ділянці гирла верхньої порожнистої вени. Тому, щоб уникнути її звуження, необхідно було використовувати латку, а це ускладнювало виконання операції. Також з'ясувалося, що «лабіринт II» не усував ризик частоті післяопераційної дисфункції ЛП. Потрібна була модифікація операції [77].

Для того, щоб вирішити проблему подовженої міжпередсердної провідності, розріз основи ЛП був зміщений ще більш назад, що також призвело до зміщення передсердної септіотомії назад. У результаті цієї модифікації передсердну септіотомію, що розташовується тепер позаду верхньої порожнистої вени, можна було виконати з лівої сторони серця. Окрім того, в цьому випадку лише один розріз поширювався до гирла верхньої порожнистої вени, а значить, не було необхідності використовувати перикардіальну латку. Так була створена модифікація «лабіринт III» (рисунок 1.5). Внесені зміни були спрямовані на усунення таких ускладнень, як дисфункція СВ і ЛП. Частота імплантації кардіостимулятора після операції також різко знизилася. Більше того, завдяки передсердним скороченням збільшилася ФВ ЛШ [77, 82].



(А)



(Б)

Рисунок 1.5. Схема хірургічних розрізів (А) та руху електричного імпульсу (Б) при операції Maze III: ізоляція легеневих вен (ЛВ) єдиним блоком; видалення вушок обох передсердь (ВЛП, ВПВ); з'єднання розрізом шва ВЛП з колектором ЛВ; з'єднання розрізом шва ВПВ з фіброзним кільцем тристулкового клапана (ТК); з'єднання колектора ЛВ із заднім півколом фіброзного кільця МК; Т-подібний розріз ПП (вертикальна атріотомія від передсердно-шлуночкової борозни + поздовжній розріз між верхньою порожнистою веною (ВПВ) і нижньою порожнистою веною (НПВ)); розріз міжпередсердної перегородки від атріотомічного розрізу до коронарного синуса; атріотомічні розрізи з'єднуються між собою. СВ – синусовий вузол. АВ – атривентрикулярний вузол

У 2004 році були опубліковані дані про модифікований варіант традиційної методики «лабіринт III», де замість розрізів для створення трансмурального пошкодження передсердь були використані два види фізичного впливу – біполярна радіочастотна абляція (рисунок 1.6) та кріотермія. Ця модифікація отримала назву «лабіринт IV» [77, 83, 84]. Запропонована техніка дозволяла виконувати операцію в біатріальному варіанті і проводити більшу частину операцій на працюючому серці, так як біполярний радіочастотний вплив на ЛП здійснювався епікардіально, а на ПП – епіендокардіально, при цьому кардіopleгія та штучний кровообіг були потрібні лише для виконання лінійних ендокардіальних впливів у ЛП, а також створення ліній до фіброзного кільця МК. Перевагою цієї методики була можливість її проведення в умовах бічної торакотомії або з використанням двостороннього торакоскопичного доступу, що в більшості випадків суттєво знижувало тривалість і травматичність операції [77, 83, 84].

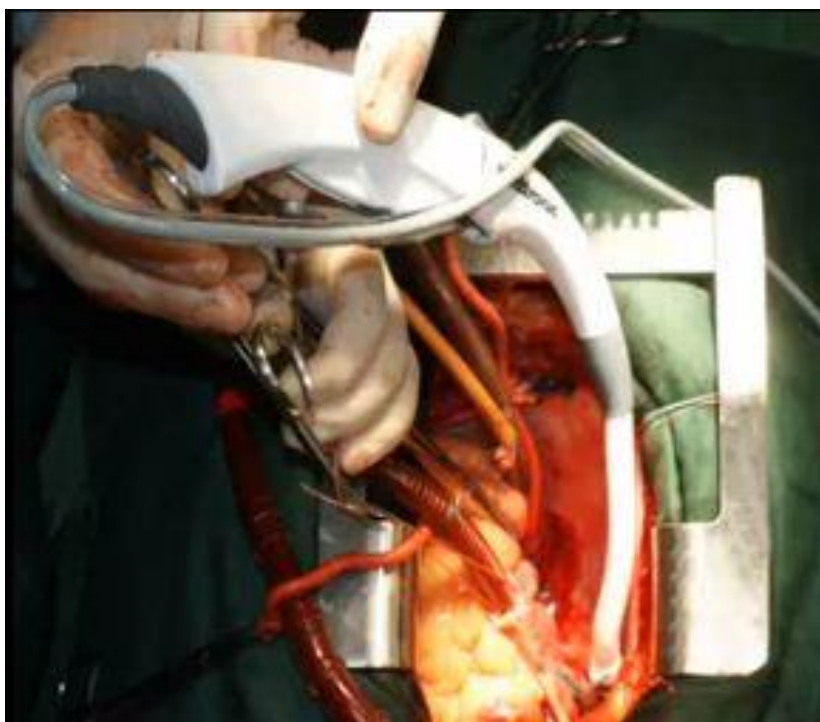


Рисунок 1.6 – Виконання радіочастотної абляції передсердь з допомогою біполярного зрошувального пристрою під час операції зі штучним кровообігом

Таким чином, операція «лабіринт» зазнала чотири модифікації (Maze I-IV). На сьогодні операція «лабіринт» значно знижує ризик тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з ФП. Це відбувається внаслідок відновлення СР та транспортної функції ЛП, а також видалення або закриття ВЛП, в якому утворюється більшість тромбів, пов'язаних з ФП. На теперішній час ця операція є золотим стандартом хірургічного лікування ФП [77, 83, 84].

Незважаючи на ефективність, процедура Maze залишається технічно складним і високоінвазивним втручанням. Разом з тим, з розвитком малоінвазивної кардіохірургії модифікації процедури Maze стали проводитися через міні-торакотомний доступ або повністю торакокопічно із застосуванням ендоскопічного комплексу [83, 85-87].

В останнє десятиліття пристрої для хірургічної абляції ФП дозволили змінити принципи інвазивного лікування ФП за рахунок зниження складності і тривалості втручання, що надало можливість розширити показання до процедури і стимулювало розробку мінімально інвазивних методів лікування [88-90].

Хірургічна абляція є електрофізіологічно обґрунтованою та анатомічно орієнтованою. Вона заснована на теорії множинних кіл повторного входу збудження («re-entry»), які формуються навколо анатомічних утворень, що перешкоджають гомогенному проведенню збудження: вічок легеневих вен і коронарного синусу, верхньої та нижньої порожнистих вен, ВЛП і ВПП, отворів АВ-клапанів. Субстратом для зміни електрофізіологічних властивостей міокарда передсердь можуть бути фіброз, запалення, ішемія та гіпертрофія. В останньому випадку навіть введений термін «критична маса» фібрилюючого передсердного міокарда. Всі ці фактори призводять до збільшення дисперсії рефрактерних періодів в різних зонах передсердь та анізотропії проведення збудження, що сприяє реалізації механізму «re-entry» [87, 91-94].

Розвиток абляційних технологій (радіочастотної та кріоабляції) сприяло більш широкому поширенню операції. Тому, на сучасному етапі, для скорочення часу ішемії міокарда і зниження ризику розвитку післяопераційних кровотеч більша частина розрізів замінена на абляційні лінії [87].

Відповідно до опублікованого консенсусного документу з катетерної та хірургічної абляції ФП, термін «операція лабіринт» застосовується лише до процедур, схема яких поширюється на обидва передсердя, кавотрікуспідальний і мітральний перешийки [35]. При меншому обсязі втручання слід використовувати термін «хірургічна абляція ФП». У цілому, можна виділити наступні варіанти операцій: 1) власне операція «лабіринт»; 2) ізоляція усть легеневих вен; 3) ізоляція усть легеневих вен зі створенням лінійних радіочастотних абляційних ліній у ЛП [35].

Радіочастотний струм є першим джерелом енергії, який був використаний в якості альтернативи класичної операції «лабіринт», і найбільш широко застосовується в цей час. Доставка радіочастотної енергії може здійснюватися за допомогою монополярних і біполярних пристроїв. При використанні монополярних пристроїв поширення енергії відбувається від одного джерела з відносно низькою швидкістю. Незважаючи на можливість створення трансмуральних уражень при радіочастотній абляції з боку ендокарда в умовах кардіоплегії, нанесення абляційних ліній достатньої глибини на працюючому серці є достатньо утрудненим [95]. Слід зазначити, що при використанні будь-яких монополярних пристроїв нефокусована енергія може пошкоджувати органи, розташовані поруч із серцем. Серед ускладнень методу наведені ушкодження вінцевих артерій, перфорація стравоходу з формуванням атріоезофагеальної фістули та парез діафрагмального нерва [96]. У біполярних пристроях зона впливу локалізована між двома близько розташованими електродами. Радіочастотна енергія призводить до формування пошкоджень виключно в місці абляції, що знижує ризик ускладнень з боку прилеглих органів. У доклінічних і клінічних дослідженнях, при використанні біполярних пристроїв, трансмуральні абляційні лінії формувалися впродовж 10-50 секунд. Вплив лише на тканини, розташовані між електродами, обмежує можливості біполярних пристроїв, особливо під час операцій на працюючому серці [87].

При абляції із застосуванням лазерного випромінювання формуються вузькі і глибокі ушкодження передсердь при збереженні їхньої гістологічної

структури. Слід зазначити, що можливість створення трансмуральних абляційних ліній при використанні методу вимагає подальшого вивчення. Лазерну енергію вивчали переважно в експериментальних дослідженнях, де було продемонстровано задовільний профіль ефективності та безпеки методу [97-99].

При розробці технології мікрохвильової абляції ФП урахували той факт, що для мікрохвильової енергії не є характерним пошкодження прилеглих органів. При використанні методу в умовах кардіopleгії формування трансмуральних абляційних ліній відбувається впродовж 90 секунд. В експериментальних дослідженнях отримані суперечливі дані відносно ефективності методу під час операцій на працюючому серці, що на теперішній час перешкоджає застосуванню методу в рамках мінімально інвазивних процедур [87, 98, 100].

Висновки до розділу:

1. Термін «персистентна ФП» охоплює широкий спектр станів з позиції електрофізіологічних характеристик і, очевидно, різними перспективами відновлення СР.

2. Визначення стратегії ведення пацієнтів із персистентною ФП залежить від наявності етіологічних факторів, які піддаються модифікації, тривалості епізоду аритмії («рання» і «пізня» персистентна ФП), а також попереднього анамнезу (прогресування від пароксизмальної ФП чи персистентна ФП від початку).

3. Основою для розробки підходів до диференційованого ведення пацієнтів із персистентною ФП є концепція «самопідтримання» аритмії та розуміння патогенетичного значення фіброзу міокарда передсердь.

4. Загалом, ефективність лікування персистентної ФП є значно меншою, ніж при пароксизмальній ФП, що пов'язано з більш вираженим структурним ремоделюванням передсердь унаслідок природнього прогресування захворювання, а також електрофізіологічними змінами міокарда на фоні тривалого епізоду аритмії.

5. Сучасні клінічні дослідження свідчать про доцільність якомога швидшої та «агресивної» боротьби за СР з використанням антиаритмічних засобів, катетерних методів лікування та мініінвазивної хірургії.

Результати першого розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Варіанти перебігу і ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;37(3-4):5-14. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.514>.

2. Скибчик ЯВ. Клінічні форми та сучасна термінологія. В: Жарінов ОЙ, Куць ВО, редактори. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля; 2022. Розділ 2; с. 28-36.

3. Грицай ОМ, Скибчик ЯВ, Мокрик ПЮ, Житинський ЄВ, Куць ВО, Жарінов ОЙ, Тодуров БМ. Методи лікування фібриляції передсердь у пацієнтів з клапанною патологією серця. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2019;1(24):5-13. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.1.513>.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Для реалізації поставлених мети і завдань було проведене відкрите проспективне непорівняльне одноцентрове дослідження, в якому проаналізували дані, отримані при клінічному та інструментальному обстеженні 179 пацієнтів з персистентною ФП, послідовно включених та обстежених на базі Державної установи «Інститут серця МОЗ України» у період з лютого 2020 року по грудень 2022 року.

Критеріями незалучення у дослідження були наступні: клапанний генез ФП; тривалість епізоду ФП ≤ 7 днів і ≥ 12 місяців; природжені вади серця; набуті ураження клапанів серця запального чи дегенеративного генезу (помірний/тяжкий мітральний стеноз, тяжка недостатність МК, тяжкий аортальний стеноз, тяжка недостатність аортального клапана [АК]); наявність механічних/біологічних протезів клапанів серця; проведення пластики МК; наявність імплантованих антиаритмічних пристроїв; тяжка коморбідна патологія, в т.ч. онкологічні захворювання з очікуваною тривалістю життя менше одного року; нещодавно (упродовж останнього місяця) перенесений ІМ; гострий коронарний синдром; ГПМК; тромбоемболія легеневої артерії чи системні тромбоемболії; тиреотоксикоз; декомпенсований гіпотиреоз; протипокази до відновлення СР, зокрема візуалізація тромбу у ВЛП (за даними ТЕЕ); органічні психічні розлади; нездатність пацієнта зрозуміти суть дослідження і виконувати надані рекомендації; вагітність; відсутність інформованої згоди, зокрема у зв'язку з відмовою пацієнта від відновлення СР.

Отримання фактичного матеріалу здійснювали шляхом ретроспективного аналізу даних медичних карток амбулаторного хворого (МКАХ), «зрізового»

клінічного та інструментального обстеження при залученні пацієнтів до дослідження, а також обстеження включених пацієнтів у динаміці спостереження.

Серед включених пацієнтів було 130 (72,6 %) чоловіків і 49 (27,4 %) жінок віком від 29 до 82 років, середній вік (середнє \pm стандартне відхилення) (58 ± 11) років.

Вік дебюту ФП становив (тут і далі – медіана (Me), міжквартильний інтервал [МКІ]) 54 (47-60) років, з анамнезом цієї аритмії упродовж 5 (3-6) років і тривалістю останнього епізоду 95 (53-105) днів. Залежно від тривалості епізоду персистентної ФП, усі пацієнти були поділені на дві групи: з епізодом ФП 8-89 днів (<90 днів) – 64 (55,7 %) пацієнтів («рання» персистентна ФП), та епізодом ФП ≥ 90 днів – 115 (64,3 %) осіб («пізня» персистентна ФП).

Фізикальне обстеження здійснювали за стандартною методикою [101, 102]. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 30,7 (26,3-34,3) кг/м². Градації ІМТ [19, 101-103] серед включених у дослідження пацієнтів були такими: нормальна маса тіла (18,5-24,9 кг/м²) – 26 (14,5 %); надлишкова маса тіла (НМТ) (25,0-29,9 кг/м²) – 53 (29,6 %); ожиріння I ступеня (30,0-34,9 кг/м²) – 62 (34,7 %); ожиріння II ступеня (35,0-39,9 кг/м²) – 26 (14,5 %); ожиріння III ступеня ($\geq 40,0$ кг/м²) – 12 (6,7 %).

АГ (гіпертонічну хворобу) виявили у 157 (87,7 %) осіб. Серед них у 42 (26,8 %) пацієнтів спостерігали підвищення артеріального тиску 1-го ступеня, у 79 (50,3 %) – 2-го, і 36 (22,9 %) – 3-го ступеня [104, 105]. У переважній більшості випадків АГ була медикаментозно скоригованою.

Стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [106] у 77 (43,0 %) хворих. ІМ раніше перенесли 17 (9,5 %) осіб. Двадцяти чотирьом (13,4 %) пацієнтам з ІХС раніше проводили перкутанні коронарні втручання (ПКВ) зі стентуванням вінцевих артерій. У 4 (2,2 %) пацієнтів в анамнезі було виконане шунтування вінцевих артерій (ШВА).

Стадії СН визначали згідно з класифікацією ABCD [107]. Пацієнтів з СН стадії А у дослідженні не було, а пацієнти зі стадією D не відповідали критеріям

включення. Відтак, СН стадії В було діагностовано у 59 (33,0 %) пацієнтів, а стадію С відзначено у 120 (67,0 %) осіб. Розподіл включених пацієнтів за функціональними класами (ФК) СН (згідно з класифікацією NYHA [108]) був таким: II – 120 (67,0 %), III – 44 (24,6 %), і IV – у 15 (8,4 %).

Для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП використовували шкалу CHA₂DS₂-VASc [2, 7, 109]. Ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив становив 3 (2-4) бали, і коливався у діапазоні 0 до 8 балів. Також проводилася оцінка симптоматики при епізоді ФП за модифікованою шкалою EHRA (таблиця 2.1) [109], – з наступним розподілом: 2b клас – 119 (66,5 %) пацієнтів, 3 – 45 (25,1 %), і 4 – 15 (8,4 %).

Таблиця 2.1 – Модифікована шкала оцінки симптомів ФП за EHRA [109]

Класи	Вираженість симптомів	Визначення
EHRA 1	Немає	Симптомів ФП немає
EHRA 2a	Слабо виражені симптоми	Симптоми слабо відчутні, не мають впливу на щоденну діяльність
EHRA 2b	Помірно виражені симптоми	Симптоми більш виражені, непокоять пацієнта, не впливають на нормальну щоденну діяльність пацієнта
EHRA 3	Виражені симптоми аритмії	Нормальна щоденна діяльність порушена через симптоми, пов'язані з ФП
EHRA 4	Інвалідизуючі симптоми	Нормальна щоденна діяльність неможлива через симптоми, пов'язані з ФП

Примітка. EHRA – European Heart Rhythm Association

ГПМК (інсульт або транзиторна ішемічна атака [TIA]) в анамнезі зареєстровані у 3 (1,7 %) пацієнтів. Цукровий діабет типу 2 (ЦД) мали 27 (15,1 %) хворих, серед них глікемія була оцінена як компенсована у 14, та декомпенсована – у 13 пацієнтів. Хронічне обструктивне захворювання легень

(ХОЗЛ) виявили у 4 (2,2 %) хворих. Із супутньої патології щитоподібної залози у 22 хворих (12,3 %) зареєстровано автоімунний тиреоїдит (АІТ)

Дані щодо фонового використання медикаментозних засобів отримували з МКАХ при огляді пацієнта перед госпіталізацією. Медикаментозне лікування з метою профілактики тромбоемболічних подій передбачало обов'язковий прийом пероральних антикоагулянтів: прямих (ПОАК) (вітамін К-незалежних) – у 147 (82,1 %) пацієнтів, антагоністів вітаміну К (АВК) – у 32 (17,9 %).

Ураховуючи наявність стабільної ІХС, а також проведене раніше стентування коронарних артерій, пацієнти додатково приймали антиагреганти: 11 (6,1 %) – ацетилсаліцилову кислоту, 20 (11,2 %) – інгібітори рецепторів P_2Y_{12} , при цьому 9 (5,0 %) осіб застосовували подвійну антиагрегантну терапію.

Прийом антиаритмічних препаратів серед пацієнтів розподілився наступним чином: препарати ІС класу – 19 (10,6 %) пацієнтів, ІІІ класу – 105 (58,7 %). Статини були призначені у 97 (54,2 %) пацієнтів, ранолазин – 22 (12,3 %).

З метою корекції АГ і/або СН, а також тахісистоїї на фоні епізоду ФП, 148 (82,7 %) пацієнтів отримували препарати з групи β -адреноблокаторів (метопролол, бісопролол або карведилол).

Окрім β -адреноблокаторів, для корекції артеріального тиску використовувалися такі групи антигіпертензивних препаратів: блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) – у 126 (70,4 %) пацієнтів, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів – 27 (15,1 %), тіазидові/тіазидоподібні діуретики – 23 (12,8 %) пацієнтів.

З метою корекції СН, окрім зазначених вище груп препаратів, застосовували такі препарати: петльові діуретики – у 89 (49,7 %) пацієнтів, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) – 93 (52,0 %), сакубітрин (у комбінації з вальсартаном) – 8 (4,5 %), дигоксин – 9 (5,0 %). Поряд з цим, 9 (5,0 %) пацієнтів з ЦД отримували пероральні антигіперглікемічні препарати (АГГП).

При включенні пацієнтів до дослідження заповнювався протокол наукового дослідження, в якому відображали дані анамнезу, фізикального обстеження, лабораторні показники, дані інструментальних методів дослідження, результати спостереження у динаміці [32, 34, 110-113].

2.1.1. Клінічна характеристика пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь, відібраних для проведення планової електричної кардіоверсії

У рамках фрагменту дисертаційного дослідження проаналізовано дані, отримані при клінічно-інструментальному обстеженні 115 послідовно госпіталізованих пацієнтів з персистентною ФП неклапанного генезу та тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів, яким планово проводилася процедура ЕКВ.

З метою відновлення СР пацієнти підлягали госпіталізації в клініку з обов'язковим комплексним обстеженням (перед проведенням процедури ЕКВ), яке включало опитування, огляд, вимірювання артеріального тиску, лабораторні дослідження, реєстрацію ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях, моніторинг ЕКГ за Холтером, ТТЕ, ТЕЕ, КВГ (за показами).

Основні демографічні, антропометричні та клінічні характеристики 115 пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП підсумовані у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Вихідні демографічні, антропометричні та клінічні характеристики пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП (N=115)

Характеристики		Me (МКІ) або n/N (%)
1		2
Демографічні:	Вік, років*	54 (48-60)
	Чоловіки	82/115 (71,3)
Антропометричні:	ІМТ, кг/м ²	30,7 (26,3-34,3)
	НМТ	30/115 (26,1)
	Ожиріння	67/115 (58,3)

Продовження таблиці 2.2

1		2
Тривалість анамнезу ФП, років		5 (3-6)
Тривалість індексного епізоду ФП, днів		100 (97-120)
АГ		98/115 (85,2)
Ступінь АГ:	1	26/98 (26,5)
	2	49/98 (50,0)
	3	23/98 (23,5)
ІХС		53/115 (46,1)
Перенесений у минулому ІМ		12/115 (10,4)
ПКВ в анамнезі		15/115 (13,0)
ШВА в анамнезі		4/115 (3,5)
Стадія СН:	В	31/115 (27,0)
	С	84/115 (73,0)
ФК СН за NYHA:	II	71/115 (61,7)
	III	30/115 (26,1)
	IV	14/115 (12,2)
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc, балів		3 (2-4)
Тяжкість симптомів, асоційованих з ФП, за EHRA:	2b	71/115 (61,7)
	3	30/115 (26,1)
	4	14/115 (12,2)
ЦД		17**/115 (14,8)
ХОЗЛ		3/115 (2,6)

Примітка 1. * – Середнє ± стандартне відхилення (59±11) років (розмах 29 до 80 років).

Примітка 2. ** – У 10 з 17 пацієнтів – медикаментозно компенсований.

Фонова фармакотерапія у 115 пацієнтів включала такі препарати: блокатори РАС – 83 (72,2 %); β-адреноблокатори – 97 (84,3 %); АМКР – 69 (60,0 %); блокатори кальцієвих каналів – 15 (13,0 %); тіазидові/тіазидоподібні діуретики – 11 (9,6 %); петльові діуретики – 65 (56,5 %) (загалом, діуретики були

призначені 60,0 % пацієнтам [n=69]); сакубітрин/вальсартан – 8 (7,0 %); дигоксин – 9 (7,8 %); статини – 67 (58,3 %); 7 (6,1 %) – ацетилсаліцилову кислоту; 16 (13,9 %) – інгібітори рецепторів P₂Y₁₂; антикоагулянти – 115 (100 %) (серед них АВК – 22 (19,1 %), ПОАК – 93 [80,9 %]); ранолазин – 13 (11,3 %); пероральні АГПІ – 4 (3,5 %).

Спираючись на дані мета-аналізу сучасних рандомізованих клінічних досліджень [67], і з огляду на відсутність порушення функції щитоподібної залози (згідно з даними лабораторних аналізів), усі пацієнти перед проведенням ЕКВ отримували аміодарон упродовж не менше трьох тижнів у дозі 800-200 мг, з подальшою корекцією його прийому, урахуваючи при цьому ефективність/неефективність виконаної процедури. Тривалість антикоагулянтної терапії, як обов'язкової складової підготовки до проведення ЕКВ, становила принаймні три тижні [2].

Процедура ЕКВ виконувалася під внутрішньовенною седацією [114], з контролем показників гемодинаміки, моніторингом ЕКГ та проведенням пульсоксиметрії. Для проведення процедури використовувалися двофазні дефібрилятори [115, 116], з передньо-латеральним положенням дефібриляційних електродів [117], при цьому наносили до трьох синхронізованих розрядів енергією 200 Дж кожний [118].

Залежно від ефективності ЕКВ було виділено дві групи пацієнтів: 59 (51,3 %) осіб з відновленням СР, і 56 (48,7 %) – без його відновлення. Процедуру ЕКВ вважали ефективною за умови, що СР зберігався на момент виписування пацієнта з клініки (переважно – впродовж однієї доби).

2.1.2. Віддалене спостереження після планової електричної кардіоверсії

Результати віддаленого спостереження впродовж 6-ти місяців після планової ЕКВ оцінювали у 59 пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, в яких процедура відновлення СР виявилася ефективною (основні вихідні демографічні, антропометричні та клінічні характеристики підсумовані у

таблиці 2.3). Усім пацієнтам призначали терапію аміодароном упродовж принаймні трьох місяців після ЕКВ [41, 67]. Антикоагулянтна терапія застосовувалася обов'язково впродовж одного місяця після ЕКВ, а надалі – залежно від ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc [2].

Таблиця 2.3 – Вихідні демографічні, антропометричні та клінічні характеристики пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП та ефективною ЕКВ (N=59)

Характеристики		Me (МКІ) або n/N (%)
1		2
Демографічні:	Вік, років*	57 (53-67)
	Чоловіки	40/59 (68)
Антропометричні:	ІМТ, кг/м ²	30,4 (26,0-33,9)
	НМТ	15/59 (25)
	Ожиріння	34/59 (58)
Тривалість анамнезу ФП, років		5 (3-7)
Тривалість індексного епізоду ФП, днів		100 (95-150)
АГ		50/59 (85)
Ступінь АГ:	1	14/50 (28)
	2	27/50 (54)
	3	9/50 (18)
ІХС		23/59 (39)
Перенесений у минулому ІМ		5/59 (9)
ПКВ в анамнезі		3/59 (5)
ШВА в анамнезі		1/59 (2)
Стадія СН:	В	25/59 (42)
	С	34/59 (58)

Продовження таблиці 2.3

1	2	3
ФК СН за NYHA:	II	37/59 (63)
	III	16/59 (27)
	IV	6/59 (10)
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc, балів		2 (2-4)
Тяжкість симптомів, асоційованих з ФП, за EHRA:	2b	37/59 (63)
	3	16/59 (27)
	4	6/59 (10)
ЦД**		5/59 (9)
ХОЗЛ		2/59 (3)

Примітка 1. * – Середнє \pm стандартне відхилення (58 ± 11) років (розмах 29 до 79 років).

Примітка 2. ** – В усіх випадках – медикаментозно компенсований.

Через 6 місяців включені до дослідження пацієнти запрошувалися на повторний огляд з реєстрацією ЕКГ, проведенням моніторингу ЕКГ за Холтером і ТТЕ. Під час цього огляду реєстрували перенесені великі несприятливі події (смерть від будь-якої причини; гострий коронарний синдром/ІМ; ГПМК (інсульт чи ТІА); декомпенсація СН; реваскуляризація міокарда; артеріальні чи венозні тромботичні/тромбоемболічні події), а також факт наявності чи відсутності СР. Залежно від утримання СР упродовж наступних 6-ти місяців після планової ЕКВ, пацієнтів поділили на дві групи: 32 (54 %) пацієнти зі збереженням СР, і 27 (46 %) осіб, в яких утримати СР не вдалося.

Впродовж 6-місячного терміну спостереження двоє пацієнтів були скеровані до клініки для проведення РЧКА, та один пацієнт – для імплантації електрокардіостимулятора. Водночас, у динаміці 6-місячного спостереження у жодного з 59 пацієнтів великих несприятливих подій зафіксовано не було.

2.2. Методи дослідження

В усіх пацієнтів на момент включення до дослідження здійснювали комплексне клінічно-інструментальне обстеження, що включало збір скарг й анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, включаючи реєстрацію ЕКГ, моніторинг ЕКГ за Холтером, ТТЕ, ТЕЕ і КВГ (за потреби).

ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) визначали за формулою L. Quetelet [101, 102]:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \quad (1)$$

де m – маса тіла (кг); h – зріст (м).

Площу поверхні тіла (ППТ) визначали за формулою Du Bois [119]:

$$\text{ППТ} = m^{0,425} \times h^{0,725} \times 0,007184, \quad (2)$$

де m – маса тіла (кг); h – зріст (м).

При повторному плановому візиті пацієнтів до клініки, через 6 місяців після ЕКВ (або позапланово, за потреби), проводили ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження, зокрема ЕКГ, моніторинг ЕКГ за Холтером і ТТЕ, а також, за необхідності, – корекцію медикаментозної терапії.

2.2.1. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження були виконані в усіх пацієнтів за стандартними методиками. Зокрема, біохімічні дослідження проводили на аналізаторі біохімічному автоматичному «Olympus AU 480» (Японія), біохімічному автоматичному аналізаторі «Cobas E411» (Німеччина). Комплекс біохімічних досліджень включав визначення глікемії натще, загального холестеролу сироватки крові (ЗХС), креатиніну і калію сироватки крові. Забір крові для параклінічних лабораторних досліджень здійснювався з ліктьової вени врані натще після 12-годинного голодування.

Середній рівень глікемії натще був 5,9 (5,6-6,6) ммоль/л, ЗХС – 4,8 (4,0-5,8) ммоль/л, калію сироватки крові – 4,5 (4,2-4,7) ммоль/л (N=172), і креатиніну сироватки крові – 96 (86-110) мкмоль/л.

Розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) (за формулою СКD-EPI (версія 2021 року) [120] становила 68,2 (58,6-79,8) мл/хв/1,73 м². Серед 179 пацієнтів розподіл градацій показника рШКФ [121] був таким: ≥ 90 мл/хв/1,73 м² – 28 (15,6 %), 60-89 мл/хв/1,73 м² – 115 (64,3 %), і < 60 мл/хв/1,73 м² – 36 (20,1 %).

2.2.2. Інструментальні методи дослідження

Реєстрацію ЕКГ здійснювали за стандартною методикою у 12-ти відведеннях на апараті «Innomed HS80G-L» (Угорщина) зі швидкістю 50 мм/с. При аналізі ЕКГ враховували характер ритму серця, ЧСС, тривалість інтервалів PQ та QT (мс), наявність порушень провідності і реполяризації міокарда.

При незапланованих зверненнях пацієнтів зі скаргами на напади серцебиття, перебої в роботі серця, а також при плановому візиті через 6 місяців після успішної ЕКВ частині пацієнтів було проведене 24-годинне моніторування ЕКГ за Холтером з метою виявлення рецидиву ФП [122].

Моніторування ЕКГ за Холтером проводили у модифікованих біполярних відведеннях CM₁, CM₅ та Y. Вибір відведень зумовлений можливістю найкращої реєстрації у відведенні CM₅ (відповідає відведенню V₅ стандартної ЕКГ; позитивний електрод розміщується в позиції грудного відведення V₅, негативний – у ділянці під правою ключицею) зубця R (у нормі вищий зубця T) з метою аналізу порушень серцевого ритму; відведення CM₁ (відповідає грудному відведенню V₁ на стандартній ЕКГ; позитивний електрод розміщується на місці відведення V₁, негативний – у лівій підключичній ділянці) дозволяє добре візуалізувати зубець P або хвилі f при ФП; відведення Y (позитивний електрод розміщується у другому міжребер'ї зліва по парастернальній лінії, негативний – у ділянці мечоподібного виростка) дозволяє поліпшити диференціювання між

ФП і тріпотінням передсердь. Усім пацієнтам перед обстеженням зголювався волосяний покрив у місцях накладення електродів. Для знежирення шкірний покрив оброблявся 70 % розчином етилового спирту з метою зменшення опору шкіри і поліпшення запису ЕКГ. Для запису ЕКГ використовували одноразові електроди Skintact F-55, Skintact. На період обстеження кожен пацієнт заводив щоденник, куди записував усі свої відчуття та події, які відбувалися під час моніторингу. Обробка запису ЕКГ здійснювалась за допомогою програмного забезпечення «DiaCard» (компанія «Сольвейг», Україна). Завдяки моніторингу ЕКГ за Холтером визначалися мінімальна, максимальна й середньодобова ЧСС (окремо в нічний і денний періоди доби), кількість передсердних і шлуночкових (за класифікацією Lown – Wolf [123]) екстрасистол, пароксизмів тріпотіння та фібриляції передсердь, надшлуночкової і шлуночкової тахікардії [122]. Дані добового моніторування ЕКГ за Холтером використовувалися для верифікації рецидиву ФП, а також оцінювання контролю ЧСС у пацієнтів з неутриманням СР у динаміці спостереження, проте в базу даних не вносилися і до статистичного аналізу не включалися.

Морфофункціональний стан міокарда оцінювали під час ЕКГ-синхронізованої ТТЕ, яку виконували на ультразвуковому сканері «Philips iE 33» (Philips Medical Systems, США; Р4-2 секторний фазований датчик 2-4 МГц), визначаючи передньо-задній розмір (ПЗР) ЛП, його об'єм та індекс (ОЛП і ОЛП_i, відповідно), об'єм і індекс об'єму ПП (ОПП і ОПП_i, відповідно), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та його індекс (КДО_i), кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ та його індекс (КСО_i), ФВ ЛШ, наявність та ступінь вираження клапанної регургітації і ЛГ, – за стандартизованими методиками [122, 124-129].

ОЛП визначали за методом «площа-довжина» за формулою [125]:

$$\text{ОЛП} = [8/(3 \times \pi)] \times [(A_1 \times A_2)/L], \quad (3)$$

де A_1 – площа ЛП у 4-камерній позиції за довгою віссю, A_2 – площа ЛП у 2-камерній позиції за довгою віссю, L – більш коротка з двох довжин ЛП у 2- або

4-камерній позиції за довгою віссю (усі параметри визначені при максимальному розмірі ЛП, тобто наприкінці систоли ЛШ).

Індексацію ОЛП проводили за ППТ (ОЛП_i) [125].

ТМШП визначали наприкінці діастоли ЛШ. КДО і КСО визначали з верхівкового доступу за методом Simpson [122, 124-128] наприкінці діастоли і систоли ЛШ, відповідно, з подальшою їхньою індексацією за ППТ (КДО_i та КСО_i, відповідно).

ФВ ЛШ (%) розраховували за формулою [122, 124-128]:

$$\text{ФВ ЛШ} = [(\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) / \text{КДО ЛШ}] \times 100 (\%), \quad (4)$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм ЛШ; КСО – кінцевий систолічний об'єм ЛШ.

За градаціями ФВ ЛШ [108] пацієнти розподілилися наступним чином (N=177): більшість (n=118 [66,7 %]) мали ФВ ЛШ ≥ 50 % (збережена систолічна функція), 29 (16,4 %) – 40-49 % (помірно знижена ФВ ЛШ), і 30 (16,9 %) – < 40 % (знижена систолічна функція).

ЛГ була у 149 (84,2 %) зі 177 пацієнтів з доступними даними: легкого ступеня (I) – у переважній більшості випадків (n=127 [85,2 %]), і помірно виражена (II) – у 22 (14,8 %) осіб. Регургітація на МК зафіксована у 147 (83,1 %) пацієнтів: легкого ступеня (I) – у 117 (79,6 %) випадках, і помірно виражена (II) – 30 (20,4 %). Регургітація на ТК була зареєстрована у 137 (77,4 %) пацієнтів: легкого ступеня (I) – 114 (83,2 %), помірно виражена (II) – у 23 (16,8 %) випадках. Регургітацію на АК виявили у 19 (10,7 %) пацієнтів, а саме легкого ступеня (I) – у більшості випадків (n=16), і помірно виражену (II) – у 3 осіб.

TEE виконували ультразвуковому сканері «Philips iE 33» (Philips Medical Systems, США) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи мультипланарний фазований датчик з частотним діапазоном 4-7 МГц. Пацієнти, скеровані на обстеження, утримувалися від вживання їжі та напоїв (за винятком чистих рідин) мінімум за 6 годин до запланованого дослідження, а також утримувалися від приймання будь-чого за 3 години до дослідження. Пацієнти перебували у свідомому стані й отримували локальну анестезію орально-фарингеальної

слизової оболонки лідокаїном перед уведенням ТЕЕ датчика. Після адекватної місцевої анестезії в роті пацієнта розташовували загубник для ендоскопії («bite block»). Типово процедура процедура проводилася на лівому боці.

Перед уведенням датчик ретельно перевірявся на будь-які наявні ушкодження, і вводився по задній стінці глотки, що вимагало легкої антифлексії датчика. Пацієнта просили зробити ковток, тобто проковтнути датчик, після чого датчик просувався вперед у нейтральній позиції у міру ковтка пацієнта. Під час цього маневру переконувалися, що датчик розміщений у нейтральній позиції та по середній лінії глотки для запобігання потраплянню датчиком у задню черепну ямку.

З верхньо- та нижньостравохідного і трансгастрального доступів виконували поліпозиційне сканування структур серця, у тому числі і вушок передсердь, використовуючи загальноприйняті підходи [130].

ВЛП візуалізували в горизонтальній площині з позиції по короткій осі на рівні основи серця та у поздовжній площині з двокамерної позиції ЛШ і ЛП. Функціональний стан ВЛП оцінювали за показником максимальної ШВК, який вимірювали за методом імпульсно-хвильової доплерографії, встановлюючи контрольний об'єм (розмір 4 мм) в устя ВЛП [130-132]. ШВК ВЛП серед включених у дослідження пацієнтів була 38 (31-51) см/с (розмах 13-78 см/с), й у 56,4 % (n=101) випадків становила ≤ 40 см/с [133-138].

При ТЕЕ оцінювали наявність внутрішньопорожнинних утворень, тромбів та ступінь вираженості ФСК у ЛП (ВЛП та основній порожнині) [130, 133, 139-142]. Тромбом вважали утворення різної ехогенності, форми, розміру, мобільності, що виявлялось в порожнині ЛП або ВЛП більш ніж в одному зрізі і було відмінне від передсердного ендокарда та гребінчастих м'язів (наявність тромба у ВЛП було критерієм невключення у нинішнє дослідження).

Для оцінки ступеня вираження ФСК у ЛП (ВЛП та основній порожнині) застосовувалися такі критерії [133]: відсутність ехогенності; I ступінь – мінімальна ехогенність у ВЛП, або така, що ледь поширюється і на основну порожнину ЛП; може бути транзиторною і визначатися непостійно впродовж

серцевого циклу; є помітною при посиленні чутливості ультразвукового сигналу; II ступінь – більш щільний рисунок «вихороподібного» потоку, порівняно зі ступенем I, який також поширюється на основну порожнину ЛП; є помітним без посилення чутливості ультразвукового сигналу; III ступінь – щільний рисунок «вихороподібного» потоку у ВЛП, який зазвичай асоціюється з менш щільним аналогічним потоком в основній порожнині ЛП; може змінюватися за інтенсивністю, проте визначається постійно впродовж усього серцевого циклу; IV ступінь – інтенсивна ехогенність та дуже повільний «вихороподібний» потік у ВЛП, які зазвичай поєднуються з аналогічною ехогенністю в основній порожнині ЛП.

У цілому, ФСК у ЛП реєстрували у 80 (44,7 %) пацієнтів, серед яких у 52 (65 %) випадках – I-II ступеня, й у 28 (35 %) – III-IV ступеня («щільний» ФСК [133, 139-142]).

У 45,3 % (n=81) пацієнтів здійснювали діагностичну КВГ за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами «Axiom Artis dBC» (Siemens, Німеччина). Анатомічно значуще стенотичне ураження епікардіальної вінцевої артерії констатували на основі візуального оцінювання у випадку стенозу $\geq 50\%$ просвіту судини діаметром ≥ 2 мм [143-145].

Згідно з результатами КВГ, у 47 (58 %) випадках не виявлено значущих стенозів; 17 (21 %) пацієнтів мали односудинне ураження, 12 (15 %) – двосудинне, та 5 (6 %) – трисудинне. Зважаючи на ступінь тяжкості стенозування коронарних артерій і наявність клінічних даних на користь ІХС, 28 (15,6 %) пацієнтам раніше була проведена реваскуляризація міокарда шляхом ПКВ або ШВА [110-113].

Дизайн дисертаційного дослідження представлений на рисунку 2.1.

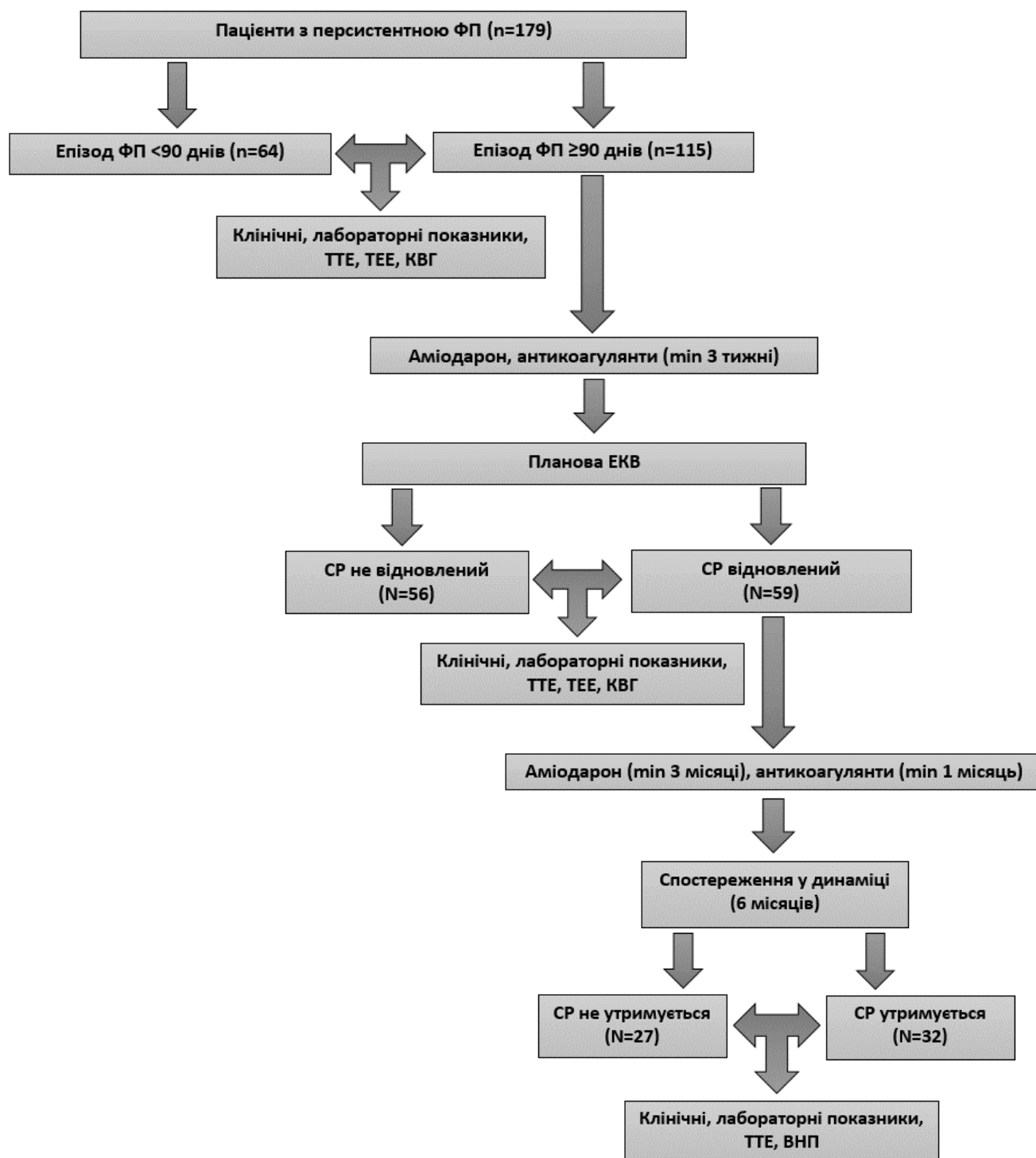


Рисунок 2.1 – Дизайн дисертаційного дослідження. ВВП – великі несприятливі події

2.3. Методи статистичного оброблення даних дисертаційного дослідження

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 14.0 (TIBCO Software Inc., USA), IBM SPSS Statistics v. 27.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 22.001 (MedCalc Software Ltd., Belgium), MedStat v.5.0 [146, 147] та EZR v. 1.61 [148].

Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як Me (МКІ), де Me – медіана, МКІ – міжквартильний інтервал (Q_1 - Q_3 [перший і третій квартилі, відповідно]). Розподіл якісних показників представлено у вигляді абсолютної та відносної (%) частоти виявлення (для останньої у ряді випадків розраховували 95 % ДІ).

Для оцінювання відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу застосовували W-тест Shapiro-Wilk. Зважаючи на те, що розподіл більшості кількісних показників відрізнявся від нормального, їхнє порівняння у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney, у трьох – за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Kruskal-Wallis, з подальшим проведенням апостеріорних порівнянь за допомогою U-критерію Mann-Whitney.

Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона, а у таблицях формату «2×2» – з урахуванням статистичної значущості точного критерію Фішера ($p_{\text{ТКФ}}$). У випадку статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за критерієм χ^2 , порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту.

У трьох незалежних групах, за наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 , парні порівняння якісних номінальних ознак проводили за допомогою процедури Мараскуїло-Ляха-Гур'янова [146, 147] та тесту χ^2 для тренду.

Для вивчення зв'язків факторних ознак з досліджуваним клінічним виходом використовували уніваріантний та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з досліджуваним клінічним виходом у моделях логістичної регресії оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ [«*odds ratio*»]), для якого визначали 95 % ДІ.

Для оцінювання прогностичної ефективності моделей логістичної регресії проводили ROC-аналіз з визначенням площі під характеристичною кривою («*receiver operating characteristic curve*») (ППК). За допомогою ROC-аналізу визначали «точку відсікання» (ТВ) («пороговий рівень»; «*cut-off value*») прогнозованої ймовірності досліджуваного клінічного виходу (обрану з урахуванням «компромісу» між окремими операційними характеристиками моделі). Відносно ТВ розраховували наступні операційні характеристики моделі: чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного та негативного результатів, діагностична точність, – для яких визначали 95 % ДІ.

Дискримінуючу здатність моделей логістичної регресії ранжували з урахуванням величини показника ППК за такими градаціями: «відмінна» (ППК $\geq 0,9$); «дуже хороша» ($0,8 \leq \text{ППК} < 0,9$); «хороша» ($0,7 \leq \text{ППК} < 0,8$); «задовільна» ($0,6 \leq \text{ППК} < 0,7$); і «погана» ($0,5 \leq \text{ППК} < 0,6$) [147].

У зв'язаних (залежних) вибірках кількісні та якісні ознаки (упорядковані за рангами) порівнювали за допомогою Т-критерію Wilcoxon. Результати порівняння кількісних показників у зв'язаних (залежних) вибірках включали різницю M_e (між етапами 6-місячного спостереження та включення у дослідження [ΔM_e]), яку визначали за методом Hodges-Lehmann (з наведенням 95 % ДІ).

Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $p < 0,05$ (з урахуванням поправки Bonferroni) [110-113, 146-151].

Основні методологічні засади дисертаційного дослідження висвітлені у таких публікаціях:

1. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Укр. кардіол. журн. 2021;28(4):23-32. doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.4.2332>.

2. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;36(1-2): 47-57. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.1-2.4757>.

3. Skybchyk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OJ. Association of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. Wiad Lek. 2022;75(11 pt 1):2652-7. doi: 10.36740/WLek202211118.

4. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Варіанти перебігу і ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;37(3-4):5-14. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.514>.

5. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ. Предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів із пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії під час 6-місячного проспективного спостереження. Укр. кардіол. журн. 2023;30(3-4):7-19. doi: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.719>.

6. Скибчик ЯВ. Клінічні форми та сучасна термінологія. В: Жарінов ОЙ, Куць ВО, редактори. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля; 2022. Розділ 2; с. 28-36.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТІВ З ТРИВАЛИМИ ЕПІЗОДАМИ ПЕРСИСТЕНТНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Загальноприйняті натеper «традиційні» часові рамки тривалості епізоду ФП до і більше 7 днів дозволяють розмежувати пароксизмальну і персистентну її форми [6, 32], але, водночас, є недостатньо інформативним для прогнозування подальшого перебігу цієї аритмії після кардіоверсії. Персистентна ФП є високо гетерогенним патерном, що пов'язано, принаймні частково, з широким діапазоном тривалості її епізодів [2, 35, 152]. Окрім того, в основі цієї гетерогенності можуть лежати специфічні клінічні та інструментальні характеристики пацієнтів з різною тривалістю епізодів персистентної ФП. Зокрема, термін «тривало персистентна» ФП використовується для позначення особливих ситуацій, коли після кардіохірургічного, катетерного лікування або усунення імовірного етіологічного фактора (наприклад, тиреотоксикозу) з'являється потенційний шанс на відновлення та збереження СР через рік і більше після моменту початку аритмії [6, 34, 110, 111]. Очевидно, існує потреба у додатковому визначенні часових рамок тривалості епізоду аритмії, які б дозволили додатково прогнозувати перебіг неклапанної персистентної ФП та ймовірність утримання СР після кардіоверсії.

Тривалість епізоду ФП впродовж кількох місяців є фактором, що асоціюється зі зниженням ймовірності відновлення та утримання СР [6]. З огляду на це, заслуговує на увагу виділення міжнародними експертами окремої категорії «ранньої персистентної ФП» у тих випадках, коли тривалість її епізоду становить більше 7 днів і менше 3 місяців [35], – що переслідує за мету окреслити ту популяцію пацієнтів, в яких очікуються ліпші результати абляції у порівнянні з такими в осіб з персистентною ФП і тривалістю її епізоду більше 3 місяців. Разом з тим, підходи до ведення пацієнтів з тривалішими епізодами ФП (від 3 до

12 місяців), рівно як і перебіг хвороби після кардіоверсії можуть мати специфічні особливості, у порівнянні з такими в осіб з епізодами тривалістю до 3 місяців [35, 41, 42, 153-156].

Отже, існує потреба в узагальненні наявного досвіду і визначенні клінічно-інструментальних характеристик пацієнтів з різною тривалістю епізодів персистентної ФП, які можуть вплинути на перебіг аритмії і вибір стратегії лікування.

Метою нинішнього фрагменту дисертаційного дослідження було порівняти клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії <90 і ≥ 90 днів [110, 157-159]. Для реалізації цієї мети до дослідження залучено і проаналізовано дані 179 пацієнтів з персистентною ФП, вибірку яких було поділено на дві групи: з тривалістю епізоду ФП <90 (N=64 [35,7 %]) і ≥ 90 днів (N=115 [64,3 %]). У групі з тривалістю епізоду <90 днів тривалість епізоду становила 30 (30-60) днів (розмах 7-85 днів). У групі з тривалістю епізоду ≥ 90 днів тривалість епізоду була 100 (97-120) днів (розмах 90-330 днів).

Результати порівняння демографічних, антропометричних та клінічних показників у групах з тривалістю епізоду персистентної ФП <90 і ≥ 90 днів наведені у таблиці 3.1.

Загалом, групи пацієнтів з епізодом ФП тривалістю <90 і ≥ 90 днів не мали статистично значущих відмінностей за віком, статевою структурою, віком початку і тривалістю анамнезу ФП, антропометричними даними і супутньою патологією [110, 157-159]. Водночас, нинішні курці частіше траплялися у групі з тривалістю епізоду <90 днів, порівняно з альтернативною групою (таблиця 3.1).

Також не реєструвалося відмінностей за клінічними даними, зокрема частотою виявлення АГ, ступенем АГ, частотою виявлення стабільної ІХС, перенесеним раніше ІМ, а також за наявністю таких факторів ризику ФП, як ЦД, ожиріння, АІТ (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 – Демографічні, антропометричні та клінічні характеристики пацієнтів у групах з різною тривалістю епізоду ФП

Показники		Епізод ФП <90 днів N=64*	Епізод ФП ≥90 днів N=115**	p
1		2	3	4
Вік, років		57 (51-64)	59 (52-67)	0,310
Чоловіки, n (%)		48 (75,0)	82 (71,3)	0,595
Вік дебюту ФП, років		54 (46-59)	54 (48-61)	0,455
Анамнез ФП, років		5 (2-5)	5 (3-6)	0,112
ІМТ, кг/м ²		30,6 (27,4-33,6)	30,6 (26,3-34,3)	0,947
Градації ІМТ, n (%)	Норма	8 (12,5)	18 (15,6)	0,851
	НМТ	22 (34,4)	31 (27,0)	
	Ожиріння I ступеня	22 (34,4)	40 (34,8)	
	Ожиріння II ступеня	8 (12,5)	18 (15,6)	
	Ожиріння III ступеня	4 (6,2)	8 (7,0)	
ППТ, м ²		2,11 (1,98-2,28)	2,09 (1,94-2,25)	0,497
Куріння, n (%)		38 (59,4)	47 (40,9)	0,017
АГ, n (%)		58 (90,6)	99 (86,1)	0,375
Ступінь АГ, n (%)	Немає АГ	6 (9,4)	16 (13,9)	0,844
	1	16 (25,0)	26 (22,6)	
	2	29 (45,3)	50 (43,5)	
	3	13 (20,3)	23 (20,0)	
ІХС, n (%)		24 (37,5)	53 (46,1)	0,266
ІМ в анамнезі, n (%)		5 (7,8)	12 (10,4)	0,566
ІХС без ІМ в анамнезі, n (%)		19 (29,7)	41 (35,7)	0,418
ПКВ в анамнезі, n (%)		9 (14,1)	15 (13,0)	0,848
ШВА в анамнезі, n (%)		1 (1,6)	3 (2,6)	0,650

Продовження таблиці 3.1

1		2	3	4
Стадія	B	27 (42,2)	32 (27,8)	0,068***
СН, n (%)	C	37 (57,8)	83 (72,2)	
ФК СН за НУНА, n (%)	II ^{z/#}	49 (76,5)	71 (61,7)	0,028
	III	14 (21,9)	30 (26,1)	
	IV ^{z/###}	1 (1,6)	14 (12,2)	
Клас за EHRA, n (%)	2b	48 (75,0)	71 (61,7)	0,035
	3	15 (23,4)	30 (26,1)	
	4 ^{z/###}	1 (1,6)	14 (12,2)	
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ - VASc, балів		3 (2-3)	3 (2-4)	0,534
Інсульт/ТІА в анамнезі, n (%)		2 (3,1)	1 (0,9)	0,260
ЦД, n (%)		10 (15,6)	17 (14,8)	0,880
АІТ, n (%)		10 (15,6)	12 (10,4)	0,311
ХОЗЛ, n (%)		1 (1,6)	3 (2,6)	0,650

Примітка 1. * – Середня тривалість епізоду 30 (30-60) днів (розмах: 7-85 днів).

Примітка 2. ** – Середня тривалість епізоду 100 (97-120) днів (розмах: 90-330 днів).

Примітка 3. *** – р_{ТКФ}.

Примітка 4. # – 76,5 % (49/64) проти 61,7 % (71/115) пацієнтів з ФК II за НУНА у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥90 днів, відповідно (р_{ТКФ} = 0,048).

Примітка 5. ## – 1,6 % (1/64) проти 12,2 % (14/115) пацієнтів з ФК IV за НУНА у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥90 днів, відповідно (р_{ТКФ} = 0,012).

Примітка 6. ### – 1,6 % (1/64) проти 12,2 % (14/115) пацієнтів з класом 4 за EHRA у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥90 днів, відповідно (р_{ТКФ} = 0,012).

Окрім того, не було виявлено значущих відмінностей щодо ризику виникнення тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc [110]. Щодо наявності інсульту/ТІА, їхня частка в обох групах була незначною (2 (3,1 %) проти 1 (0,9 %) у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥90 днів, відповідно; р=0,260) (таблиця 3.1).

Пацієнти з персистентною ФП і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів, на відміну від альтернативної групи, демонстрували тяжчий перебіг СН, а саме частіше (на рівні тенденції) виявлення випадків стадії С (згідно з [107]) та ФК IV (за NYHA [108]). Наголосимо, що функціональний стан пацієнтів за класифікацією NYHA був майже ідентичним до розподілу вираження симптомів, пов'язаних із ФП, за класифікацією EHRA [2]. Так, випадки класу 4 за EHRA, подібним чином, частіше траплялися серед пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП. Також слід відзначити, що більшість включених у дослідження пацієнтів (76,5 % і 61,7 % у групах з епізодами ФП < 90 і ≥ 90 днів, відповідно) мали II ФК СН за NYHA (таблиця 3.1)

Відсутність виражених симптомів аритмії та виражених проявів СН часто обумовлює пізнє звернення пацієнтів з епізодами ФП за медичною допомогою. Також частковий ефект щодо регресу проявів СН досягається за рахунок медикаментозного зниження ЧСС на початку лікування. Але з часом формування чи прогресування проявів СН нерідко обумовлює потребу у зверненні до лікаря. Очевидно, саме тому клінічні симптоми аритмії, загалом, узгоджуються з ФК СН за NYHA [108, 110].

Результати зіставлення досліджуваних лабораторних показників наведені у таблиці 3.2.

Так, встановлено дещо вищі рівні гемоглобіну та глікемії натще у групі пацієнтів з тривалістю епізоду ФП < 90 днів, на відміну від альтернативної групи, що, однак, розцінювалося як клінічно незначущі відмінності (таблиця 3.2). Вартою уваги спільною особливістю обох груп було часте зниження рШКФ [110, 157-159]. Так, рівень рШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м² зареєстрували у 43 (67,2 %) пацієнтів з епізодом ФП тривалістю < 90 днів і у 72 (62,6 %) – в групі з епізодом ФП ≥ 90 днів. Натомість, зниження рШКФ до рівня < 60 мл/хв/1,73 м² спостерігали у 12 (18,7 %) пацієнтів при тривалості ФП < 90 і у 24 (20,9 %) – у групі з епізодом ФП ≥ 90 днів (таблиця 3.2). Зниження рШКФ, що відповідає III стадії хронічної хвороби нирок [121], могло бути одним з наслідків стійкого

нападу ФП та прогресування СН, а також свідчило про необхідність корекції дози ПОАК [33].

Таблиця 3.2 – Лабораторні показники у групах з різною тривалістю епізоду ФП

Показники	Епізод ФП <90 днів N=64	Епізод ФП ≥90 днів N=115	p
Гемоглобін, г/л	154 (147-161)	149 (140-158)	0,046
Тромбоцити, г/л	225 (190-256)	226 (188-262)	0,845
Глікемія натще, ммоль/л	6,2 (5,7-6,7)	5,8 (5,4-6,2)	0,022
ЗХС, ммоль/л	5,1 (4,1-6,1)	4,8 (3,9-5,8)	0,129
Калій сироватки крові, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8) n=62	4,5 (4,2-4,7) n=110	0,837
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	102 (86-110)	95 (87-109)	0,544
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	71,8 (60,8-83,1)	72,3 (62,0-84,1)	0,891
Градації рШКФ, мл/хв/1,73 м ² , n (%)	≥90	9 (14,1)	19 (16,5)
	60-89	43 (67,2)	72 (62,6)
	<60	12 (18,7)	24 (20,9)
			0,825

За даними ТТЕ, при збільшенні тривалості пароксизму персистентної ФП спостерігали більш виражене ураження лівих відділів серця, що відображалось зниженням КДО_i (на рівні тенденції), КСО і КСО_i, а також ФВ ЛШ (таблиця 3.3). Зокрема, показник ФВ ЛШ <40 % зареєстровано лише у 3/63 (4,8 %) пацієнтів з епізодом ФП <90 днів і у 27/114 (23,7 %) – з більш тривалими епізодами ФП (р_{ткф} = 0,001). Це, загалом, узгоджується з даними щодо впливу тривалості ФП на систолічну функцію ЛШ, з можливим прогресуванням СН [156, 160]. Також спостерігали більший ОЛП_i у групі з тривалістю епізоду ФП ≥90 днів, порівняно з альтернативною групою (<90 днів): 49,0 (41,2-57,8) мл/м² проти 45,5 (39,7-50,1)

мл/м², відповідно (p=0,014), – що узгоджується з даними літератури щодо поступового ремоделювання ЛП на фоні ФП [54, 161, 162]. Окрім того, випадки регургітації на ТК частіше траплялися у групі з тривалістю епізоду ФП ≥ 90 днів, порівняно з пацієнтами з менш тривалими епізодами цієї аритмії: 94/114 (82,4 %) проти 43/63 (68,2 %), відповідно (p_{ТКФ} = 0,039). Щодо інших показників ТТЕ, значущих відмінностей не зареєстровано (таблиця 3.3) [110, 157-159].

Таблиця 3.3 – Показники ТТЕ у групах з різною тривалістю епізоду ФП

Показники	Епізод ФП <90 днів N=63	Епізод ФП ≥ 90 днів N=114	p	
1	2	3	4	
ЛП (ПЗР), см	4,8 (4,6-5,1)	4,8 (4,5-5,3)	0,706	
ОЛП, см ³	99 (80-110) n=62	100 (86-118) n=109	0,136	
ОЛП _i , см ³ /м ²	45,5 (39,7-50,1) n=62	49,0 (41,2-57,8) n=109	0,014	
ОПП, см ³	75 (63-89) n=56	75 (62-97) n=104	0,572	
ОПП _i , см ³ /м ²	33,2 (29,3-40,8) n=56	35,1 (31,0-44,5) n=104	0,140	
ТМШП, см	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (0,9-1,2)	0,798	
КДО ЛШ, см ³	116 (100-128)	123 (99-144)	0,120	
КДО _i ЛШ, см ³ /м ²	55,0 (47,3-62,5)	57,3 (49,1-68,1)	0,065	
КСО ЛШ, см ³	48 (40-60)	54 (43-85)	0,047	
КСО _i ЛШ, см ³ /м ²	22,8 (18,6-29,9)	25,6 (20,3-40,0)	0,021	
ФВ ЛШ, %	56 (48-62)	53 (40-62)	0,032	
Градації ФВ ЛШ, %, n (%)	$\geq 50\%$	46 (73,0)	72 (63,2)	0,004
	40-49%	14 (22,2)	15 (13,1)	
	<40% ^{z*}	3 (4,8)	27 (23,7)	

Продовження таблиці 3.3

1		2	3	4
Ступінь ЛГ, n (%)	Немає ЛГ	14 (22,2)	14 (12,3)	0,220
	I	42 (66,7)	85 (74,5)	
	II	7 (11,1)	15 (13,2)	
Регургітація на АК, n (%)	Немає	59 (93,6)	99 (86,8)	0,333
	I ст.	3 (4,8)	13 (11,4)	
	II ст.	1 (1,6)	2 (1,8)	
Регургітація на МК, n (%)	Немає	11 (17,5)	19 (16,6)	0,301
	I ст.	45 (71,4)	72 (63,2)	
	II ст.	7 (11,1)	23 (20,2)	
Регургітація на ТК, n (%)	Немає**	20 (31,8)	20 (17,6)	0,096
	I ст.	36 (57,1)	78 (68,4)	
	II ст.	7 (11,1)	16 (14,0)	

Примітка 1. z – статистично значуща відмінність у z -тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки.

Примітка 2. * – 4,8 % (3/63) проти 23,7 % (27/114) пацієнтів з ФВ ЛШ <40% у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥ 90 днів, відповідно ($p_{\text{ТКФ}} = 0,001$).

Примітка 3. ** – 31,8 % (20/63) проти 17,6 % (20/114) пацієнтів без регургітації на ТК у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥ 90 днів, відповідно ($p_{\text{ТКФ}} = 0,039$).

За даними ТЕЕ (таблиця 3.4), серед пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≥ 90 днів фіксували нижчу ШВК ВЛП (36 (29-45) см/с проти 45 (35-55) см/с у групі <90 днів; $p < 0,001$), а також частіше виявляли випадки ШВК ВЛП ≤ 40 см/с.

Ці дані свідчили про погіршення структурно-функціонального стану ВЛП, що характеризує його механічне ремоделювання й асоціюється зі зменшенням шансів на відновлення СР [110, 157-159, 163-165]. Водночас, група пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≥ 90 днів характеризувалася частішою візуалізацією ФСК у ЛП, на відміну від групи менш тривалих епізодів: 68 (59,1 %) проти 12 (18,7 %), відповідно ($p_{\text{ТКФ}} < 0,001$) (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники ТЕЕ у групах у групах з різною тривалістю епізоду ФП

Показники		Епізод ФП <90 днів N=64	Епізод ФП ≥90 днів N=115	p
ШВК ВЛП, см/с		45 (35-55)	36 (29-45)	<0,001
ШВК ВЛП ≤40 см/с, n (%)		25 (39,1)	76 (66,1)	<0,001
ФСК, n (%)	Не візуалізується ^z	52 (81,3)	47 (40,9)	<0,001
	I-II ступеня ^z	7 (10,9)	45 (39,1)	
	III-IV ступеня ^z	5 (7,8)	23 (20,0)	

Примітка. ^z – Статистично значуща відмінність за частотою виявлення градації фактора у z-тесті (стовпчики)

При аналізі фонові фармакотерапії (таблиця 3.5) слід відзначити переважання застосування ПОАК в обох порівнюваних групах (84,4 % і 80,9 % пацієнтів у групах з тривалістю епізоду ФП <90 і ≥90 днів, відповідно; p=0,557).

Таблиця 3.5 – Фонова фармакотерапія пацієнтів у групах з різною тривалістю епізоду ФП

Показники	Епізод ФП <90 днів N=64	Епізод ФП ≥90 днів N=115	p
1	2	3	4
Бета-блокатори, n (%)	50 (78,1)	98 (85,2)	0,229
Блокатори РАС, n (%)	42 (65,6)	84 (73,0)	0,297
Діуретики в цілому, n (%)	30 (46,9)	69 (60,0)	0,117*
Тіазидові/тіазидоподібні діуретики, n (%)	12 (18,8)	11 (9,6)	0,102*
Петльові діуретики, n (%)	24 (37,5)	65 (56,5)	0,015
АМКР, n (%)	23 (35,9)	70 (60,9)	0,001
Блокатори кальцієвих каналів**, n (%)	11 (17,2)	16 (13,9)	0,557

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Статини, n (%)	29 (45,3)	68 (59,1)	0,075
Антиагреганти, n (%)	6 (9,4)	16 (13,9)	0,375
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	4 (6,3)	7 (6,1)	0,965
Інгібітори рецепторів P2Y12, n (%)	4 (6,3)	16 (13,9)	0,119
Подвійна антиагрегантна терапія, n (%)	2 (3,1)	7 (6,1)	0,385
Антикоагулянти, n (%)	ПОАК, n (%)	54 (84,4)	93 (80,9)
	АВК, n (%)	10 (15,6)	22 (19,1)
Антиаритміки класу ІС, n (%)	13 (20,3)	6 (5,2)	0,002
Антиаритміки класу ІІІ, n (%)	40 (62,5)	65 (56,5)	0,436
Ранолазин, n (%)	10 (15,6)	12 (10,4)	0,311
Сакубітрил***, n (%)	0 [#]	8 (7,0 ^{##})	0,052*
Дигоксин, n (%)	0 [#]	9 (7,8 ^{###})	0,022
Пероральні АГГП, n (%)	5 (7,8)	4 (3,5)	0,203

Примітка 1. * – рткф.

Примітка 2. ** – Дигідропіридині.

Примітка 3. *** – У комбінації з вальсартаном.

Примітка 4. # – 95 % ДІ [0-3,0 %].

Примітка 5. ## – 95 % ДІ [3,0-12,4 %].

Примітка 6. ### – 95 % ДІ [3,6-13,5 %].

Також відмічено частіше призначення петльових діуретиків, АМКР, сакубітрилу/вальсартану (на рівні тенденції) і дигоксину пацієнтам з тривалістю епізодів персистентної ФП ≥ 90 днів, що опосередковано характеризувало тяжчий перебіг СН, порівняно з особами з менш тривалими епізодами цієї аритмії.

Більш часте використання препаратів ІС класу у пацієнтів з тривалістю епізоду ФП < 90 днів (20,3 % проти 5,2 % у групі ≥ 90 днів; $p=0,002$) було обумовлено бажанням досягнути СР шляхом медикаментозної кардіоверсії [110]. Водночас, порівнювані групи значуще не відрізнялися за частотою фонового застосування антиаритмічних засобів ІІІ класу (таблиця 3.5).

Основними підставами для планування цього фрагменту дослідження стали як невизначеність підходів щодо верхньої межі тривалості персистентної ФП (коли саме слід зупинитися «боротися за ритм» і почати «боротися за частоту») [2], так і відмінності щодо ефективності хірургічного та медикаментозного лікування залежності від тривалості персистентної ФП [35, 41, 166]. Результати фрагменту дослідження є відображенням реальної практики відбору пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП для планової ЕКВ у спеціалізованому аритмологічному відділенні. Вони дозволяють припускати доцільність виділення додаткової межі тривалості епізоду ФП упродовж трьох місяців як «рубікону», після якого спостерігаються більш виражені зміни структурно-функціонального стану лівих відділів серця. Своєю чергою, це може вплинути на прогресування СН та, ймовірно, на можливість відновлення та збереження СР [6, 32, 34, 110, 157-159].

Висновки до розділу:

1. Отримані результати «зрізового» одноцентрового дослідження вказують на зіставність груп пацієнтів з епізодами ФП тривалістю <90 і ≥ 90 днів за цілою низкою клінічно-інструментальних і лабораторних показників, у тому числі вираженістю ниркової дисфункції.

2. Пацієнти з персистентною ФП і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів, на відміну від групи <90 днів, демонстрували тяжчий перебіг СН, а саме частіше виявлення випадків ФК IV за NYHA (12,2 % проти 1,6 %, відповідно; $p=0,012$).

3. При тривалості ФП більше 3 місяців, у порівнянні з менш тривалими її епізодами (<3 місяців), визначали гіршу систолічну функцію ЛШ, зі збільшенням частоти виявлення випадків ФВ ЛШ <40 %.

4. За тривалості епізоду ФП ≥ 90 днів спостерігали погіршення кінетики ВЛП, а нижчу ШВК ВЛП і частіше виявлення випадків ШВК ВЛП ≤ 40 см/с (за даними ТЕЕ). Водночас, група пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≥ 90 днів характеризувалася частішою візуалізацією ФСК у ЛП, на відміну від групи менш тривалих епізодів.

5. При аналізі фонової фармакотерапії встановлено, що у пацієнтів з персистентною ФП тривалістю ≥ 90 днів, порівняно з менш тривалими її епізодами (< 90 днів), частіше виникала потреба у застосуванні засобів лікування СН, зокрема АМКР (60,9 % проти 35,9 %, відповідно; $p=0,001$) і петльових діуретиків (56,5 % проти 37,5 %, відповідно; $p=0,015$).

Результати третього розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Укр. кардіол. журн. 2021;28(4):23-32. doi: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.4.2332>.

2. Skybchuk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OY. Clinical and instrumental characteristics of patients with persistent atrial fibrillation with planned electrical cardioversion, depending on the duration of paroxysm. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (для молодих вчених); 2022 Трав 30; Київ. Київ; 2022, с. 120-1. doi: [10.5281/zenodo.6844597](https://doi.org/10.5281/zenodo.6844597).

3. Skybchuk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The cardiovascular risk factors profile and structural heart disease in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. Atherosclerosis. 2022 Aug;355:e271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.772>.

4. Skybchuk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. Clinical and instrumental data of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. Укр. кардіол. журн. 2022;29(Дод 1):64.

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ ВІДНОВЛЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ТРИВАЛИМИ ЕПІЗОДАМИ ПЕРСИСТЕНТНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

4.1. Визначальні фактори ефективності планової електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь

Згідно з даними останніх контрольованих досліджень, доведені переваги має стратегія раннього відновлення та збереження СР у пацієнтів з ФП, у тому числі з використанням катетерних технологій [54, 66, 167]. Водночас, суперечливим залишається ведення пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП, які гірше піддаються медикаментозному та інтервенційному лікуванню.

З одного боку, більша тривалість епізоду ФП, переважно, відображає відносно меншу вираженість клінічних симптомів і гемодинамічних порушень, які б давали підстави для «раннього» відновлення ритму. Водночас, збільшення тривалості епізоду ФП асоціюється з поступовим зменшенням імовірності відновлення ритму, що обумовлено «самопідтриманням» аритмії, із запуском процесів «електричного ремоделювання» та погіршенням функціонального стану міокарда передсердь. Особливо відчутно знижуються шанси на досягнення ефекту антиаритмічних засобів; по суті, ЕКВ (переважно – на фоні насичення аміодароном) залишається за цих умов єдиною реальною опцією для відновлення СР [61]. Водночас, в узгоджених настановах зберігається невизначеність щодо часових рамок тривалості епізодів ФП, які можуть вплинути на рішення про відновлення СР [2].

У клінічній практиці планова кардіоверсія, переважно, здійснюється у пацієнтів із симптомними епізодами персистентної ФП тривалістю від одного до

кількох тижнів. Логічно припускати, що у випадку більшої (але чітко визначеної) тривалості епізодів аритмії має місце запізніле звернення пацієнтів за допомогою, або відтермінування рішення лікаря про відновлення ритму. Своєю чергою, це обумовлено менш вираженими початковими клінічними симптомами ФП, або їх зменшенням на фоні контролю ЧСС [111].

У контексті обговорюваної проблематики, як було зазначено вище, доцільним є виокремлення експертами провідних світових аритмологічних товариств фенотипу «ранньої персистентної ФП», критерієм якої є тривалість епізоду від 7 днів і до 3 місяців [35]. Разом з тим, підходи до ведення пацієнтів з більш тривалими епізодами ФП (від 3 до 12 місяців), а також перебіг хвороби після ЕКВ, можуть мати суттєві особливості порівняно з епізодами тривалістю менше трьох місяців [35, 41, 42, 166]. Існує очевидна потреба у визначенні клінічно-інструментальних предикторів відновлення СР у пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду більше 3 місяців (≥ 90 днів).

Метою нинішнього фрагменту дисертаційної роботи було дослідити визначальні фактори ефективності планової ЕКВ у пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів [111, 168, 169]. Реалізація цієї мети передбачала порівняння клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик 115 пацієнтів, вибірку яких було поділено на дві групи: 59 (51,3 %) і 56 (48,7 %) осіб з ефективною та неефективною ЕКВ, відповідно, – з подальшим визначенням предикторів відновлення СР. Процедуру ЕКВ вважали ефективною за умови збереження СР на момент виписування пацієнта зі стаціонару (у переважній більшості випадків – впродовж однієї доби).

Порівнювані групи пацієнтів з ФП і тривалістю її епізоду ФП ≥ 90 днів, з і без відновлення СР, не відрізнялись значуще за віком, статевою структурою, віком дебюту і тривалістю анамнезу ФП, антропометричними даними (ІМТ та розподілом його градацій) та супутньою патологією. Групи порівняння були зіставні за частотою виявлення АГ та розподілом її ступенів. Водночас, спостерігали тенденцію щодо частішого виявлення пацієнтів з ЦД у групі неефективної ЕКВ, на відміну від альтернативної групи (таблиця 4.1) [111, 168].

Таблиця 4.1 – Демографічні, антропометричні та клінічні характеристики пацієнтів у групах з і без відновлення СР після ЕКВ

Показники		СР відновлений N=59	СР не відновлений N=56	p
1		2	3	4
Вік, років		57 (53-65)	61 (51-67)	0,325
Чоловіки, n (%)		40 (67,8)	42 (75,0)	0,393
Вік дебюту ФП, років		53 (48-59)	56 (47-63)	0,100
Анамнез ФП, років		5 (3-7)	4 (4-5)	0,273
Тривалість епізоду ФП, днів		100 (90-150)	100 (97-118)	0,804
ІМТ, кг/м ²		30,5 (26,0-33,9)	30,8 (26,5-34,9)	0,556
Градації ІМТ, n (%)	Норма	10 (16,9)	8 (14,3)	0,846
	НМТ	14 (23,7)	16 (28,6)	
	Ожиріння I ступеня	23 (39,0)	18 (32,1)	
	Ожиріння II ступеня	9 (15,3)	9 (16,1)	
	Ожиріння III ступеня	3 (5,1)	5 (8,9)	
ППТ, м ²		2,03 (1,91-2,21)	2,10 (1,98-2,30)	0,183
АГ, n (%)		50 (84,7)	48 (85,7)	0,884
Ступінь АГ, n (%)	Немає АГ	9 (15,3)	8 (14,3)	0,480
	1	16 (27,0)	10 (17,8)	
	2	25 (42,4)	24 (42,9)	
	3	9 (15,3)	14 (25,0)	
Стабільна ІХС, n (%)		23 (39,0)	30 (53,6)	0,117
Перенесений ІМ, n (%)		5 (8,5)	7 (12,5)	0,480
Стабільна ІХС без перенесеного ІМ, n (%)		18 (30,5)	23 (41,1)	0,237
ПКВ в анамнезі, n (%)		3 (5,1)	12 (21,4)	0,009
ШВА в анамнезі, n (%)		1 (1,7)	3 (3,6)	0,528

Продовження таблиці 4.1

1		2	3	4
Стадія СН, n (%)	B	25 (42,4)	6 (10,7)	<0,001
	C	34 (57,6)	50 (89,3)	
ФК СН за NYHA, n (%)	II	37 (62,7)	34 (60,7)	0,667
	III	16 (27,1)	14 (25,0)	
	IV	6 (10,2)	8 (14,3)	
Клас за EHRA, n (%)	2b	37 (62,7)	34 (60,7)	0,791
	3	16 (27,1)	14 (25,0)	
	4	6 (10,2)	8 (14,3)	
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ - VASc, балів		2 (2-3)	3 (2-4)	0,071
ЦД, n (%)		5 (8,5)	12 (21,4)	0,066*
ХОЗЛ, n (%)		2 (3,4)	1 (1,8)	0,590

Примітка 1. * – р_{ТКФ}.

Примітка 2. ^z – Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки.

Групи порівняння не відрізнялись значуще за частотою виявлення ІХС (таблиця 4.1). Утім, за даними КВГ, серед пацієнтів з невідновленим СР частіше спостерігали ураження двох і більше субепікардіальних вінцевих артерій (10 з 35 випадків [29 %]), порівняно з пацієнтами, в яких вдалося відновити СР (1 з 23 випадків (4 %); р_{ТКФ} = 0,037). Частота випадків односудинного ураження вінцевого русла у групах порівняння значуще не відрізнялась. З огляду на вираженіше ураження вінцевого русла, у пацієнтів з невідновленим СР, порівняно з альтернативною групою, частіше здійснювалися ПКВ [111, 168, 169].

Відзначалася тенденція щодо більшого ризику виникнення тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc у групі пацієнтів без відновлення СР, порівняно з альтернативною групою (3 (2-4) бали проти 2 (2-3) балів, відповідно; p=0,071) (таблиця 4.1) [111].

СН стадії В частіше виявляли серед пацієнтів з відновленим СР, на відміну від осіб, де ЕКВ виявилась неефективною (42,4 % проти 10,7 %, відповідно; $p_{\text{ТКФ}} < 0,001$). Натомість, у пацієнтів з невідновленим СР частіше спостерігали СН стадії С (n=50 [89,3 %]), порівняно з альтернативною групою (n=34 (57,6 %); $p_{\text{ТКФ}} < 0,001$) (таблиця 4.1). Водночас, пацієнти обох груп значуще не відрізнялися за показником функціонального класу СН за NYHA, який може швидко змінюватися в динаміці і, відтак, є гірше відтворюваним [111, 160, 168, 169].

Групи порівняння були зіставні за більшістю досліджуваних лабораторних показників. Водночас, рівень калію сироватки крові у групі невідновленого СР був дещо нижчим за такий в альтернативній групі (таблиця 4.2) [111].

Таблиця 4.2 – Лабораторні показники у групах пацієнтів з і без відновлення СР після ЕКВ

Показники	СР відновлений N=59	СР не відновлений N=56	p
Гемоглобін, г/л	149 (140-157)	149 (139-161)	0,936
Глікемія натще, ммоль/л	5,9 (5,5-6,9)	5,8 (5,2-6,2)	0,235
ЗХС, ммоль/л	4,9 (3,8-5,9)	4,7 (4,0-5,5)	0,477
Калій сироватки крові, ммоль/л	4,6 (4,3-4,8) n=54	4,4 (4,1-4,7)	0,033
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	93 (90-107)	96 (83-110)	0,971
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	69,9 (58,6-78,9)	69,4 (59,2-80,7)	0,707
Градації рШКФ, мл/хв/1,73 м ² , n (%)	≥90	4 (6,8)	0,997
	60-89	38 (64,4)	
	<60	17 (28,8)	

В обох порівнюваних групах фіксували випадки зниження розрахованої рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² у близько 30 % пацієнтів (таблиця 4.2) [111]. Зниження рШКФ, що відповідало III стадії хронічної хвороби нирок [121], могло бути наслідком тривалого нападу ФП та прогресування СН, а також свідчило про необхідність корекції дози ПОАК [33].

За даними ТТЕ, група пацієнтів, в яких не вдалося відновити СР, характеризувалася більшими розмірами ЛШ (за КДО_i ЛШ – значуще, КСО_i ЛШ – на рівні тенденції) і ЛП (за ОЛП і ОПП – на рівні тенденції) (таблиця 4.3) [111, 168, 169]. З одного боку, дилатація лівих камер серця зменшує шанси на відновлення СР, з іншого – може відображати прогресування «тахікардіоміопатії шлуночків» і «передсердної кардіоміопатії» на фоні тривалого епізоду ФП [54, 156, 160-162].

Таблиця 4.3 – Показники ТТЕ у групах пацієнтів з і без відновлення СР після ЕКВ

Показники	СР відновлений N=58	СР не відновлений N=56	P
1	2	3	4
ОЛП, см ³	98 (86-111) n=53	102 (84-142)	0,063
ОЛП _i , см ³ /м ²	48,5 (40,2-53,8) n=53	49,0 (41,9-62,9)	0,116
ОПП, см ³	70 (61-86) n=48	79 (62-105)	0,093
ОПП _i , см ³ /м ²	34,2 (31,0-41,4) n=48	35,1 (29,6-51,3)	0,196
КДО ЛШ, см ³	115 (97-131)	131 (107-175)	0,014
КДО _i ЛШ, см ³ /м ²	56,7 (48,7-60,4)	61,0 (52,9-79,4)	0,039
КСО ЛШ, см ³	51 (41-66)	60 (45-102)	0,067

Продовження таблиці 4.3

1		2	3	4
КСО _i ЛШ, см ³ /м ²		23,7 (19,5-30,8)	26,9 (21,5-47,3)	0,087
ФВ ЛШ, %		56 (45-63)	52 (38-61)	0,221
Градації ФВ ЛШ, %, n (%)	≥50%	39 (67,2)	33 (58,9)	0,649
	40-49%	7 (12,1)	8 (14,3)	
	<40%	12 (20,7)	15 (26,8)	
Ступінь ЛГ, n (%)	Немає ЛГ ^z	13 (22,4)	1 (1,8)	0,004
	I ^z	38 (65,5)	47 (83,9)	
	II	7 (12,1)	8 (14,3)	
Регургітація на МК, n (%)	Немає	13 (22,4)	6 (10,7)	0,094
	I ступеня	37 (63,8)	35 (62,5)	
	II ступеня	8 (13,8)	15 (25,8)	
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	9 (15,5)	12 (21,4)	0,404
	I ступеня	43 (74,1)	35 (62,5)	
	II ступеня	6 (10,4)	9 (16,1)	

Примітка. ^z – Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки.

Ехокардіографічні ознаки ЛГ реєстрували майже в усіх пацієнтів з неефективною ЕКВ (98,2 %), на відміну від альтеративної групи, де її частота виявлення була нижчою (77,6 % [$p_{\text{ТКФ}} < 0,001$]) (таблиця 4.3). Ця відмінність була зумовлена саме випадками ЛГ I ступеня, яку виявили у переважній більшості осіб з невідновленим СР (83,9 % проти 65,5 % у групі з ефективною ЕКВ; $p_{\text{ТКФ}} = 0,032$). Частота виявлення ЛГ II ступеня у порівнюваних групах значуще не відрізнялася (таблиця 4.3) [111, 168, 169].

У порівнюваних групах не було виявлено значущих відмінностей щодо частоти виявлення і ступенів тяжкості регургітації на МК (таблиця 4.3). Зокрема, група пацієнтів з неефективною ЕКВ, порівняно з альтеративною групою, характеризувалась частішим виявленням як мітральної регургітації у цілому (89,3 % проти 77,6 %, відповідно), так і її II ступеня (25,8 % проти 13,8 %,

відповідно), проте, ці відмінності не досягнули заданого рівня статистичної значущості ($p_{\text{ТКФ}}=0,131$ і $p_{\text{ТКФ}}=0,104$, відповідно) [111]. Але потрібно зважати на те, що в нашому дослідженні виражена мітральна регургітація, як одна з ознак, що визначає клапанний генез ФП [2], була критерієм невключення пацієнтів.

Згідно з даним ТЕЕ, порівнювані групи не відрізнялись значуще за ШВК ВЛП (таблиця 4.4). Однак, варто зауважити, що зниження ШВК ВЛП ≤ 40 см/с зафіксували у більше ніж 60 % пацієнтів обох досліджуваних груп, що асоціюється з підвищеним ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень при ФП [111, 168, 168, 170].

Таблиця 4.4 – Показники ТЕЕ у групах з і без відновлення СР після ЕКВ

Показники		СР відновлений N=59	СР не відновлений N=56	p
ШВК ВЛП, см/с		37 (29-48)	35 (28-45)	0,398
ШВК ВЛП ≤ 40 см/с, n (%)		37 (62,7)	38 (67,9)	0,563
ФСК, n (%)	Не візуалізується ^z	44 (74,6)	2 (3,6)	<0,001
	I-II ступеня ^z	6 (10,2)	40 (71,4)	
	III-IV ступеня	9 (15,2)	14 (25,0)	

Примітка. ^z – Статистично значуща відмінність за частотою виявлення градації фактора у z-тесті (стовпчики)

Окрім того, ФСК, за даними ТЕЕ, візуалізувався у переважної більшості пацієнтів, в яких СР відновити не вдалося (94,6 %). Водночас, ФСК не реєструвався лише у 2 (3,6 %) пацієнтів з неефективною ЕКВ, і у 44 (74,6 %) осіб з відновленим СР ($p_{\text{ТКФ}} < 0,001$) (таблиця 4.4) [111, 168, 168, 170].

Як відомо, ФСК є важливим маркером функціонального стану ВЛП, що традиційно розглядається як предиктор тромбоемболічних ускладнень при ФП [140, 171-173]. Очевидно, поява цього ехокардіографічного феномену може також свідчити про погіршення структурно-функціонального стану ВЛП і відобразити не лише механічне, а й «електричне» ремоделювання ЛП [163-165].

При аналізі фонові фармакотерапії (таблиця 4.5) виявили статистично значущі відмінності щодо частішого застосування медикаментозних засобів, призначених з метою лікування СН (зокрема, β -адреноблокаторів, АМКР, сакубітрил/вальсартану, дигоксину), в групі пацієнтів без відновлення СР, порівняно з альтернативною групою (таблиця 4.5). Очевидно, цей результат відображає більшу вираженість СН у групі пацієнтів без відновлення СР [111].

Таблиця 4.5 – Фонова фармакотерапія пацієнтів у групах з і без відновлення СР після ЕКВ

Показники		СР відновлений N=59	СР не відновлений N=56	p
β-Адреноблокатори, n (%)		43 (72,9)	54 (96,4)	0,001
Блокатори РАС, n (%)		39 (66,1)	44 (78,6)	0,136
Діуретики в цілому, n (%)		33 (55,9)	36 (64,3)	0,361
Тіазидові/тіазидоподібні діуретики, n (%)		10 (16,9)	1 (1,8)	0,006
Петльові діуретики, n (%)		30 (50,8)	35 (62,5)	0,208
АМКР, n (%)		27 (45,8)	42 (75,0)	0,001
БКК, n (%)		14 (23,7)	1 (1,8)	<0,001
Статини, n (%)		32 (54,2)	35 (62,5)	0,369
Антиагреганти, n (%)		3 (5,1)	13 (23,2)	0,005
Антикоагулянти, n (%)	АВК	13 (22,0)	9 (16,1)	0,416
	ПОАК	46 (78,0)	47 (83,9)	
Ранолазин, n (%)		9 (15,3)	4 (7,1)	0,170
Сакубітрил/вальсартан, n (%)		1 (1,7)	7 (12,5)	0,023
Дигоксин, n (%)		1 (1,7)	8 (14,3)	0,012
Пероральні АГПІ, n (%)		3 (5,1)	1 (1,8)	0,335

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення зв'язків факторних ознак з ймовірністю відновлення СР. З цією метою проаналізували показники, які статистично значуще (або на рівні тенденції) відрізнялись у групах порівняння. Показники фонові фармакотерапії не аналізували в рамках уні- та мультіваріантного аналізу, оскільки вони опосередковано характеризують лікування фонових хвороб і, зокрема, тяжчий перебіг СН у групі невідновленого СР.

Згідно з результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу, відсутність даних, які би свідчили на користь проведення ПКВ, СН стадії В (порівняно з її тяжчим перебігом), менш виражена дилатація ЛШ (за КДО_i ЛШ), а також відсутність ЛГ (ТТЕ) та ФСК (ТЕЕ), – асоціювались з підвищенням ймовірності відновлення СР після ЕКВ у пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП (таблиця 1 додатку Г).

За даними мультіваріантного покрокового логістичного регресійного аналізу, відсутність ФСК (ТЕЕ), серед інших включених факторів, виявилася єдиним незалежним предиктором відновлення СР у таких пацієнтів (таблиця 4.6) [111, 168, 169].

У діючих настановах епізоди ФП тривалістю від 3 до 12 місяців позначають як персистентну форму ФП, що визначає підстави для спроби відновлення СР [2]. Водночас, перебіг аритмії у вказаній категорії пацієнтів характеризується помірно вираженою клінічною симптоматикою, що, своєю чергою, нерідко породжує сумніви щодо доцільності кардіоверсії [2, 6]. Крім того, збільшення тривалості епізодів асоціюється з поступовим зменшенням імовірності досягнення успіху медикаментозної та електричної кардіоверсії. У клінічній практиці лєвова частка пацієнтів з персистентною ФП, які госпіталізуються для планового відновлення СР, припадає на таких з тривалістю епізодів ФП до одного, інколи – до трьох місяців. Саме цим визначалася ідея нинішнього фрагменту дисертаційного дослідження – встановити фактори, які впливають на ймовірність відновлення та раннього утримання СР у пацієнтів з більш тривалими (від 3 до 12 місяців) епізодами ФП [111, 168, 169].

Таблиця 4.6 – Мультиваріантний логістичний аналіз факторів, пов'язаних з ймовірністю відновлення СР після ЕКВ

Параметри	β	СП	W	df	P	ВШ (95 % ДІ)
Вибірка 115 пацієнтів з персистентною ФП**						
ФСК (ТЕЕ)*	2,186	0,390	31,442	1	<0,001	8,899 (4,145-19,107)
Вибірка 109 пацієнтів з персистентною ФП***						
ФСК (ТЕЕ)*	2,210	0,394	31,485	1	<0,001	9,115 (4,212-19,723)

Примітка 1. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 2. * – Категорія «не візуалізується» (проти «референтної» категорії: «не візуалізується»).

Примітка 3. ** – ЕКВ ефективна/неефективна: 59/56. Прогнозна ефективність однофакторної моделі (за даними всіх 115 пацієнтів; «наслідок» – «відновлення СР»): ППК 0,855 (95 % ДІ 0,777-0,914); чутливість – 74,6 % (61,6-85,0 %); специфічність – 96,4 % (95 % ДІ 87,7-99,6 %); точність – 85,2 % (95 % ДІ 77,4-91,2 %); прогностичність позитивного результату – 95,7 % (95 % ДІ 84,8-98,9 %); прогностичність негативного результату – 78,3 % (95 % ДІ 69,9-84,8 %)

Примітка 4. *** – Результат є стійким при проведенні мультиваріантного аналізу доступних даних у 109 пацієнтів (ЕКВ ефективна/неефективна: 53/56). Прогнозна ефективність однофакторної моделі (за даними 109 пацієнтів; «наслідок» – «відновлення СР»): ППК 0,860 (95 % ДІ 0,780-0,919); чутливість – 75,5 % (61,7-86,3 %); специфічність – 96,4 % (95 % ДІ 87,7-99,6 %); точність – 86,2 % (95 % ДІ 78,3-92,1 %); прогностичність позитивного результату – 95,2 % (95 % ДІ 83,6-98,8 %); прогностичність негативного результату – 80,6 % (95 % ДІ 72,1-87,0 %).

Окремо наголосимо, що отримані результати відображають реальну практику відбору пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП для планової ЕКВ у спеціалізованому аритмологічному відділенні. Оскільки тривалість епізоду ФП не перевищувала одного року, було обрано стратегію контролю ритму, яка забезпечує зменшення ймовірності виникнення серцево-судинних ускладнень [66], особливо у пацієнтів з «ранньою» (до 12 місяців) ФП, причому незалежно від наявності клінічних симптомів [174]. Крім того, для збільшення шансів на відновлення СР перед кардіоверсією здійснювалося насичення аміодароном. У підсумку, досягнути відновлення СР вдалося у дещо більше ніж половини включених пацієнтів (n=59 [51,3 %]). Натомість,

відсутність успіху електроімпульсної терапії у 56 (48,7 %) пацієнтів (незважаючи на насичення аміодароном) можна пояснити надто пізнім зверненням за медичною допомогою, переважно – через відсутність симптомів на початку епізоду аритмії. Підставою для звернення цієї категорії пацієнтів могло бути формування «тахікардіоміопатії» і передсердної кардіоміопатії з появою симптомів, переважно обумовлених СН, а не аритмії [54, 156]. Більше того, в частини пацієнтів тривалість епізоду могла бути заниженою саме через відсутність симптомів у момент виникнення аритмії. Отримані дані непрямо свідчать на користь більш раннього виявлення ФП, особливо серед малосимптомних пацієнтів.

Найцікавіший і, певною мірою, несподіваний результат нашого дослідження полягає у визначенні відсутності ФСК у передсердях як незалежного предиктора відновлення СР. Ці дані можна пояснити тісною асоціацією стазу крові у передсердях з їх механічним та електричним ремоделюванням [175]. Напевно, поява ФСК є безпосереднім наслідком передсердної кардіоміопатії, про що свідчить збільшення розмірів ЛП порівняно з групою пацієнтів, у яких було досягнуто відновлення СР [111].

Висновки до розділу:

1. У пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів, в яких не було досягнуто відновлення СР після планової ЕКВ, частіше визначали тяжчий перебіг СН, потребу у проведенні ПКВ, наявність ЛГ (ТТЕ) і ФСК (ТЕЕ), а також виявляли вираженішу дилатацію ЛШ.

2. Відсутність ФСК, серед інших асоційованих факторів, виявилася єдиним незалежним предиктором відновлення СР серед включених пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП.

Результати розділу 4.1 дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;36(1-2): 47-57. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.1-2.4757>.
2. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The effectiveness of sinus rhythm restoration in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation: The association with cardiovascular risk factors and structural heart disease. *Atherosclerosis*. 2023 Aug;379 (Suppl 1):S147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.502>.
3. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічні і ехокардіографічні предиктори відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Укр. кардіол. журн. 2023;30(Дод 1):69.

4.2. Феномен спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді: зв'язок з клінічними та ехокардіографічними характеристиками пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь

Прогностична значущість ФП визначається, переважною мірою, суттєвим збільшенням ризику великих несприятливих кардіальних і цереброваскулярних подій, включаючи тромбоемболічні ускладнення [152]. Прогресування ФП тісно пов'язане з процесом ремоделювання міокарда, розгортання якого асоціюється зі зниженням шансів на відновлення і підтримання СР. Кардіоміопатія, що виникає в осіб з тривалими епізодами ФП, включає зміни структурно-функціонального стану ЛП, які запропоновано позначати як «передсердну кардіоміопатію» [54, 176].

Протокол ЕКВ у пацієнтів з персистентною ФП включає проведення ТЕЕ [2]. При цьому ФСК у ЛП (відомий також як (ехогенний) «дим») є частою ТЕЕ-знахідкою у пацієнтів з ФП неклапанного генезу [177, 178]. Як було зазначено вище, інтенсивність ФСК класифікується за чотирьома ступенями (I-IV) [133], при цьому III і IV ступені нерідко об'єднують у патерні «щільного» ФСК [179].

Спонтанне (ехо)контрастування – це феномен, який є дотичним до двох важливих аспектів ведення пацієнтів з персистентною ФП. По-перше, ФСК може позиціонуватися як патофізіологічний наслідок ремоделювання ЛП (включаючи ВЛК), фіброзу, дилатації і погіршення гемодинамічного стану ЛП/ВЛП, – виступаючи, таким чином, як можливий фактор ризику рецидиву ФП після відновлення СР і, відповідно, – її прогресування [176-178, 180]. Водночас, ФСК є результатом взаємодії множинних гематологічних і гемореологічних факторів, що, у поєднанні з порушеннями кровотоку та пошкодженням ендотелію, сприяє формуванню протромбогенного середовища у передсердях, особливо у ЛП/ВЛП [181, 182].

Отже, ФСК привернув увагу, першочергово, як стан, асоційований з ризиком тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП неклапанного генезу [181, 182]. При цьому значущість ФСК не лише як маркера тромбоемболічного

ризик, а й потенційного предиктора клінічного перебігу аритмії, може бути суттєвішою у пацієнтів з тривалими епізодами (≥ 90 днів) персистентної ФП, зважаючи на вираженіші прояви у них передсердної кардіоміопатії і, відповідно, – зниження шансів щодо ефективного контролю СР.

Метою нинішнього фрагменту дисертаційного дослідження було встановити клінічні та інструментальні фактори, асоційовані з ФСК (наявністю ФСК, у цілому, а також з «щільним» ФСК), серед пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю її епізоду ≥ 90 днів [112, 168, 183]. Для реалізації цієї мети сформовано вибірку зі 115 пацієнтів, дані яких було проаналізовано у трьох порівнюваних групах: без ФСК (N=46 (40,0 %)); ФСК I-II ступенів (ФСК_{I-II}) (N=46 [40,0 %]); та ФСК III-IV ступенів (ФСК_{III-IV} [«щільний» ФСК]) (N=23 [20,0 %]).

Досліджувані групи пацієнтів були зіставні за рядом початкових клінічних показників, включаючи вік, стать і частоту виявлення АГ (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7 – Початкові клінічні характеристики пацієнтів без і з ФСК різної інтенсивності

Показники	Без ФСК N=46	ФСК _{I-II} N=46	ФСК _{III-IV} N=23	p
1	2	3	4	5
Вік, років	56 (52-64)	63 (54-69)	59 (51-65)	0,114
Чоловіки, n (%)	32 (69,6)	33 (71,7)	17 (73,9)	0,928
Вік дебюту ФП, років	51 (48-57)	59 (50-63)	55 (46-61)	$p_{1-2} = 0,040$
Анамнез ФП, років	5 (2-7)	4 (4-5)	5 (4-6)	0,662
ІМТ, кг/м ²	30,2 (25,7-33,0)	30,6 (26,0-34,3)	33,8 (30,5-36,7)	$p_{1-3} = 0,018$
ППТ, м ²	2,02 (1,91-2,29)	2,09 (1,97-2,22)	2,13 (2,03-2,35)	0,229
АГ, n (%)	39 (84,8)	40 (87,0)	4 (82,6)	0,886

Продовження таблиці 4.7

1		2	3	4	5
ІХС, n (%)		14 (30,4)	27 (58,7)	12 (21,7)	$p_{1-2} = 0,039$
ІМ в анамнезі, n (%)		2 (4,3)	5 (10,9)	5 (21,7)	0,083*
ІХС без ІМ в анамнезі, n (%)		12 (26,1)	22 (47,8)	7 (30,4)	0,079
ПКВ в анамнезі**, n (%)		2 (4,3)	11 (23,9)	2 (8,7)	$p_{1-2} = 0,042$
ПКВ в анамнезі***, n (%)		1 (2,2)	7 (15,2)	1 (4,3)	0,052
ШВА в анамнезі, n (%)		1 (2,2)	2 (4,3)	0	0,549
Стадія СН, n (%)	В	22 (47,8)	6 (13,0)	3 (13,0)	$p_{1-2} = 0,002$
	С	24 (52,2)	40 (87,0)	20 (87,0)	$p_{1-3} = 0,022$
ФК СН за НУНА, n (%)	II	31 (67,4)	31 (67,4)	9 (39,0)	0,162
	III	11 (23,9)	10 (21,7)	9 (39,0)	
	IV	4 (8,7)	5 (10,9)	5 (22,0)	
Клас за ЕHRA, n (%)	2b	31 (67,4)	31 (67,4)	9 (39,0)	0,162
	3	11 (23,9)	10 (21,7)	9 (39,0)	
	4	4 (8,7)	5 (10,9)	5 (22,0)	
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ - VASc, балів		2 (2-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,068 ^{###}
ЦД, n (%)		3 (6,5)	6 (13,0)	8 (34,8)	$p_{1-3} = 0,037$

Примітка 1. p_{1-2} – Статистична значущість різниці між групами без ФСК і ФСК_{I-II}.

Примітка 2. p_{1-3} – Статистична значущість різниці між групами без ФСК і ФСК_{III-IV}.

Примітка 3. * – $p_{\text{тренд}}=0,028$.

Примітка 4. ** – У цілому.

Примітка 5. *** – За винятком пацієнтів, які перенесли у минулому ІМ.

Примітка 6. # – $p_{1-2}=0,090$.

Примітка 7. ### – Ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc в об'єднаній групі ФСК (у цілому): 3 (2-4) бали (проти 2 (2-3) балів у групі без ФСК; $p=0,026$).

Водночас, група ФСК_{III-IV}, порівняно з групою без ФСК, характеризувалася більшим ІМТ та частішим виявленням ЦД. Окрім того, випадки перенесеного в анамнезі ІМ траплялися частіше (на рівні тенденції) серед пацієнтів з «щільним» ФСК, у порівнянні з групою без ФСК: 5/23 (21,7 %) проти 7/92 (7,6 %),

відповідно ($p_{\text{ТКФ}}=0,062$). Такі показники, як вік дебюту ФП, частота виявлення ІХС та випадків ПКВ в анамнезі, – були вищими у групі ФСК_{I-II}, порівняно з пацієнтами без ФСК (статистично значуще) та ФСК_{III-IV} (кількісно, проте незначуще). Бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc був вищим у пацієнтів з наявністю ФСК (у цілому), на відміну від осіб без ФСК за даними ТЕЕ. Нарешті, пацієнти з СН стадії С траплялися частіше як у групі ФСК_{I-II}, так і ФСК_{III-IV}, у порівнянні з пацієнтами, де спонтанне (ехо)контрастування виявлено не було (таблиця 4.7).

Групи порівняння не відрізнялися значуще за тривалістю анамнезу ФП, розподілом ФК СН за NYHA та ступенів вираження симптомів, пов'язаних із ФП, за класифікацією EHRA (таблиця 4.7), а також досліджуваними лабораторними показниками (таблиця 4.8) [112].

Таблиця 4.8 – Лабораторні показники у групах без і з ФСК різної інтенсивності

Показники		Без ФСК N=46	ФСК _{I-II} N=46	ФСК _{III-IV} N=23	p
Гемоглобін, г/л		151 (144-158)	147 (135-156)	155 (138-165)	0,207
Глікемія натще, ммоль/л		6,0 (5,6-6,8)	5,8 (5,2-6,1)	5,8 (5,1-7,1)	0,304
ЗХС, ммоль/л		4,9 (4,1-5,8)	4,7 (3,9-5,8)	4,7 (3,6-5,7)	0,843
Калій сироватки крові, ммоль/л		4,6 (4,2-4,8) n=43	4,4 (4,3-4,6) n=45	4,5 (4,1-4,9) n=22	0,270
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л		96 (90-109)	94 (83-107)	95 (90-109)	0,623
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²		69,4 (60,0-78,8)	69,8 (59,3-80,7)	70,5 (56,3-82,0)	0,915
Градації рШКФ, мл/хв/1,73 м ² , n (%)	≥90	4 (8,7)	3 (6,5)	1 (4,4)	0,741
	60-89	31 (67,4)	30 (65,2)	13 (56,5)	
	<60	11 (23,9)	13 (28,3)	9 (39,1)	

Групі пацієнтів з ФСК_{III-IV}, порівняно з такими без ФСК, були притаманні більші значення ОЛП та ОЛП_i, КСО ЛШ, а також гірша систолічна функція ЛШ (таблиця 4.9). Поряд з цим, групи ФСК_{I-II} і ФСК_{III-IV} були цілковито представлені пацієнтами з ЛГ. Частота виявлення регургітації на МК була більшою серед пацієнтів з ФСК (у цілому), у порівнянні з особами без ФСК (таблиця 4.9) [112].

Таблиця 4.9 – Показники ТТЕ у групах без і з ФСК різної інтенсивності

Показники	Без ФСК N=45	ФСК _{I-II} N=46	ФСК _{III-IV} N=23	p
1	2	3	4	5
ОЛП, см ³	97 (80-114) n=41	99 (82-121)	112 (100-148) n=22	p ₁₋₃ =0,013 p ₂₋₃ =0,045
ОЛП _i , см ³ /м ²	45,7 (38,5-54,9) n=41	48,8 (40,8-56,4)	52,3 (48,2-63,7) n=22	p ₁₋₃ =0,033
ОПП, см ³	75 (60-86) n=36	69 (60-100)	86 (65-106) n=22	0,156
ОПП _i , см ³ /м ²	35,0 (30,6-41,2) n=36	34,8 (29,0-47,2)	37,1 (32,1-52,9) n=22	0,472
КДО ЛШ, см ³	115 (97-131)	125 (99-151)	141 (106-195)	0,082
КДО _i ЛШ, см ³ /м ²	56,9 (48,8-60,4)	57,8 (51,3-65,7)	66,5 (48,7-85,3)	0,273
КСО ЛШ, см ³	49 (40-65)	54 (43-77)	74 (48-127)	p ₁₋₃ =0,029
КСО _i ЛШ, см ³ /м ²	23,3 (19,5-32,8)	26,1 (20,3-35,3)	35,4 (23,0-56,0)	0,053
ФВ ЛШ, %	59 (40-63)	54 (48-61)	46 (35-53)	p ₁₋₃ =0,025 p ₂₋₃ =0,022

Продовження таблиці 4.9

1		2	3	4	5
Градації ФВ ЛШ, %, n (%)	≥50%*	31 (68,9)	32 (69,6)	9 (39,1)	0,062
	40-49%	4 (8,9)	7 (15,2)	4 (17,4)	
	<40%	10 (22,2)	7 (15,2)	10 (43,5)	
ЛГ**, n (%)		31 (68,9)	46 (100)	23 (100)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,003
Регургітація на МК, n (%)		32 (71,1)	42 (91,3)	21 (91,3)	p ₁₋₂ =0,078***
Регургітація на ТК, n (%)		36 (80,0)	36 (78,3)	21 (91,3)	0,395

Примітка 1. p₁₋₂ – Статистична значущість різниці між групами без ФСК і ФСК_{I-II}.

Примітка 2. p₁₋₃ – Статистична значущість різниці між групами без ФСК і ФСК_{III-IV}.

Примітка 3. p₂₋₃ – Статистична значущість різниці між групами ФСК_{I-II} і ФСК_{III-IV}.

Примітка 4. * – Частота виявлення випадків ФВ ЛШ ≥50 % (проти ФВ ЛШ <50 %):
p_{тренд} = 0,035.

Примітка 5. ** – Частота виявлення ЛГ в об'єднаній групі ФСК (у цілому): 31/45 (68,9 %) (проти 69/69 (100 %) у групі без ФСК; p_{ТКФ}<0,001). Частота виявлення ЛГ у групі ФСК_{III-IV}: 23/23 (100 %) (проти 77/91 (84,6 %) у групі без ФСК; p_{ТКФ}=0,069).

Примітка 6. *** – Частота виявлення регургітації на МК в об'єднаній групі ФСК (у цілому): 63/69 (91,3 %) (проти 32/45 (71,1 %) у групі без ФСК; p_{ТКФ}=0,009)

За даними ТЕЕ, збільшення інтенсивності ФСК асоціювалося з погіршенням кінетики ВЛП (таблиця 4.10) [112].

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих факторів, асоційованих з ФСК, у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП. Для цього досліджувану вибірку пацієнтів було поділено у дихотомічний спосіб на групи з візуалізацією ФСК (n=79 [68,7 %]) і без спонтанного (ехо)контрастування у ЛП (n=46 [31,3 %]) [112, 183].

Таблиця 4.10 – Показники ТЕЕ у групах без і з ФСК різної інтенсивності

Показники	Без ФСК N=46	ФСК _{I-II} N=46	ФСК _{III-IV} N=23	p
ШВК ВЛП, см/с	41 (35-54)	36 (32-45)	27 (19-29)	p ₁₋₂ =0,096 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
ШВК ВЛП ≤40 см/с, n (%)	23 (50,0)	30 (65,2)	22 (95,7)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,018

Примітка 1. p₁₋₂ – Статистична значущість різниці між групами без ФСК і ФСК_{I-II}.

Примітка 2. p₁₋₃ – Статистична значущість різниці між групами без ФСК і ФСК_{III-IV}.

Примітка 3. p₂₋₃ – Статистична значущість різниці між групами ФСК_{I-II} і ФСК_{III-IV}.

Результати уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу факторів, асоційованих з ФСК, наведені у таблиці 2 додатку Г і таблиці 4.11.

За даними уніваріантного регресійного аналізу, статистично значущими виявилися β -коефіцієнти таких показників: наявність СН стадії С та регургітації на МК, а також ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc і ШВК ВЛП (таблиця 2 додатку Г).

Зважаючи на те, що група пацієнтів з ФСК була цілковито представлена пацієнтами з ЛГ (таблиця 4.9), цей показник, разом з іншими факторами, наведеними у таблиці 2 додатку Г, був включений до подальшого мультиваріантного аналізу (таблиця 4.11).

Згідно з результатами мультиваріантного аналізу (таблиця 4.11; дані наведені без і зі стандартизацією за наявністю ЛГ), наявність СН стадії С і ЛГ (за даними ТТЕ), а також нижча ШВК ВЛП (за даними ТЕЕ), – виявилися факторами, тісно асоційованими з ФСК у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП (ППК 3-факторної моделі: 0,829; 95 % ДІ 0,748-0,893) [112, 183].

Таблиця 4.11. – Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз факторів, асоційованих з ФСК (у цілому)*

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
Без стандартизації**						
СН (стадія С)***	0,840	0,245	11,726	1	<0,001	2,317 (1,432-3,749)
ШВК ВЛП#	-0,062	0,018	11,307	1	<0,001	0,940 (0,907-0,975)
Зі стандартизацією**/##						
СН (стадія С)***	0,737	0,267	7,643	1	0,006	2,090 (1,239-3,525)
ШВК ВЛП#	-0,061	0,020	9,089	1	0,003	0,941 (0,905-0,979)

Примітка 1. * – ФСК є/немає: 46/69.

Примітка 2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 3. ** – За наявності ЛГ (проти відсутності ЛГ («референтна» категорія); пропущене значення (N=1) заміщене як «наявна ЛГ», зважаючи на переважання пацієнтів з ЛГ у загальній вибірці осіб з доступними даними (N/n=100/114 [87,7 %]).

Примітка 4. *** – Проти СН стадії В («референтна» категорія).

Примітка 5. # – На кожне збільшення на 1 см/с.

Примітка 6. ## – Прогнозна ефективність 3-факторної моделі (ТВ >0,5609): ППК 0,829 (95 % ДІ 0,748-0,893); чутливість – 84,1 % (73,3-91,8 %); специфічність – 71,7 % (95 % ДІ 56,5-84,0 %); точність – 79,1 % (95 % ДІ 70,6-86,2 %); прогностичність позитивного результату – 81,7 % (95 % ДІ 73,6-87,7 %); прогностичність негативного результату – 75,0 % (95 % ДІ 62,9-84,2 %).

Для визначення найбільш значущих факторів, асоційованих з ФСК_{III-IV} («щільним» патерном), досліджувану вибірку пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП було поділено у дихотомічний спосіб на групи з візуалізацією ФСК_{III-IV} (n=23 [20,0 %]) і без «щільного» спонтанного (ехо)контрастування у ЛП (n=92 [80,0 %]) [112, 168, 183].

Результати уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу факторів, асоційованих з ФСК, наведені у таблиці 3 додатку Г і таблиці 4.12. За даними уніваріантного регресійного аналізу, статистично значущими виявилися

β -коефіцієнти таких показників: ІМТ, наявність ЦД, ОЛП_i, КДО і ФВ ЛШ, а також ШВК ВЛП (таблиця 3 додатку Г). Згідно з результатами мультиваріантного аналізу (таблиця 4.12), наявність ЦД, а також нижча ШВК ВЛП (за даними ТЕЕ), – виявилися факторами, тісно асоційованими з ФСК_{III-IV} у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП (ППК 2-факторної моделі: 0,887 [95 % ДІ 0,815-0,939]) [112, 168, 183].

Таблиця 4.12 – Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз факторів, асоційованих з «щільним» ФСК*/#

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
ЦД**	0,850	0,373	5,179	1	0,023	2,339 (1,125-4,861)
ШВК ВЛП***	-0,186	0,045	17,235	1	<0,001	0,830 (0,761-0,907)

Примітка 1. * – ФСК_{III-IV}/ФСК_{I-II}: 23/92.

Примітка 2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 3. ** – Проти відсутності ЦД («референтна» категорія).

Примітка 4. *** – На кожне збільшення на 1 см/с.

Примітка 5. # – Прогнозна ефективність 2-факторної моделі («поріг» >0,1863): ППК 0,887 (95 % ДІ 0,815-0,939); чутливість – 87,0 % (66,4-97,2 %); специфічність – 83,7 % (95 % ДІ 74,5-90,6 %); точність – 84,4 % (95 % ДІ 76,4-90,5 %); прогностичність позитивного результату – 57,1 % (95 % ДІ 45,0-68,5 %); прогностичність негативного результату – 96,3 % (95 % ДІ 89,9-98,7 %).

ФСК формується в результаті комплексного впливу різноманітних структурних, гемодинамічних та біологічних патомеханізмів. Наявність ФСК є не лише маркером протромбогенного середовища у передсердях, а й відображенням складного процесу ремоделювання ЛП. Отже, зважаючи на патофізіологію ФСК, прогнозування його виникнення є доцільним з огляду на можливість оптимізації стратифікації ризику як тромбоемболічних подій, так і рецидивування ФП неклапанного генезу [152, 178, 179, 181]. Вочевидь, терапевтичні стратегії, спрямовані на модифікування факторів, асоційованих з ФСК, потенційно сприятимуть зниженню тромбоемболічного ризику, а також

підвищенню ефективності підтримання СР після успішної кардіоверсії [2, 152, 176, 180, 181]. Ці стратегії є складовими холістичного підходу до менеджменту пацієнтів з ФП, який базується на належному фенотипуванні та принципах алгоритму «АВС» [2, 176, 180, 181, 184]. У випадку первинно персистентної ФП, ранній контроль ритму може мати додаткову користь у контексті модулювання процесів електричного та структурного ремоделювання передсердь, і, зрештою, – поліпшення клінічних виходів у таких пацієнтів [152, 185].

Висновки до розділу:

1. У пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП найбільш значущими факторами, асоційованими з ФСК (у цілому), виявилися такі: СН стадії С (ВШ 2,09 (95 % ДІ 1,24-3,53); $p=0,006$), ШВК ВЛП (ВШ 0,94 (95 % ДІ 0,91-0,98); $p=0,003$), а також наявність ЛГ (ППК 3-факторної моделі: 0,829 [95 % ДІ 0,748-0,893]).

2. Наявність ЦД (ВШ 2,34 (95 % ДІ 1,13-4,86); $p = 0,023$), поряд з ШВК ВЛП (ВШ 0,83 (95 % ДІ 0,76-0,91; $p<0,001$), – виявилися факторами, тісно асоційованими з ФСК_{III-IV} (ППК 2-факторної моделі: 0,887 [95 % ДІ 0,815-0,939]).

Результати розділу 4.2 дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Skybchuk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OJ. Association of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Wiad Lek.* 2022;75(11 pt 1):2652-7. doi: 10.36740/WLek202211118.

2. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО. Феномен спонтанного ехоконтрастування у лівому передсерді: асоціація з клінічними та гемодинамічними характеристиками пацієнтів з тривалим епізодом персистентної фібриляції передсердь. *Клін. та профілакт. медицина.* 2022;4(22):111.

3. Skybchuk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The effectiveness of sinus rhythm restoration in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation: The

association with cardiovascular risk factors and structural heart disease.
Atherosclerosis. 2023 Aug;379 (Suppl 1):S147. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.502>.

РОЗДІЛ 5

ПРЕДИКТОРИ УТРИМАННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПІЗНЬОЮ ПЕРСИСТЕНТНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ШЕСТИМІСЯЧНОМУ ПРОСПЕКТИВНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ПІСЛЯ ПЛАНОВОЇ ЕЛЕКТРИЧНОЇ КАРДІОВЕРСІЇ

Однією з ключових дилем у сучасному веденні пацієнтів з ФП є вибір між стратегіями відновлення/збереження СР і контролю ЧСС [2, 6]. З позицій доказової медицини цей аспект переважно вивчали у пацієнтів з персистентною (тривалістю більше 7 діб) ФП, а також частими пароксизмами ФП [1]. На підставі результатів контрольованих досліджень було визначено погляд на стратегію збереження ритму як ту, що має особливі переваги щодо впливу на прогноз і якість життя при ранній (із тривалістю анамнезу до 12 місяців) і симптомній ФП. Утім, за відсутності верхньої межі тривалості епізоду ФП, дослідження з порівняння стратегій лікування охоплювали не весь спектр пацієнтів з персистентною ФП [6].

Насамперед, бракує доказової бази щодо особливої клінічної форми ФП – відносно малопоширеної «тривало персистентної» ФП [2]. Окрім того, у широкому часовому діапазоні персистентної ФП (від 7 днів до 12 місяців) цілком доцільно виокремити специфічні фенотипи аритмії, які можуть характеризуватися суттєвими відмінностями клінічного перебігу хвороби та ведення пацієнтів, зокрема різною ефективністю катетерних утручань, – з огляду на механічне та електричне ремоделювання передсердь [35, 38, 40, 71, 186-188].

Загалом, ступінь механічного ремоделювання передсердь тісно корелює з тривалістю аритмії [189]. Зниження скорочувальної функції асоціюється з дилатацією передсердь, їх подальшою структурною й електричною перебудовою, що, своєю чергою, дедалі зменшує імовірність відновлення та збереження СР [190]. З іншого боку, в сучасній клінічній практиці з'явилися

додаткові можливості тривалого контролю ритму, насамперед, – завдяки новим технологіям катетерного лікування [71, 191] і, частково, – антиаритмічній терапії [67], що дають шанс на зворотне ремоделювання та покращання функції ЛП [162]. Усі ці аспекти вивчені, загалом, при персистентній ФП, але доказова база щодо фенотипу пізньої персистентної ФП є доволі обмеженою.

Метою нинішнього фрагменту дисертаційного дослідження було визначити предиктори утримання СР у пацієнтів з пізньою персистентною ФП (тривалістю її епізоду ≥ 90 днів), а також оцінити показники структурно-функціонального стану міокарда у динаміці 6-місячного проспективного спостереження після планової ЕКВ [113].

Для реалізації поставленої мети, серед 115 послідовно госпіталізованих пацієнтів з персистентною формою ФП і тривалістю її епізоду від 3 до 12 місяців, було відібрано 59 осіб, в яких шляхом планової процедури ЕКВ було досягнуто відновлення СР. Залежно від утримання СР упродовж наступних 6-ти місяців пацієнтів поділили на дві групи: 32 (54 %) пацієнти зі збереженням СР, і 27 (46 %) осіб, в яких утримати СР не вдалося, – в яких порівнювати початкові клінічні, лабораторні та інструментальні показники, з подальшим визначенням предикторів утримання СР. «Утриманням СР» вважали факт підтвердження його наявності на етапі 6-місячного спостереження. Поряд з цим, за допомогою ТТЕ оцінювали динаміку показників структурно-функціонального стану міокарда, порівнюючи їх з даними при включенні пацієнтів до дослідження.

Порівнювані групи пацієнтів з і без збереження СР значуще не відрізнялися за статевою структурою, віком дебюту і тривалістю анамнезу ФП, антропометричними даними та супутньою патологією (таблиця 5.1).

Заслуговує на окрему увагу те, що група неутримання СР була молодшою – Ме віку становила 56 років, тоді як в альтернативній групі – 61 рік, – хоча ця відмінність виявилася статистично незначущою. При зіставних середній тривалості анамнезу ФП (5 років) та її епізоду (100 днів), – Ме віку дебюту аритмії у групі неутримання СР була меншою і становила 50 років, тоді як у групі утримання СР – 55 років (на рівні тенденції: $p = 0,069$) (таблиця 5.1) [113].

Таблиця 5.1 – Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів у групах з і без утримання СР при 6-місячному спостереженні

Показники		СР утримується N=32	СР не утримується N=27	p
Вік, років		61 (53-69)	56 (53-62)	0,247
Чоловіки, n (%)		21 (66)	19 (70)	0,698
Вік дебюту ФП, років		55 (49-61)	50 (48-55)	0,069
Анамнез ФП, років		5 (2-8)	5 (4-7)	0,745
Тривалість епізоду ФП, днів		100 (93-180)	100 (100-120)	0,445
Персистентна ФП «від початку», n (%)		4 (13)	7 (26)	0,325
ІМТ, кг/м ²		30,0 (27,1-33,2)	30,5 (25,7-34,0)	0,886
АГ, n (%)		26 (81)	24 (89)	0,416
Стабільна ІХС, n (%)		11 (34)	12 (44)	0,429
Перенесений ІМ, n (%)		1 (3)	4 (15)	0,108
Перенесена ревазуляризація (ПКВ/ШВА), n (%)		2 (6)	2 (7)	0,732
Стадія СН, n (%)	В	18 (56)	7 (26)	0,019
	С	14 (44)	20 (74)	
Ризик за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc, балів		3 (2-4)	2 (2-3)	0,384
ЦД, n (%)		2 (6)	3 (11)	0,504
ХОЗЛ, n (%)		1 (3)	1 (4)	0,903

Звісно, ФП – це, перш за все, вікова патологія: більш ніж в однієї третини пацієнтів віком 55 років упродовж періоду подальшого життя може виникнути ФП, а у віці понад 80 років поширеність ФП збільшується до 8-10 % [2]. Водночас, варто наголосити, що у групі неутримання СР кількісно, проте незначуще частіше траплялися пацієнти з «персистентною ФП від початку»

(«persistent AF from the onset») [41, 42]. Зазначена форма ФП характеризується виникненням у молодшому віці і частіше схильна до рецидивування ФП порівняно з тими пацієнтами, в яких персистентна ФП виникла як етап прогресування хвороби від пароксизмальної форми [40, 42].

Не було виявлено статистично значущих відмінностей за частотою виявлення більшості коморбідностей, зокрема АГ, ІХС, перенесеного раніше ІМ, ЦД, ХОЗЛ. СН стадії В частіше виявляли серед пацієнтів з утриманням СР, на відміну від осіб, в яких СР не вдалося утримати (таблиця 5.1) [113].

Групи порівняння були зіставні за більшістю досліджуваних лабораторних показників (таблиця 5.2) [113].

Таблиця 5.2 – Вихідні лабораторні показники у групах з і без утримання СР при 6-місячному спостереженні

Показники	СР утримується N=32	СР не утримується N=27	p
Гемоглобін, г/л	148 (139-156)	151 (144-158)	0,376
Тромбоцити, Г/л	230 (202-283)	252 (206-267)	0,827
Глікемія натще, ммоль/л	6,0 (5,5-6,9)	5,8 (5,6-7,0)	0,803
ЗХС, ммоль/л	3,8 (4,9-5,8)	4,6 (3,8-5,8)	0,958
Калій сироватки крові, ммоль/л	4,6 (4,2-4,7) n=31	4,6 (4,4-4,9) n=23	0,243
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	93 (89-108)	95 (90-109)	0,886
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	72,2 (63,7-81,2)	74,8 (56,7-88,4)	0,934
Градації рШКФ, мл/хв/1,73 м ² , n (%)	≥90	4 (12)	5 (18)
	60-89	22 (69)	15 (56)
	<60	6 (19)	7 (26)
			0,578

В обох групах вагома частка пацієнтів характеризувалася зниженням рШКФ <60 мл/хв/1,73 м²: у 6 (19 %) пацієнтів групи утримання СР і 7 (26 %) групи неутримання СР (таблиця 5.2) [113], що відповідало III стадії хронічної хвороби нирок [121], та, ймовірно, було пов'язаним з тривалим епізодом ФП і прогресуванням СН, а також диктувало необхідність корекції дози ПОАК [33].

За даними ТТЕ, група пацієнтів, в яких утримувався СР, характеризувалася кращими вихідними структурними показниками лівих відділів серця, зокрема ЛП (ПЗР), КДО (КДО_i) і КСО (КСО_i) ЛШ, – та, відповідно, ліпшою систолічною функцією ЛШ (таблиця 5.3) [113].

Таблиця 5.3 – Вихідні показники ТТЕ у групах з і без утримання СР при 6-місячному спостереженні

Показники	СР утримується N=31	СР не утримується N=27	p
1	2	3	4
ЛП (ПЗР), см	4,7 (4,3-5,4)	5,0 (4,7-5,4)	0,042
ОЛП, см ³	93 (78-113) n=28	103 (94-114) n=25	0,148
ОЛП _i , см ³ /м ²	45,1 (38,6-53,7) n=28	50,7 (44,3-54,9) n=25	0,143
ОПП, см ³	68 (59-76) n=24	76 (65-90) n=25	0,122
ОПП _i , см ³ /м ²	32,7 (30,4-37,8) n=24	39,4 (32,0-42,9) n=25	0,132
КДО ЛШ, см ³	108 (89-125)	127 (107-152)	0,025
КДО _i ЛШ, см ³ /м ²	52,6 (48,3-57,6)	58,7 (51,3-65,8)	0,014
КСО ЛШ, см ³	47 (36-58)	64 (48-92)	0,004
КСО _i ЛШ, см ³ /м ²	22,1 (18,3-27,5)	29,8 (22,3-45,7)	0,008

Продовження таблиці 5.3

1		2	3	4
ФВ ЛШ, %		59 (52-63)	48 (35-60)	0,012
Градації ФВ ЛШ, %, n (%)	$\geq 50\%^z$	27 (87)	12 (44)	0,002*
	40-49%	2 (6,5)	5 (19)	
	$< 40\%^z$	2 (6,5)	10 (37)	
Ступінь ЛГ, n (%)	Немає ^z	10 (32)	2 (7)	0,013*
	I	20 (65)	19 (71)	
	II ^z	1 (3)	6 (22)	
Регургітація на МК, n (%)	Немає	9 (29)	4 (15)	0,142
	I ступеня	20 (65)	17 (63)	
	II ступеня	2 (6)	6 (22)	
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	6 (19)	3 (11)	0,617
	I ступеня	22 (71)	20 (74)	
	II ступеня	3 (10)	4 (15)	

Примітка 1. * – Результат нестійкий.

Примітка 2. ^z – Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки.

Пацієнти з групи утримання СР характеризувалися, переважно, відсутністю чи легким ступенем ЛГ. Напроти, випадки ЛГ II ступеня частіше траплялися у групі неутримання СР, на відміну від альтернативної групи: 22 % (95 % ДІ 8-40 %) проти 3 % (95 % ДІ 0-13 %), відповідно ($p_{\text{ТКФ}}=0,042$) (таблиця 5.3) [113]. Частково це можна пояснити більш вираженими вихідними структурними змінами лівих відділів серця в групі неутримання СР, більшою відносною клапанною недостатністю, зростанням тиску в ЛП і розвитком ЛГ, пов'язаної з захворюванням лівих відділів серця («pulmonary hypertension due to left heart disease») [192]. Крім того, відомо, що наявність стійких форм ФП може асоціюватися з недостатністю не лише лівих відділів серця, а й правого шлуночка, збільшенням жорсткості ЛП і наростанням ЛГ [193].

За даними ТЕЕ, порівнювані групи не відрізнялись значуще за ШВК ВЛП. Проте, випадки зниження ШВК ВЛП ≤ 40 см/с [131, 170] траплялися частіше у групі неутримання СР, на відміну від альтернативної групи (таблиця 5.4) [113].

Таблиця 5.4 – Вихідні показники ТЕЕ у групах з і без утриманням СР при 6-місячному спостереженні

Показники		СР утримується N=32	СР не утримується N=27	p
ШВК ВЛП, см/с		39 (31-49)	36 (26-40)	0,109
ШВК ВЛП ≤ 40 см/с, n (%)		17 (53)	22 (82)	0,022
ФСК, n (%)		5 (15)	11 (41)	0,042*
ФСК, n (%)	Не візуалізується	27 (85)	16 (59)	0,069
	I-II ступеня	3 (9)	4 (15)	
	III-IV ступеня**	2 (6)	7 (26)	

Примітка 1. * – $p_{\text{ТКФ}}$.

Примітка 2. ** – 6 % (2/32) проти 26 % (7/27) пацієнтів з ФСК III-IV ступенів у групах з утриманням і без утримання СР, відповідно ($p_{\text{ТКФ}} = 0,066$).

Як відомо, при значній тривалості ФП відбувається морфо-функціональна перебудова структури стінки ВЛП – формування фіброзу ЛП. Саме фіброз значно впливає на динаміку ВЛП і сприяє формуванню тромбу. При цьому зниження ШВК ВЛП як «гібридного» показника характеризує не лише ризик виникнення тромбоемболій, а й структурний стан ЛП і ймовірність утримання СР [165, 173].

ФСК, за даними ТЕЕ, частіше візуалізувався в групі неутримання СР: 41 % проти 15 % в групі утримання ($p_{\text{ТКФ}} = 0,042$), – з тенденцією щодо частішого виявлення його «щільного» патерну (26 % проти 6 % у групах неутримання й утримання СР, відповідно [$p_{\text{ТКФ}} = 0,066$]) (таблиця 5.4) [113].

Ступінь вираження ФСК корелює з дилатацією ЛП, зниженням ШВК ВЛП, ступенем мітральної регургітації. ФСК – важливий маркер функціонального стану ВЛП, що традиційно розглядається як предиктор тромбоемболічних

ускладнень при ФП [140, 173]. Очевидно, поява цього ехокардіографічного феномену може також свідчити про погіршення структурно-функціонального стану ВЛП, відобразити механічне ремоделювання ЛП і, водночас, – асоціюватися зі зменшенням шансів на утримання СР [163-165].

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення зв'язків факторних ознак з ймовірністю утримання СР при 6-місячному спостереженні. З цією метою проаналізували показники, які статистично значуще (або на рівні тенденції) відрізнялися у порівнюваних групах, у рамках уні- (таблиця 4 додатку Г) та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5 – Мультиваріантний логістичний аналіз факторів, пов'язаних з ймовірністю утримання СР при 6-місячному спостереженні^{*/###}

Параметри	Мультиваріантний аналіз ^{*/†}					
	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
ФВ ЛШ ^{**}	0,068	0,029	5,316	1	0,021	1,070 (1,010-1,133)
ЛГ ^{***}	-1,411	0,681	4,299	1	0,038	0,244 (0,064-0,926)
ШВК ВЛП >40 см/с [#]	1,466	0,720	4,142	1	0,042	4,332 (1,056-17,776)

Примітка 1. * – СР утримується/не утримується при 6-місячному спостереженні: 32/27.

Примітка 2. ** – На кожне збільшення на 1 %.

Примітка 3. *** – У середньому, при збільшенні на одну градацію ознаки (градації: «відсутність ЛГ», «ЛГ I ступеня», «ЛГ II ступеня»).

Примітка 4. # – Категорія «ШВК ВЛП >40 см/с» (проти «референтної» категорії: «ШВК ВЛП ≤40 см/с»).

Примітка 5. ### – Прогнозна ефективність моделі (ТВ >0,5615): ППК 0,810 (95 % ДІ 0,687-0,901); чутливість – 75,0 % (56,6-88,5 %); специфічність – 74,1 % (95 % ДІ 53,7-88,9 %); точність – 74,6 % (95 % ДІ 61,6-85,0 %); прогностичність позитивного результату – 77,4 % (95 % ДІ 63,7-87,0 %); прогностичність негативного результату – 74,6 % (95 % ДІ 61,6-85,0 %).

Згідно з результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу (таблиця 4 додатку Г), відсутність даних на користь СН стадії С, краща систолічна функція ЛШ (ТТЕ), ШВК ВЛП >40 см/с (ТЕЕ) та відсутність ФСК

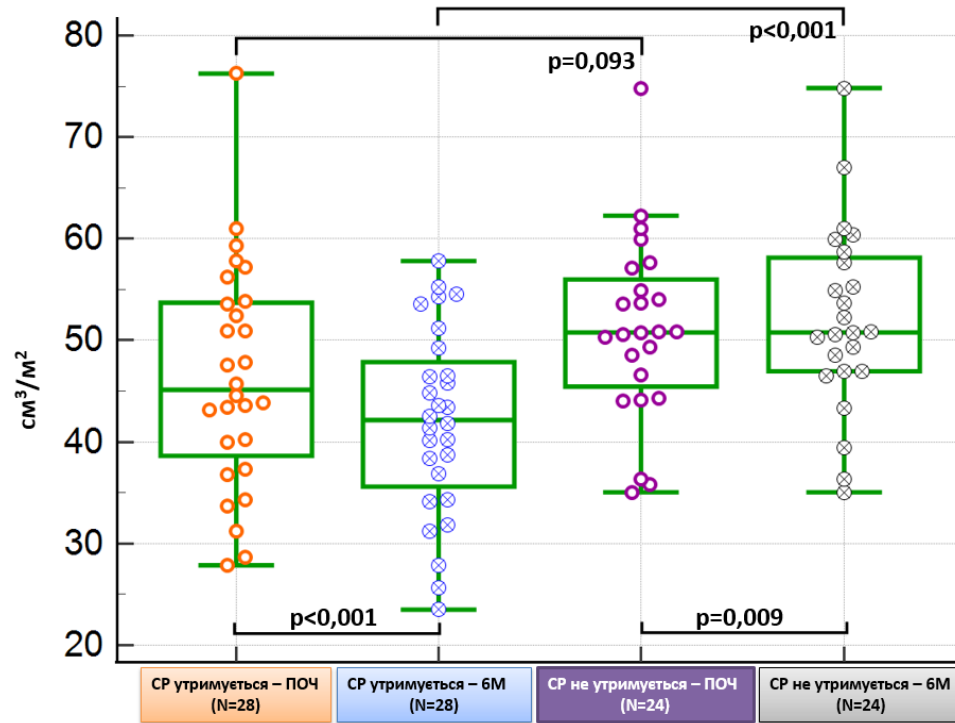
(TEE), – асоціювалися з підвищенням ймовірності утримання СР при 6-місячному спостереженні після ЕКВ у пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП. Водночас, ймовірність цього клінічного наслідку знижувалася у випадку більшого вихідного розміру ЛП, а також вираженішої ЛГ (TTE) (таблиця 4 додатку Г).

За даними мультиваріантного покрокового логістичного регресійного аналізу (таблиця 5.5), незалежними предикторами утримання СР при 6-місячному спостереженні після ЕКВ у пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП виявилися такі: краща систолічна функція ЛШ (ВШ 1,07 (95 % ДІ 1,01-1,13); $p=0,021$); менш виражена ЛГ (ВШ 0,24 (95 % ДІ 0,06-0,93); $p=0,038$); а також ШВК ВЛП >40 см/с (ВШ 4,33 (95 % ДІ 1,06-17,78); $p=0,042$) [113].

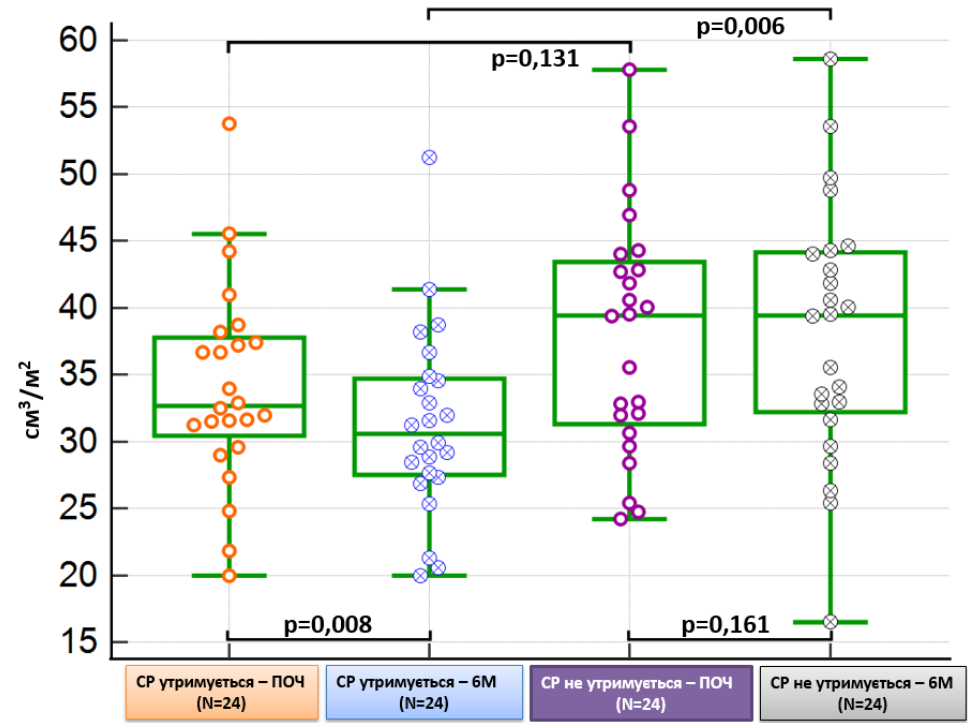
Дані TTE, отримані через 6 місяців після ЕКВ (таблиця 5 додатку Г), свідчили про зворотне ремоделювання камер серця у групі утримання СР, а саме поліпшення структурних показників обох передсердь (зменшення діаметру ЛП, ОЛП та його індексу, а також ОПП і його індексу). Водночас, серед пацієнтів з неутриманням СР через 6 місяців після ЕКВ, незважаючи на належний контроль ЧСС, відмічено, навпаки, погіршення структурно-функціональних характеристик лівих камер серця, а саме збільшення ОЛП та ОЛП_i, КДО (КДО_i) і КСО (КСО_i) ЛШ, – з відповідним зниженням систолічної функції ЛШ, – тобто, прогресувало патологічне ремоделювання лівих відділів серця (таблиця 5 додатку Г).

Усі досліджувані показники структурно-функціонального стану міокарда через 6 місяців після ЕКВ у групі утримання СР виявилися кращими порівняно з альтернативною групою, а саме за діаметром ЛП, ОЛП (ОЛП_i), ОПП (ОПП_i), – разом з показниками ремоделювання та систолічної функції ЛШ (таблиця 5 додатку Г, рисунки 5.1 та 5.2).

Пацієнти з неутриманням СР при 6-місячному спостереженні, загалом, демонстрували гірший профіль ступенів тяжкості ЛГ, порівняно з альтернативною групою (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.3).

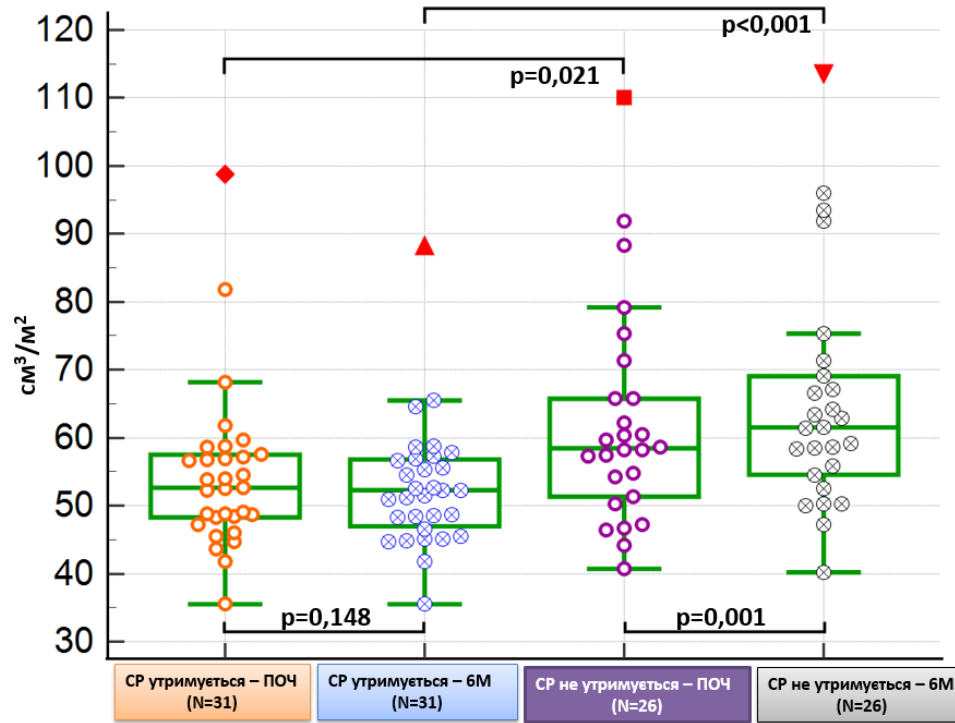


(А)

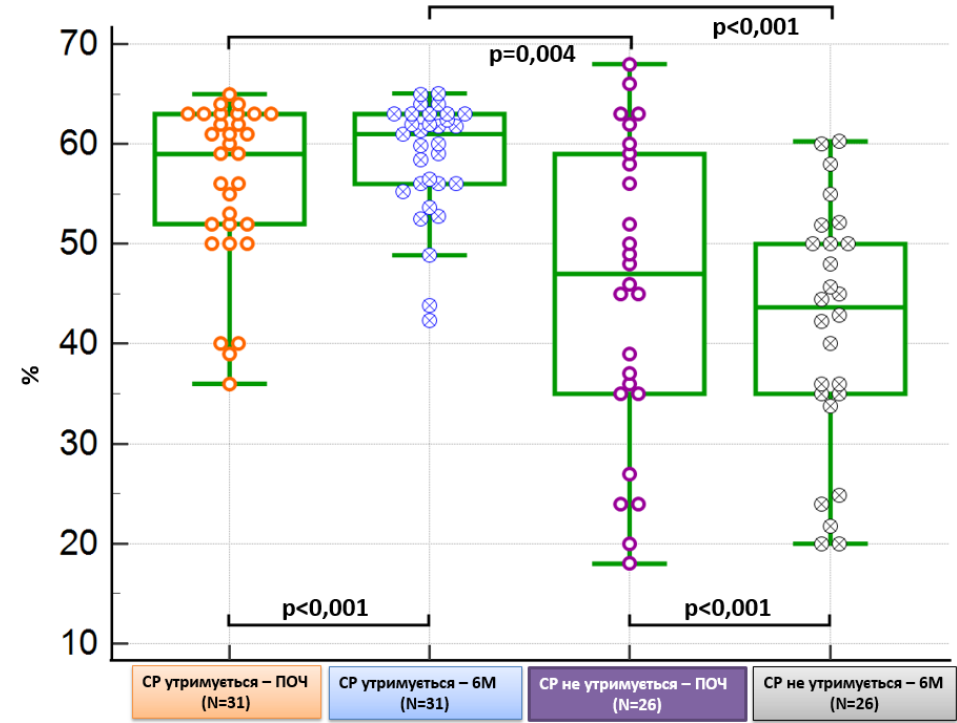


(Б)

Рисунок 5.1 – Динаміка ОЛП_i (А) та ОПІ_i (Б) у групах з і без утримання СР при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ. ПОЧ – початково; 6М – при 6-місячному спостереженні

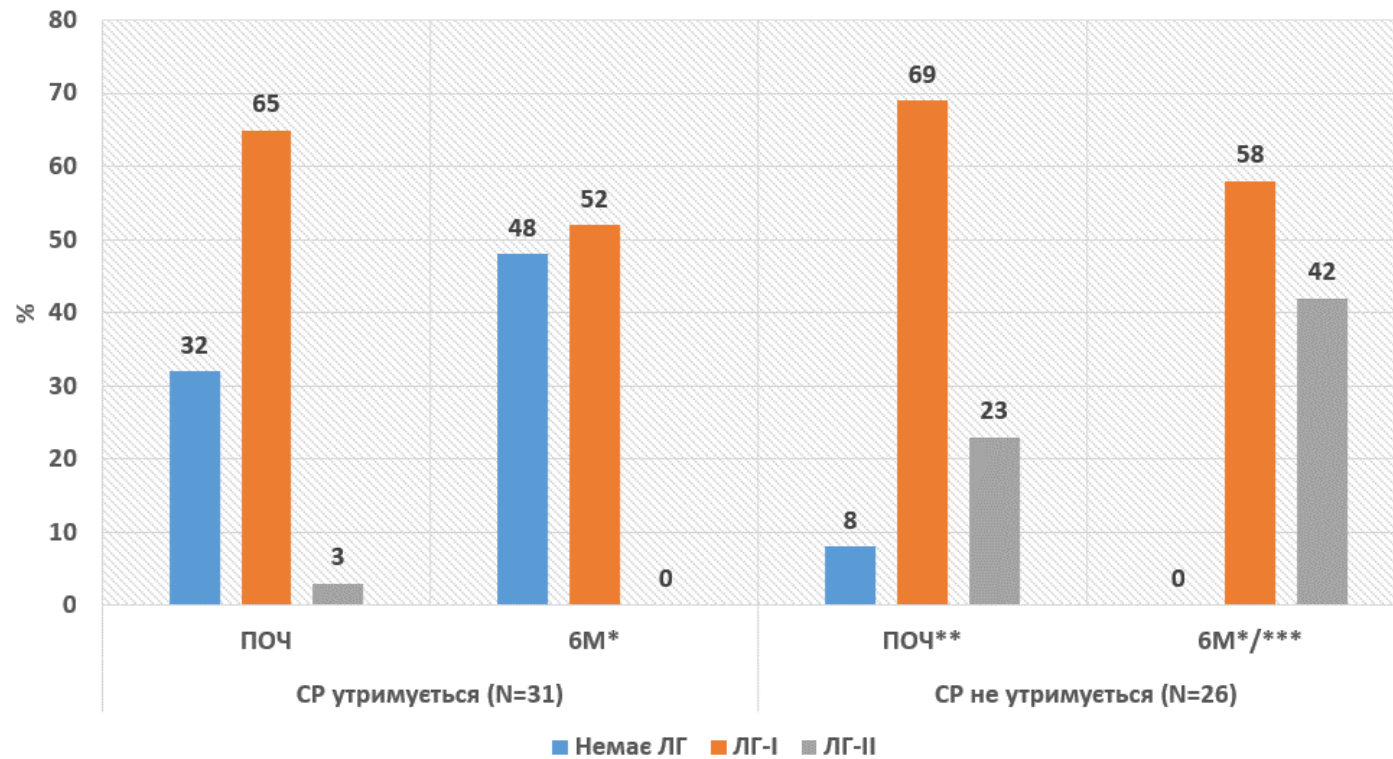


(A)



(Б)

Рисунок 5.2 – Динаміка КДО_i ЛШ (А) та ФВ ЛШ (Б) у групах з і без утримання СР при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ. ПОЧ – початково; 6М – при 6-місячному спостереженні



* – $p=0,028$ (проти початкового етапу у відповідній групі порівняння)

** – $p=0,013$ (проти початкового етапу у групі утримання CP)

*** – $p<0,001$ (проти етапу 6-місячного спостереження у групі утримання CP)

Рисунок 5.3 – Наявність і ступінь ЛГ у групах з і без утримання CP початково та при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ. ЛГ-I, ЛГ-II – ЛГ I і II ступенів, відповідно

Навпаки, у групі утримання СР при 6-місячному спостереженні відмічений регрес ступеня вираження ЛГ (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.4).

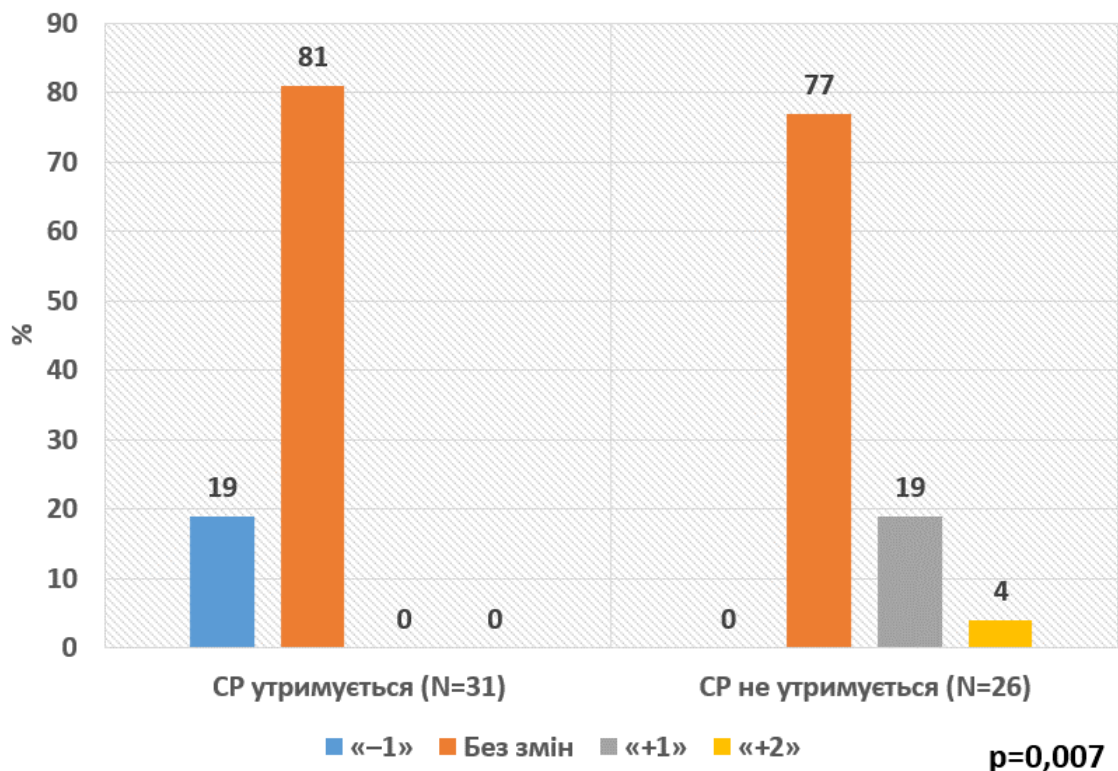


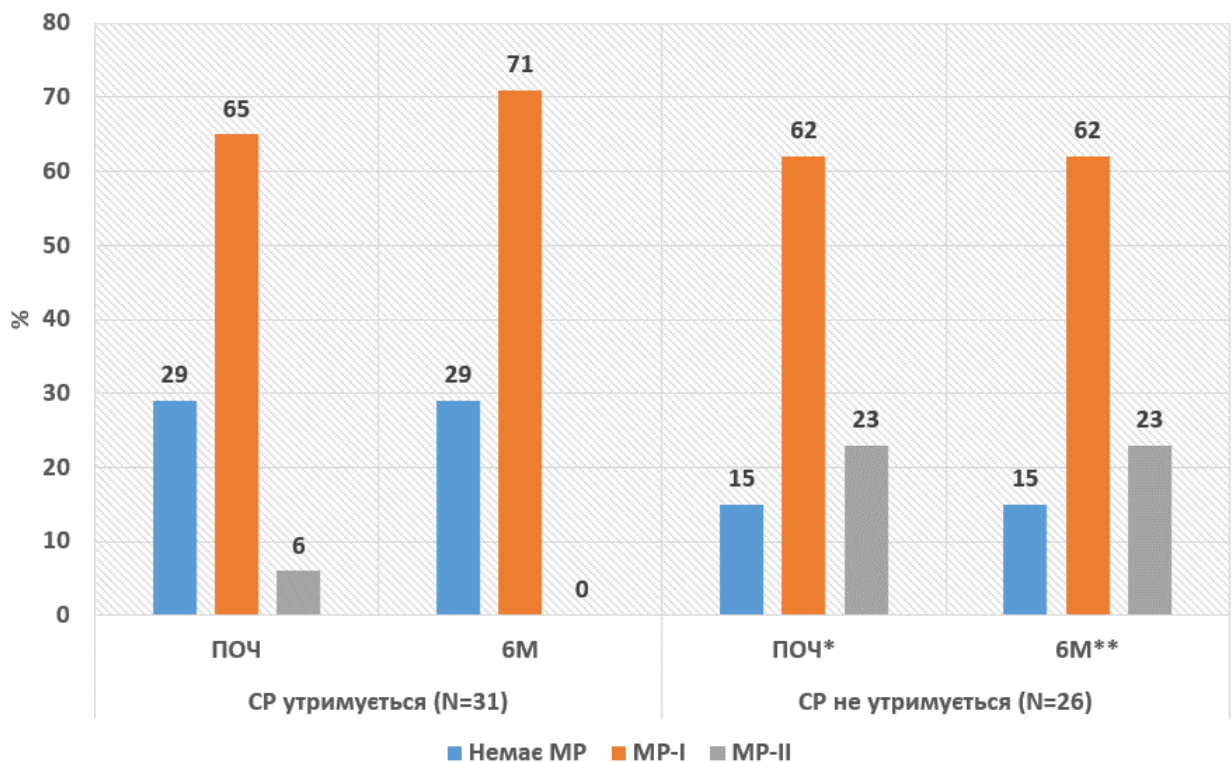
Рисунок 5.4. – Динаміка ступеня ЛГ у групах з і без утримання СР при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ. «-1» – Зниження ступеня вираження ознаки на 1 градацію; «+1» і «+2» – збільшення ступеня вираження ознаки на 1 і 2 градації, відповідно

При цьому група неутримання СР на етапі 6-місячного спостереження характеризувалася частішим виявленням пацієнтів з II ступенем ЛГ, у порівнянні з альтернативною групою: 42 % (95 % ДІ [24-62 %]) проти 0 (95 % ДІ [0-6 %]), відповідно ($p_{\text{ТКФ}} < 0,001$). Водночас, серед пацієнтів з утриманням СР майже у половині випадків (48 %; 95 % ДІ [31-66 %]) не фіксували ознак ЛГ, на відміну від групи з неутриманням СР (0 (95 % ДІ [0-7 %])); $p_{\text{ТКФ}} < 0,001$ (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.3).

Більше того, 19 % пацієнтів (95 % ДІ [7-36 %]) групи утримання СР демонстрували зниження ступеня вираження ЛГ, порівняно з групою неутримання СР (0 (95 % ДІ [0-7 %])); $p_{\text{ТКФ}} = 0,027$). Натомість, цей показник

погіршився у групі, де утримати СР не вдалося, – значуще частіше реєструвалися випадки прогресування ЛГ порівняно з її вихідним рівнем: 6 (23 %; 95 % ДІ [9-42 %]) проти 0 (95 % ДІ [0-6 %]) у групі утримання СР ($p_{\text{ТКФ}}=0,006$) (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.4).

Пацієнти з утриманням СР на етапі 6-місячного спостереження демонстрували ліпший профіль ступеня вираження регургітації на МК, на відміну від осіб, в яких СР утримати не вдалося (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.5).



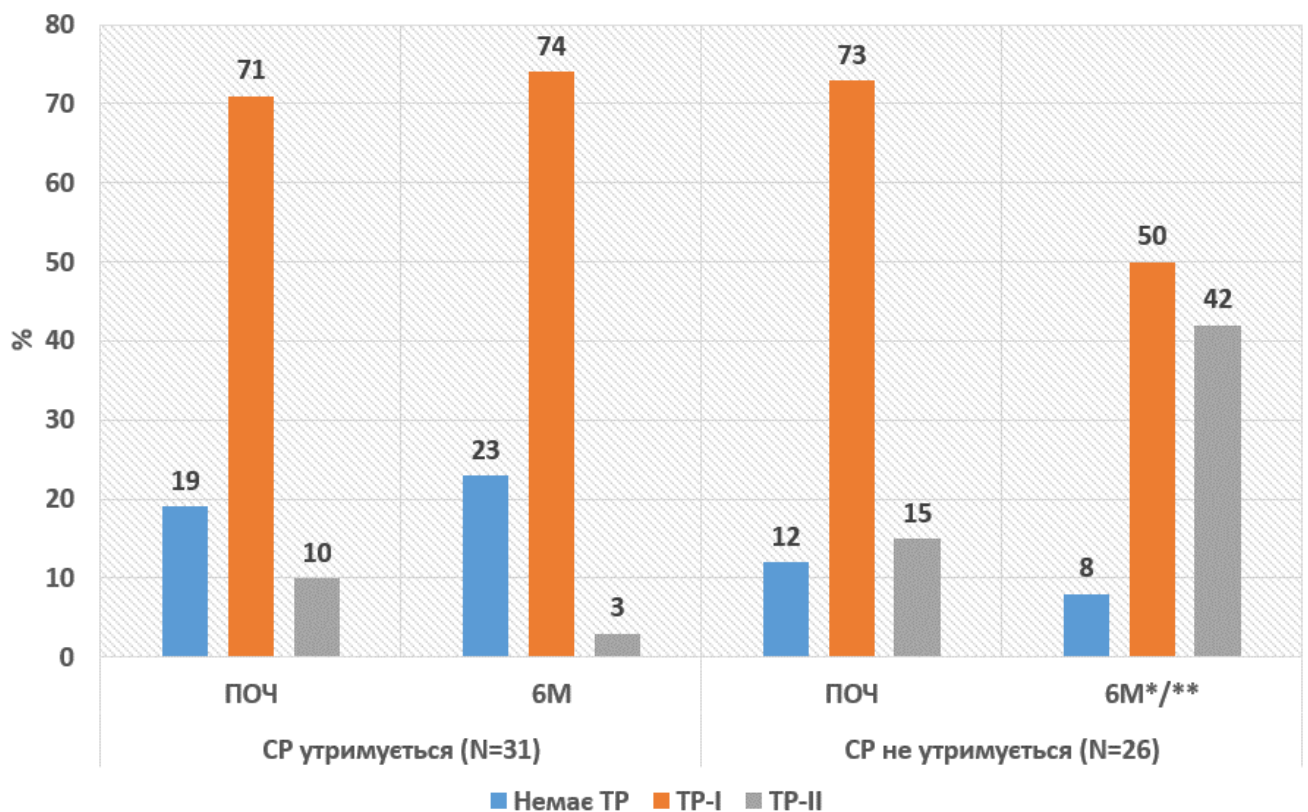
* – $p=0,138$ (проти початкового етапу у групі утримання СР)

** – $p=0,014$ (проти етапу 6-місячного спостереження у групі утримання СР)

Рисунок 5.5 – Наявність і ступінь мітральної регургітації (MR) у групах з і без утримання СР початково та при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ. MR-I, MR-II – MR I і II ступенів, відповідно

Зокрема, у групі неутримання СР були зафіксовані 6 (23 %; 95 % ДІ [9-42 %]) випадків мітральної регургітації II ступеня, які, своєю чергою, не реєструвалися у групі утримання СР (0 (95 % ДІ [0-6 %])); $p_{\text{ТКФ}}=0,006$ (таблиця 6 додатку Г).

У групі триманням СР на етапі 6-місячного спостереження після планової ЕКВ був виявлений ліпший профіль ступеня вираження регургітації ТК, у порівнянні з пацієнтами, в яких СР утримати не вдалося (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.6).



* – $p=0,012$ (проти початкового етапу у групі неутримання СР)

** – $p=0,001$ (проти етапу 6-місячного спостереження у групі утримання СР)

Рисунок 5.6 – Наявність і ступінь трикуспідальної регургітації (ТР) у групах з і без утримання СР початково та при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ. ТР-I, ТР-II – ТР I і II ступенів, відповідно

До того ж, у групі неутримання СР близько третини (31 %; 95 % ДІ [14-51 %]) становили випадки посилення регургітації на ТК, на відміну від альтернативної групи (0 (95 % ДІ [0-6 %]); $p_{\text{ТКФ}} < 0,001$) (таблиця 6 додатку Г, рисунок 5.7) [113].

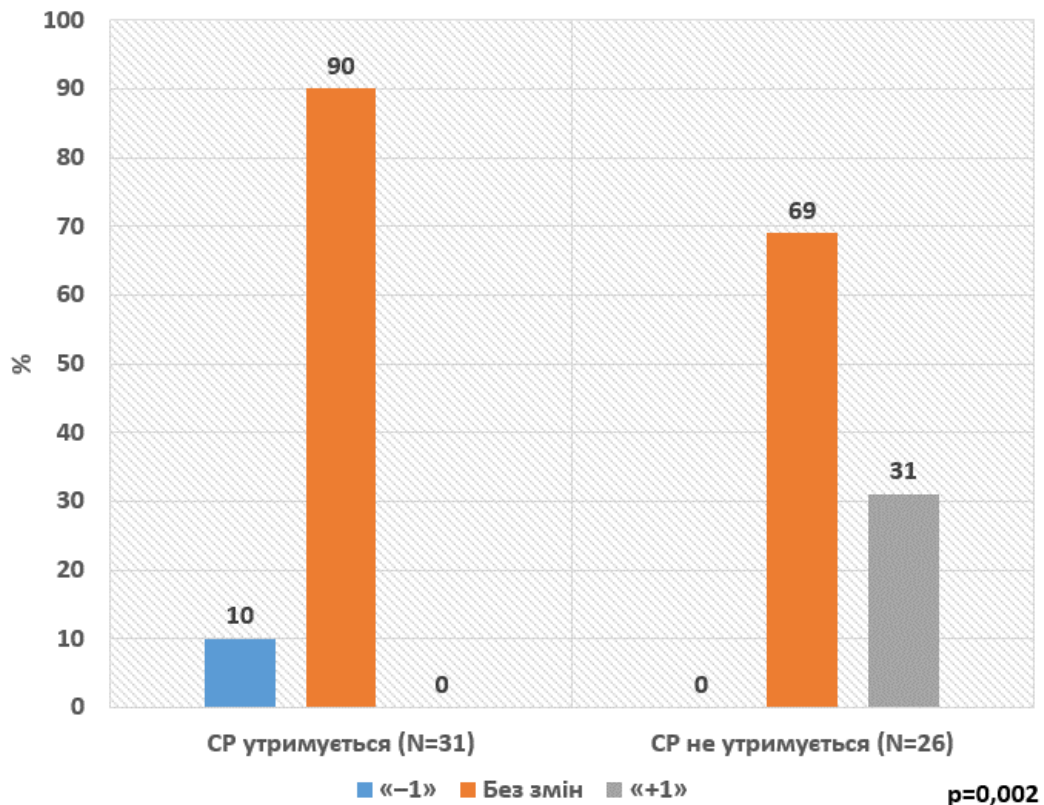


Рисунок 5.7 – Динаміка ступеня регургітації на ТК у групах з і без утримання СР при 6-місячньому спостереженні після планової ЕКВ. «-1» – Зниження ступеня вираження ознаки на 1 градацію; «+1» – збільшення ступеня вираження ознаки на 1 градацію

У клінічній практиці найпоширенішою підставою для планової кардіоверсії є рання персистентна ФП з тривалістю епізоду аритмії менше трьох місяців [2]. Натомість, у нашому дослідженні проаналізовано результати проспективного спостереження відносно маловивченої категорії пацієнтів, в яких відновлення СР було досягнуто при тривалості епізоду ФП три і більше місяців.

У всіх включених у дослідження пацієнтів для відновлення ритму було використано ЕКВ, що обумовлено вкрай обмеженим ефектом медикаментозної

антиаритмічної терапії при пізній персистентній ФП. Важливою особливістю обстеженої когорти пацієнтів стала надто пізня діагностика аритмії, у більшості випадків – внаслідок відсутності виражених симптомів, асоційованих з ФП [191]. Своєю чергою, наслідком пізнього звернення за медичною допомогою у пацієнтів з тривалими епізодами ФП є зменшення шансів на відновлення та утримання СР [113].

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що при епізодах ФП тривалістю три і більше місяців спроба відновлення СР має сенс. Успіх ЕКВ було досягнуто у 59 зі 115 пацієнтів (51,3 %), а відновлення ритму, своєю чергою, давало шанс на зворотне ремоделювання лівих камер серця, поліпшення систолічної функції ЛШ і, як наслідок, – зниження ймовірності прогресування ЛГ. Результати нашого дослідження, – за аналогією з відомим формулюванням про самопідтримання ФП («AF begets AF» [40]), – обґрунтовують твердження про те, що «СР підтримує СР» («sinus rhythm begets sinus rhythm») [194-196], а також дозволяють припустити, що регрес структурної перебудови міокарда підвищує ймовірність збереження СР, тобто може бути підґрунтям зворотного електричного ремоделювання передсердь [194, 195].

Висновки до розділу:

1. Незалежними предикторами утримання СР при 6-місячному спостереженні після ЕКВ у пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів виявилися краща систолічна функція ЛШ, ШВК ВЛП >40 см/с, а також менш виражена ЛГ.

2. Утримання СР упродовж 6-ти місяців асоціювалося зі зворотним ремоделюванням лівих камер серця і ПП. Напроти, неутримання СР у динаміці 6-місячного спостереження асоціювалося з погіршенням систолічної функції ЛШ, посиленням ступеня вираження ЛГ та регургітації на ТК.

Результати п'ятого розділу дисертаційного дослідження опубліковано:

1. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ. Предиктори утримання синусового ритму у пацієнтів з пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії при 6-місячному проспективному спостереженні. Укр. кардіол. журн. 2023;30(3-4):7-19. doi: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.719>.

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ідея проведення нинішнього дослідження була зумовлена значним зростанням кількості пацієнтів зі стійкими епізодами ФП, особливо під час пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) [197-202], а також в умовах воєнного стану в Україні [202-204]. Це порушення ритму асоціюється з підвищеним ризиком ГПМК за ішемічним типом, але й зі збільшенням серцево-судинної захворюваності та смертності, включаючи виникнення і прогресування СН [2, 12, 57].

Зважаючи на результати новіших клінічних досліджень [30, 66, 205], виникла потреба в удосконаленні підходів до ведення категорії пацієнтів зі стійкими тривалими епізодами персистентної ФП, визначення доцільності реалізації стратегії контролю ритму, – на противагу стратегії контролю ЧСС, – на основі вивчення клінічно-функціональних характеристик цих пацієнтів, визначення предикторів відновлення й утримання СР, а також оцінювання змін структурно-функціонального стану міокарда при 6-місячному проспективному спостереженні.

Для реалізації поставленої мети дисертаційного дослідження нами було залучено 179 пацієнтів з персистентною ФП, вибірка яких включала 64 (55,7 %) особи з тривалістю її епізодів <90 днів («рання» персистентна ФП [27, 28, 35, 155]), і 115 (64,3 %) – з епізодами ≥ 90 днів («пізня» персистентна ФП [28, 155]). На наступному етапі дослідження проаналізовано дані 115 пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів, яким проводилася процедура планової ЕКВ, при цьому відновлення СР досягнуто у 59 (51,3 %) осіб. Серед цих 59 пацієнтів, на етапі 6-місячного проспективного спостереження, утримати СР вдалося у 32 (54 %) випадках. Поряд з цим, оцінювали динаміку показників структурно-функціонального стану міокарда, порівнюючи їх з даними при включенні пацієнтів до дослідження [110-113].

При порівнянні клінічно-інструментальних показників між групами пацієнтів з «ранньою» і «пізньою» персистентною ФП не було виявлено статистично значущих відмінностей за цілою низкою клінічних характеристик. Разом з тим, слід відзначити значну частку пацієнтів з супутньою АГ – 90,6 % і 86,1 % у групах з тривалістю епізодів ФП <90 і ≥ 90 днів, відповідно. Ці дані відповідають негативній загальносвітовій тенденції щодо зростання ролі АГ як найпоширенішого фактора серцево-судинного ризику [18, 206], що відіграє значну роль у формуванні ФП, і реєструється у 40 % пацієнтів з різними формами цієї аритмії. Більше того, АГ в анамнезі чинить внесок у виникнення до 24 % випадків ФП [207]. Поряд з цим, добре відомо, що АГ є одним з визначальних факторів ремоделювання міокарда [208, 209].

У контексті обговорення коморбідного обтяження залучених до дослідження пацієнтів, особливо наголосимо на часте поєднання ФП і СН. Загальновідомо, що ФП та СН – стани, поширеність яких в усьому світі постійно зростає, і які нерідко співіснують [108], – частково тому, що вони мають спільні фактори ризику [210, 211]. З огляду на це, актуальною залишається проблема вивчення взаємозв'язків тривалості епізоду персистентної ФП і СН, зокрема «первинності» виникнення однієї з двох цих патологій.

Частота поєднання ФП і хронічної СН становить більше ніж 1 % у загальній популяції – і стрімко зростає з віком [212]. У хворих з м'якою і помірною СН (II-III ФК за NYHA) ФП реєструють у 10-15 % випадків, тоді як за тяжкої СН (IV ФК за NYHA) – у кожного другого пацієнта [6]. За даними Фремінгемського дослідження [213], ризик виникнення ФП у чоловіків і жінок із систолічною дисфункцією ЛШ збільшується, відповідно, у 4,5 і 5,9 разу.

Пацієнти з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП демонстрували тяжчий перебіг СН, на відміну від альтернативної групи порівняння (< 90 днів): серед них частіше (на рівні тенденції) визначали стадію С (згідно з класифікацією ABCD [107]), а також випадки СН IV ФК за NYHA [108]. Таким чином, пацієнти з групи тривалих епізодів персистентної ФП мали вираженішу симптоматику СН, що було зіставним з розподілом вираження

симптомів, пов'язаних із ФП, за класифікацією EHRA [110]. Саме поява симптомів, зумовлених «тахікардіоміопатією» і, ймовірно, передсердною кардіоміопатією при тривалому епізоді персистентної ФП [54, 156], могла бути основною підставою для звернення пацієнтів за медичною допомогою.

Отримані нами результати опосередковано свідчать на користь якомога більш раннього виявлення як самої ФП, так і її персистентної форми, особливо серед малосимптомних пацієнтів. Клінічні дані щодо СН підтверджувалися і частішим виявленням систолічної дисфункції ЛШ (ТТЕ) серед пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП [110].

Проблема «первинності» ФП чи СН у їхньому тандемі (за аналогією з дилемою «курки чи яйця») – у контексті патофізіологічного підґрунтя та клінічного значення – є предметом жвавих дискусій та активного наукового пошуку [214-216].

Так, виникнення СН на тлі ФП є вагомим аргументом на користь відновлення та подальшого утримання СР, у тому числі із залученням катетерних технологій, – з метою усунення «тахікардіоміопатії», тобто дисфункції ЛШ на тлі ФП-асоційованої тахісистолії [54, 156, 217-219]. Водночас, тривале збереження ФП поєднується з прогресуванням структурної хвороби серця, зокрема підвищенням жорсткості, погіршенням резервуарної функції та скоротливості ЛП («атріоміопатією»), – з його подальшою дилатацією, електричним ремоделюванням й, у підсумку, – втратою шансів на відновлення СР [47, 51, 187-190].

З іншого боку, порушення систолічної та діастолічної функції міокарда асоціюються з підвищеним ризиком виникнення ФП. Формуванню ФП *de novo* сприяють підвищення артеріального тиску, дилатація та фіброзування передсердь, локальні порушення провідності, нейрогуморальні розлади [47, 51, 187-190, 217, 220-222].

Для ФП, що виникла у пацієнтів з СН, характерною є здатність до самопідтримання, яку пов'язують з електричним ремоделюванням передсердь [223-227]. У хворих з СН поява ФП асоціюється з частішим прогресуванням

дисфункції шлуночків, посиленням наявної симптоматики та збільшенням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень [2, 6, 108, 217]. Такий зв'язок пояснюють підвищенням тиску в легеневих венах унаслідок тахісistolії шлуночків, а також відсутністю повноцінного скорочення волокон міокарда передсердь [6, 217, 228, 229].

Перший у житті епізод ФП може спричинити декомпенсацію фонові СН, що є підставою для госпіталізації пацієнта. Далі перший епізод трансформується у пароксизмальну, персистентну або постійну форми ФП. Для хворих з СН характерним є раннє формування «субстрат-залежної» персистентної або постійної ФП. Ця особливість пов'язана з більш вираженою дилатацією, фіброзуванням, а також прогресуючим електричним ремоделюванням ЛП [6, 230-232].

При збільшенні тривалості епізоду ФП у хворих з СН відновити СР стає дедалі важче. Зокрема, одним з вагомих чинників трансформації персистентної форми ФП у постійну є обережна (щодо проведення кардіоверсії) тактика ведення пацієнтів з тривалими епізодами ФП на тлі СН. Своєю чергою, збільшення тягаря ФП та формування постійної форми аритмії асоціюються з подальшим прогресуванням СН і погіршенням прогнозу [233-235].

Заслуговує на увагу також те, що синергізм «ФП-СН» асоціюється з суттєвим підвищенням ризику тромбоемболічних ускладнень, – більшою мірою, ніж за наявності будь-якого стану окремо [25, 236], – зокрема і після відновлення СР [237]. Протромбогенний стан у пацієнтів з ФП та СН зумовлений поєднанням стази в ЛП (унаслідок як самої ФП, так і зниженої систолічної функції ЛШ) з порушеннями функції ендокарда та активацією тромбоцитарної ланки гемостазу, а також інших чинників, що сприяють гіперкоагуляції крові. Більше того, фенотип пацієнта з СН, зазвичай, представлений й іншими потужними факторами підвищеного тромбоемболічного ризику, які включають літній і старечий вік, АГ, ЦД, атеросклероз периферійних артерій, а також систолічну дисфункцію ЛШ. З огляду на це, високий сумарний ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП на тлі СН потребує перманентної реалізації

профілактичних заходів за допомогою антитромботичних засобів, насамперед антикоагулянтів [2, 57, 107, 108, 217, 238-240].

Отже, одним із завдань амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з СН є якомога більш рання діагностика ФП, а також регулярний контроль показників структурно-функціонального стану міокарда для своєчасного виявлення і корекції дисфункції ЛШ, зокрема на етапі підготовки до ЕКВ та після відновлення СР. Зауважимо, що гірша фоновіа систолічна функція ЛШ, за даними нашого дослідження, була одним із предикторів неутримання СР після планової ЕКВ у динаміці 6-місячного спостереження [113].

Рішення щодо доцільності планової кардіоверсії у пацієнтів з СН і персистентною ФП є певною мірою суперечливим. Відновлення та утримання СР в осіб з тривалими епізодами (≥ 90 днів) персистентної ФП і СН потенційно матиме низку суттєвих переваг: поліпшення стану гемодинаміки, відновлення внеску передсердь у наповнення ЛШ, запобігання «тахікардіоміопатії», а також поліпшення функціонального стану пацієнтів [6, 233-235].

У ретроспективному аналізі результатів дослідження RACE 3 [153, 205, 241] у хворих з нетяжкою СН частота випадків смерті або госпіталізації внаслідок СН була більшою в групі контролю ЧСС, тоді як побічні ефекти антиаритмічної терапії частіше виникали в групі контролю ритму. В іншому ретроспективному аналізі даних субдослідження програми DIAMOND [212, 242], за участю пацієнтів з ФП і ФВ ЛШ ≤ 35 %, відновлення та тривале збереження СР асоціювалося зі статистично значущим зниженням смертності. Результати невеликого за обсягом дослідження SAFE-II [243] свідчили про поліпшення якості життя та показників функції ЛП у пацієнтів з СН і ФП при виборі стратегії контролю ритму. Водночас, в єдиному проспективному дослідженні AF-CHF [61, 244] за участю 1376 пацієнтів, рутинне застосування стратегії контролю ритму у пацієнтів з СН і ФП не призвело до зменшення частоти випадків смерті від серцево-судинних причин порівняно з контролем ЧСС.

Зважаючи на суперечливі результати описаних вище досліджень, при формуванні дизайну нинішнього дослідження нами був врахований широкий

спектр критеріїв невключення, зокрема наявність тяжкої коморбідної патології [110-113].

Тактика ведення пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП на тлі СН, зокрема вирішення питання про доцільність та терміни кардіоверсії, має певні особливості. Враховуючи недоліки негайної кардіоверсії та аргументи на користь більш пізнього її проведення, а саме такі: низька ймовірність відновлення СР, особливо за тривалих епізодів персистентної ФП; збільшення анестезіологічного ризику у пацієнтів з тяжкою симптомною СН зі зниженою ФВ ЛШ; труднощі встановлення терміну початку епізоду ФП; ризик «нормалізаційних» емболій; висока частота швидкого спонтанного відновлення ритму на тлі оптимізації стану гемодинаміки (приблизно у 50 % пацієнтів з першим епізодом ФП ритм спонтанно відновлюється впродовж 24-48 год) [6, 233-235, 237-239, 245, 246], – нами була обрана тактика відтермінованої ЕКВ з обов'язковою попередньою антикоагулянтною й антиаритмічною терапією, а також медикаментозною корекцією СН.

Настанови з ведення пацієнтів з ФП позначають персистентну її форму як таку, що має підстави для спроби відновлення СР, проте акцент при прийнятті рішення зроблено на симптоматиці аритмії [2, 57]. Водночас, пацієнти з персистентною ФП часто скаржаться на неспецифічні прояви, як-от втомлюваність або зниження толерантності до фізичного навантаження, що ускладнює диференціювання ФП чи супутньої патології як провідної причини цих симптомів [22, 191, 247, 248].

Так, у нинішньому дослідженні вираженість суб'єктивної симптоматики у 61,7 % пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП відповідала класу 2b за EHRA. Ці пацієнти мали досить низьку щоденну фізичну активність, і не пов'язували наявні симптоми з власне аритмією. Часто у цієї категорії пацієнтів чітко не можна визначити час початку епізоду ФП, при цьому мінімальна вираженість серцебиття створює хибне враження про безсимптомність аритмії [22, 191, 247, 248]. Проведення ЕКВ у таких пацієнтів додатково матиме

«діагностичний» характер, оскільки в цьому випадку переслідує за мету оцінити динаміку симптоматики при стабільному СР [31].

Більшість пацієнтів зі стійкими формами ФП відчують деяке полегшення симптомів після кардіоверсії. Навпаки, якщо пацієнт не відчуває поліпшення симптоматики на тлі СР, подальше дотримання стратегії контролю ритму є менш привабливою, враховуючи те, що для досягнення довгострокового його утримання можуть знадобитися проведення численних катетерних утручань та/або тривале приймання антиаритмічних препаратів з можливим розвитком їхніх побічних ефектів [22, 31, 191].

Незважаючи на те, що електроімпульсна терапія має низьку довгострокову ефективність [30, 58, 249], деякі автори [31, 250-252] розглядають ЕКВ при персистентній ФП як своєрідний «місток» до катетерних методів лікування (рисунок 1 додатку Г; адаптовано за [31]).

Для поліпшення ефективності ЕКВ та підвищення ймовірності утримання СР в обстеженій когорті пацієнтів, зокрема в осіб з СН, було рекомендоване тривале приймання аміодарону [66-69, 253-255], оскільки для інших антиаритмічних препаратів доказів ефективності у пацієнтів з персистентною ФП не було встановлено [256].

Водночас, зауважимо, що в сучасній клініці дедалі доступнішими стають катетерні методи лікування ФП, ефективність та безпечність яких доведені у багатьох дослідженнях [2, 35, 57, 64, 65, 257-259]. На це важливо зважати з огляду на обмежені можливості тривалого застосування аміодарону [260] і, відтак, – медикаментозного утримання СР [107, 108, 260-262].

Суттєвий вплив на частоту рецидивів ФП має також фонове лікування СН. І хоча воно безпосередньо не впливає на електрофізіологічні властивості міокарда, у багатьох великих контрольованих дослідженнях було доведено сприятливі ефекти фонового лікування блокаторами РАС, β -адреноблокаторами й АМКР на частоту виникнення ФП *de novo*, а також рецидивів ФП у хворих із СН [2, 6, 57, 263-265]. При аналізі фонові фармакотерапії у нинішньому дослідженні встановлено, що у пацієнтів з персистентною ФП тривалістю ≥ 90

днів, порівняно з менш тривалими її епізодами (<90 днів), частіше виникала потреба у застосуванні АМКР і петльових діуретиків.

Вплив нейрогуморальних модуляторів на імовірність виникнення ФП, доведений у багатьох рандомізованих дослідженнях, можна пояснити тим, що підвищення тиску та розтягнення ЛП асоціюється з прискоренням деполяризації і реполяризації клітин, формуванням спонтанної ектопічної активності та зменшенням тривалості рефрактерних періодів. Тож потенційною метою терапевтичного впливу може стати гемодинамічне розвантаження передсердь і блокада іонних каналів, залежних від розтягнення камер серця. Крім того, наслідком гемодинамічного перевантаження є зміни тривалості ефективного рефрактерного періоду передсердь, які визначають відмінності тривалості поширення електричного імпульсу. Розтягнення клітин і волокон міокарда асоціюється також з вивільненням катехоламінів та посиленням ефектів ангіотензину II через «надрегуляцію» («up-regulation») відповідних рецепторів. Зміни активності ангіотензину II відіграють ключову роль у тісному зв'язку ФП та СН. Підвищення концентрації ангіотензину II у тканині передсердь поєднується з фіброзом і гіпертрофією міокарда, синтезом колагену I, водночас, – з порушеннями активності колагенази [6, 47, 51, 187-190, 217, 220-222, 266-271].

У зв'язку з цим існують різноманітні теоретичні підстави на користь профілактики виникнення ФП з допомогою блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зокрема, результати наведеного вище дослідження RACE 3 [153, 205, 241] свідчать про важливість призначення АМКР для утримання СР в пацієнтів з персистентною ФП і нетяжкою СН після кардіоверсії.

Фрагмент дисертаційного дослідження щодо визначення предикторів ефективності ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП передбачав порівняння клінічно-інструментальних показників у групах з відновленим та невідновленим СР. У пацієнтів з персистентною ФП і тривалістю епізоду аритмії ≥ 90 днів, в яких планова ЕКВ виявилася неефективною, порівняно з групою відновленого СР, частіше визначали тяжчий перебіг СН,

потребу у проведенні ПКВ, наявність ЛГ (ТТЕ) і ФСК у ЛП (ТЕЕ), а також виявляли вираженішу дилатацію ЛШ. За результатами мультिवаріантного логістичного регресійного аналізу, відсутність ФСК у ЛП, серед інших асоційованих факторів, виявилася єдиним незалежним предиктором відновлення СР серед включених пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП [111].

Загальновідомо, що розвиток персоніфікованої (пацієнт-орієнтованої) медицини передбачає належне фенотипування пацієнтів, включаючи таких з ФП неклапанного генезу [224, 272, 273]. Беручи до уваги суттєвий дефіцит даних крос-секційних та проспективних досліджень щодо такого специфічного паттерну, як тривало персистентна ФП, видається доцільним дослідити взаємозв'язки між різноманітними фенотиповими клінічними та інструментальними характеристиками таких пацієнтів, включаючи показники, що є інтегральними за свою суттю. ФСК у ЛП (включаючи його «щільний» патерн), визначений за допомогою ТЕЕ, може бути серед таких інтегральних фенотипових характеристик [112]. Подібний підхід до аналізу даних дозволяє встановити визначальні фактори, асоційовані з ФСК у ЛП, і може потенційно сприяти оптимізації заходів, спрямованих на підвищення ефективності кардіоверсії та збільшення ймовірності успішного підтримання СР у динаміці спостереження серед пацієнтів з ФП і тривалими (≥ 90 днів) її епізодами [274].

Спонтанне (ехо)контрастування є досить частим феноменом у пацієнтів з ФП [178]. У фрагменті нинішнього дослідження, присвяченому вивченню предикторів ефективності ЕКВ, ФСК був виявлений у 69 (60 %) зі 115 пацієнтів. Це узгоджується з даними про те, що поширеність випадків спонтанного (ехо)контрастування може перевищувати 50 % у пацієнтів з ФП неклапанного генезу, при цьому частота його виявлення є вищою при непароксизмальній ФП, у порівнянні з її пароксизмальною формою [177, 178].

Наявність СН стадії С і ЦД виявилися найбільш значущими клінічними факторами, асоційованими з ФСК (у цілому) і «щільним» ФСК, відповідно [112]. Загальнознаним є те, що ці стани підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП, а також тісно пов'язані з електричним та

структурним ремоделюванням міокарда, і, відповідно, – прогресуванням цієї аритмії [2, 152, 275].

Незважаючи на те, що ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявився вищим за наявності ФСК (у порівнянні з таким без ФСК), цей показник не фігурував як незалежний маркер спонтанного (ехо)контрастування серед включених нами пацієнтів [112]. Натепер існує обмаль даних щодо ролі шкали ризику CHA₂DS₂-VASc у прогнозуванні виникнення ФСК у пацієнтів з ФП неклапанного генезу. Ця шкала не включає цілу низку факторів, імовірно асоційованих з формуванням ФСК, як-то тип ФП, біохімічні показники (функціональний стан нирок, гіперурикемія тощо), ехокардіографічні параметри (гіпертрофія ЛШ, геометрія ЛП, дисфункція ЛП, ВЛП і ЛШ), а також маркери фіброзу ЛП [140, 176, 178, 180, 276].

Серед показників ТТЕ, наявність ЛГ тісно асоціювалося з ФСК у включених нами пацієнтів з тривало персистентною ФП. Наявні дані експериментальних та клінічних досліджень свідчать про те, що ЛГ може позиціонуватися як маркер підвищення кінцевого діастолічного диску наповнення ЛШ і, відповідно, – тиску у ЛП [182, 185]. Отже, терапевтичні заходи, спрямовані на зниження кінцевого діастолічного диску наповнення ЛШ у пацієнтів з СН і ФП, потенційно можуть сприяти зниженню ризику як тромбоемболічних подій, так і прогресування цієї аритмії [185].

З патофізіологічної точки зору, ФСК тісно пов'язаний зі станом тканини передсердь [140]. Взаємовідношення ФП і фіброзу передсердь реалізуються за принципом «порочного кола», при цьому посилення останнього фактора може сприяти формуванню ФСК та тромбоутворенню у ЛП [178]. У нашому дослідженні встановлений тісний зв'язок між зниженням ШВК ВЛП та ФСК, включаючи його «щільний» патерн [112]. Загалом, ця асоціація відображає прогресування ремоделювання ЛП з розвитком передсердної кардіоміопатії [176, 180, 276]. Більше того, значущість фіброзу ЛП як фактора, асоційованого з ФСК, стає суттєвішою саме при персистентній ФП, на відміну від її пароксизмальної

форми, де цей взаємозв'язок визначається, більшою мірою, геометрією і функціональним станом ЛП [276].

Таким чином, поряд з власне ФСК, зокрема його «щільним» патерном, асоційовані клінічні та ехокардіографічні фактори доцільно враховувати у системі комплексного ведення пацієнтів з тривалими епізодами ФП, з метою зниження ризику тромбоемболічних подій та уповільнення прогресування цієї аритмії [112].

Вивченню предикторів рецидивування ФП – як після процедури ЕКВ, так і катетерної абляції – присвячено багато наукових досліджень [277-283]. У нинішньому дослідженні неутримання СР при 6-місячному спостереженні після планової ЕКВ у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної ФП асоціювалося з тяжчим перебігом СН, вираженішою дилатацією і гіршою систолічною функцією ЛШ, частішим виявленням ЛГ II ступеня, порушенням кінетики ВЛП та візуалізацією ФСК у ЛП [113].

Виявлені нами відмінності між групами утримання і неутримання СР за низкою показників структурно-функціонального стану міокарда, вочевидь, є проявом механічного ремоделювання камер серця внаслідок тривалого епізоду ФП [6, 217]. Окрім того, за даними ТЕЕ, серед пацієнтів з неутриманням СР частіше візуалізували ФСК (зокрема III-IV ступенів – на рівні тенденції) та реєстрували випадки ШВК ВЛП ≤ 40 см/с [112], – як маркери ризику тромбоемболічних ускладнень при персистентній ФП, а також показники, що можуть бути додатково враховані при плануванні відновлення СР шляхом ЕКВ у пацієнтів з тривалими її епізодами [284]. Так, за даними літератури, рецидиви ФП траплялися частіше серед пацієнтів з пригніченням скоротливої функції ВЛП [282, 285-289], тоді як ШВК ВЛП >40 см/с виявилася предиктором утримання СР упродовж одного року [138]. Як відомо, збереження механічної функції ВЛП є важливим фактором запобігання тромбоутворення при ФП [290, 291]. Поряд з цим, є дані щодо частішого рецидивування ФП після кардіоверсії у пацієнтів з візуалізованим ФСК у ЛП [282, 292-294].

Ще один важливий результат проведеного нами дослідження полягає в урахуванні динаміки показників структурно-функціонального стану міокарда, зокрема передсердь, як можливих факторів, що додатково сприяють утриманню СР [113]. Наголосимо, що у клінічній практиці при виборі стратегії ведення пацієнтів зі стійкими формами ФП часто не враховується здатність передсердь, зокрема ЛП, до зворотного ремоделювання, що може сприяти утриманню СР, а також особливостей рецидивування персистентної ФП після планової ЕКВ. «Відповідь» на ЕКВ персистентної (тобто клінічно «несамотермінуючої») ФП у літературі позначають схемою «1-1-1-1-1» (рисунок 2 додатку Г) [30].

Неефективність ЕКВ найчастіше пов'язана з неповним охопленням передсердя розрядом постійного струму. У наступну хвилину може виникнути негайний рецидив ФП через миттєву гіпервразливість тканини передсердь після шоку [295, 296]. Після цього відзначають один день безперервного СР, впродовж якого передсердя нездатні до фібриляції, – так званий «безрецидивний проміжок» («relapse gap»), ймовірно, пов'язаний з оглушенням передсердь [296]. Підгострі рецидиви є частими впродовж 1-2 тижнів після ЕКВ, що пов'язують з просторово нерівномірним зворотним електричним ремоделюванням, яке посилює електричну нестабільність передсердь [249]. Після завершення зворотного електричного ремоделювання настає такий званий «пізній» період, коли частота рецидивів ФП суттєво зменшується [30]. Ці особливості, вочевидь, мають враховуватися при плануванні відновлення СР шляхом ЕКВ.

Отримані нами результати свідчать про те, що навіть при тривалих епізодах персистентної ФП відновлення СР є доцільним, оскільки у пацієнтів з утриманим СР, за даними ТТЕ у динаміці спостереження, реєструють ознаки зворотного ремоделювання лівих відділів серця і ПП. Навпаки, неутримання СР асоціювалося з погіршенням систолічної функції ЛШ, прогресуванням ЛГ і посиленням регургітації на ТК [113]. Отже, регрес структурно-функціональних змін міокарда на тлі стійкого СР, імовірно, є важливою передумовою для подальшого його утримання («sinus rhythm begets sinus rhythm» [196, 297]), і

потребує регулярного моніторингу у динаміці спостереження за пацієнтам з персистентною ФП після проведення кардіоверсії з приводу тривалого її епізоду.

Серед обмежень здійсненого дослідження слід вказати відносно невеликий об'єм залученої вибірки, а також те, що отримані нами результати неможливо поширити на всю категорію пацієнтів з тривалими епізодами ФП. Це пов'язано з тим, що були застосовані критерії відбору пацієнтів з відносно недилатованими камерами серця та початковим припущенням про потенційну можливість досягнення ефекту кардіоверсії, а також без тяжких коморбідних станів, які могли би зменшити імовірність відновлення СР. Крім того була відсутня рандомізація щодо використання різних класів антиаритмічних препаратів після відновлення СР. Також упродовж терміну спостереження пацієнтам не проводилися катетерні втручання, які потенційно також могли сприяти утриманню СР. Поряд з цим, можна припускати наявність відмінностей перебігу аритмії у пацієнтів з «первинно персистентною» ФП і таких, в яких раніше діагностували пароксизмальну ФП. Очевидно, ці відмінності можуть бути предметом окремого дослідження.

Загалом, подальша розробка підходів щодо ведення пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної ФП, зокрема з використанням катетерних та хірургічних технологій, є надзвичайно актуальним і перспективним завданням наукового пошуку.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить нове вирішення актуального науково-практичного завдання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (спеціальність 222 «Медицина») – удосконалення підходів до ведення пацієнтів з «пізньою» персистентною фібриляцією передсердь неклапанного генезу (з тривалістю її епізодів 90 і більше днів) на основі оцінювання вихідних клінічно-інструментальних характеристик, визначення предикторів відновлення та утримання синусового ритму, змін структурно-функціонального стану міокарда при 6-місячному проспективному спостереженні.

1. Тривалість епізоду персистентної фібриляції передсердь ≥ 90 днів, порівняно з менш тривалими її епізодами (< 90 днів), асоціюється з тяжчим перебігом серцевої недостатності (IV функціональний клас за NYHA: 12,2 % проти 1,6 %, відповідно; $p=0,012$), частішим виявленням систолічної дисфункції лівого шлуночка (23,7 % проти 4,8 %, відповідно; $p=0,001$), феномену спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді (59,1 % проти 18,7 %, відповідно; $p<0,001$), а також зниження швидкості вигнання крові з вушка лівого передсердя до рівня ≤ 40 см/с (66,1 % проти 39,1 % у групі < 90 днів; $p<0,001$).

2. Відновлення синусового ритму методом електричної кардіоверсії досягнуто у 51,3 % пацієнтів з тривалістю епізоду персистентної ФП ≥ 90 днів. Відсутність ефекту електричної кардіоверсії у 48,7 % пацієнтів асоціювалася з тяжчим перебігом серцевої недостатності, вираженішою дилатацією лівого шлуночка, частішим виявленням легеневої гіпертензії та феномену спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді. Відсутність феномену спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді, серед інших асоційованих факторів, виявилася єдиним незалежним предиктором відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь (відношення шансів 8,90 (95 % довірчий інтервал 4,15-19,11); $p<0,001$).

3. У пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної фібриляції передсердь найбільш значущими факторами, асоційованими з феноменом спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді, виявилися такі: серцева недостатність стадії С, гірша швидкість вигнання крові з вушка лівого передсердя, а також наявність ознак легеневої гіпертензії. Водночас, наявність цукрового діабету, поряд з гіршою швидкістю вигнання крові з вушка лівого передсердя, – виявилися факторами, тісно асоційованими з феноменом спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді III-IV ступенів.

4. Утримання синусового ритму впродовж 6-місячного спостереження відзначено у 54 % пацієнтів з тривалими (≥ 90 днів) епізодами персистентної фібриляції передсердь та попередньою ефективною електричною кардіоверсією. Незалежними предикторами утримання синусового ритму у динаміці проспективного спостереження у цих пацієнтів виявилися такі: краща систолічна функція лівого шлуночка (відношення шансів 1,07 (95 % довірчий інтервал 1,01-1,13); $p=0,021$), менш виражені ознаки легеневої гіпертензії (відношення шансів 0,24 (95 % довірчий інтервал 0,06-0,93); $p=0,038$), а також швидкість вигнання крові з вушка лівого передсердя >40 см/с (відношення шансів 4,33 (95 % довірчий інтервал 1,06-17,78); $p=0,042$).

5. Утримання синусового ритму впродовж 6-місячного спостереження після планової електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими (90 і більше днів) епізодами персистентної фібриляції передсердь асоціювалося зі зворотним ремоделюванням лівих камер серця і правого передсердя. Натомість, неутримання синусового ритму у динаміці проспективного спостереження у цих пацієнтів асоціювалося з подальшим погіршенням систолічної функції лівого шлуночка, прогресуванням легеневої гіпертензії та посиленням регургітації на трикуспідальному клапані.

6. Особливістю підготовки до електричної кардіоверсії у пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь тривалістю ≥ 90 днів, у порівнянні з менш тривалими її епізодами (<90 днів), є частіша потреба в застосуванні засобів лікування серцевої недостатності, зокрема антагоністів мінералокортикоїдних

рецепторів (60,9 % проти 35,9 %, відповідно; $p=0,001$) і петльових діуретиків (56,5 % проти 37,5 %, відповідно; $p=0,015$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При тривалості епізоду персистентної фібриляції передсердь неклапанного генезу ≥ 90 днів базисною стратегією лікування є відновлення синусового ритму методом електричної кардіоверсії. Усім пацієнтам з епізодами персистентної фібриляції передсердь тривалістю ≥ 90 днів під час проведення трансезофагеальної ехокардіографії слід оцінювати швидкість вигнання крові з вушка лівого передсердя та наявність феномену спонтанного (ехо)контрастування у лівому передсерді. Відсутність феномену (ехо)спонтанного контрастування у лівому передсерді та швидкість вигнання крові з вушка лівого передсердя >40 см/с є додатковими аргументами на користь відновлення синусового ритму методом електричної кардіоверсії.

2. Поряд з антикоагулянтною терапією, усім пацієнтам з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь (90 і більше днів), з метою підвищення ефективності електричної кардіоверсії та подальшого утримання синусового ритму, і за відсутності протипоказів, доцільно призначати аміодарон упродовж, щонайменше, 3 тижнів до і 3 місяців після процедури відновлення синусового ритму, а також, за наявності дисфункції лівого шлуночка, – базисну фармакотерапію серцевої недостатності.

3. Пацієнти з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь (≥ 90 днів), після проведення електричної кардіоверсії, потребують ретельного клінічно-електрокардіографічного моніторингу для визначення потреби в антиаритмічній терапії з метою профілактики рецидивів аритмії, а також оцінювання структурно-функціонального стану міокарда в динаміці спостереження за допомогою трансторакальної ехокардіографії для корекції медикаментозного лікування серцевої недостатності. Здатність до зворотного ремоделювання камер серця свідчить про доцільність подальшого дотримання стратегії контролю синусового ритму за допомогою антиаритмічних засобів і, за

необхідності, – катетерних методів лікування – для протидії формуванню і прогресуванню серцевої недостатності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS, et al. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 17;79(19):1932-48. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.337.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014 Jun 16;6:213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
5. Срібна ОВ, Сичов ОС, Кваша ОО, Смирнова ІІ. Артеріальна гіпертензія та фібриляція/тріпотіння передсердь: асоціативність зв'язку за даними епідеміологічного дослідження. *Артеріал. гіпертензія.* 2017;5(55):27-31. doi: 10.22141/2224-1485.5.55.2017.115336.
6. Жарінов ОЙ, Куць ВО, редактори. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля; 2022. 248 с.
7. 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 Oct 7;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

8. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013 Aug;110(2):213-22. doi: 10.1160/TH13-02-0165.
9. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):4744-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.234.
10. Sanmartín M, Fraguera Fraga F, Martín-Santos A, Moix Blázquez P, García-Ruiz A, Vázquez-Caamaño M, et al. A campaign for information and diagnosis of atrial fibrillation: "pulse week". *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013 Jan;66(1):34-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2012.05.012.
11. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Dec;15(12):744-56. doi: 10.1038/s41569-018-0075-z.
12. Pallisgaard J, Greve AM, Lock-Hansen M, Thune JJ, Fosboel EL, Devereux RB, et al. Atrial fibrillation onset before heart failure or vice versa: what is worst? A nationwide register study. *Europace.* 2023 Feb 16;25(2):283-90. doi: 10.1093/europace/euac186.
13. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2015 May 26;131(21):1843-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145.
14. Целуйко ВЙ, Салем ФБ, Лопіна НА, Кузнецов ІВ. Фібриляція передсердь при гострому коронарному синдромі: клініко-анамнестичні особливості та вплив на перебіг. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія.* 2019;1(24):29-36. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.1.2936>.
15. Целуйко ВЙ, Бен СФ, Лопіна НА. Предикторна цінність ехокардіографічних показників щодо виникнення фібриляції передсердь у

хворих з гострим коронарним синдромом. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2019;2(25):39-49. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.2.3949>.

16. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad191. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Epub ahead of print.

17. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012 Feb;30(2):239-52. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.

18. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub ahead of print.

19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

20. Сичов ОС, Горбась ІМ, Срібна ОВ. Епідеміологічна оцінка поширеності різних форм фібриляції/тріпотіння передсердь та факторів їх виникнення в неорганізованій міській популяції. *Кровообіг та гемостаз*. 2005;3-4:97-104.

21. Павлик НС, Черняга-Ройко УП, Сороківський МС, Акер АВ, Жарінов ОЙ. Діагностика та прогностичне значення безсимптомної фібриляції передсердь. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія*. 2019;2(25):5-21. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.2.521>.

22. Andrade JG, Deyell MW, Bennett R, Macle L. Assessment and management of asymptomatic atrial fibrillation. *Heart*. 2023 Jul 28;heartjnl-2023-322428. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322428. Epub ahead of print.

23. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015 Feb 1;36(5):288-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.

24. Жарінов ОЙ, Залізна ЮІ, Міхалев КО. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь. *Серце і судини*. 2014;4:33-39.

25. Ambrosio G, Camm AJ, Bassand JP, Corbalan R, Kayani G, Carluccio E, et al. Characteristics, treatment, and outcomes of newly diagnosed atrial fibrillation patients with heart failure: GARFIELD-AF. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1139-49. doi: 10.1002/ehf2.13156.

26. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driessen AHG, et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:137-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.127.

27. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):157-208. doi: 10.1093/europace/eux275.

28. Magnocavallo M, Della Rocca DG, Lavallo C, Chimenti C, Carola G, Mohanty S, et al. 471 Arrhythmia-free survival in early-persistent atrial fibrillation patients undergoing radiofrequency catheter ablation [Internet]. *Eur Heart J Suppl*. 2021 Dec;23 (Suppl G):suab127.049 [cited 2023 Jul 18]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/23/Supplement_G/suab127.049/6456905. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab127.049>.

29. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.06.2016 № 597. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь». [Інтернет]. Київ; 2016 [цитовано 2023 Серп 21]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ukpmd_fibrpreds.pdf.

30. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB, Van Gelder IC. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace*. 2020 Aug 1;22(8):1149-61. doi: 10.1093/europace/euaa057.
31. Umeojiako WI, Dali M, Lewis M, Chan T, Nageye F, Gladman J, et al. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation in the era of catheter ablation: a real-world observational study. *Eur J Arrhythm Electrophysiol*. 2022;8(1):25-9. doi: 10.17925/ejae.2022.8.1.25.
32. Скибчик ЯВ. Клінічні форми та сучасна термінологія. В: Жарінов ОЙ, Куць ВО, редактори. Фібриляція і тріпотіння передсердь. Київ: Четверта хвиля; 2022. Розділ 2; с. 28-36.
33. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.
34. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Варіанти перебігу і ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія*. 2022;37(3-4):5-14. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.514>.
35. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275-e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
36. Mansour M, Calkins H, Osorio J, Pollak SJ, Melby D, Marchlinski FE, et al. Persistent Atrial Fibrillation Ablation With Contact Force-Sensing Catheter: The Prospective Multicenter PRECEPT Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Aug;6(8):958-69. doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.024.
37. DeLurgio DB, Gill JS, Ahsan S, Kaba RA, Plasseraud KM, Halkos ME. Hybrid Convergent Procedure for the Treatment of Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021 Oct;10(3):198-204. doi: 10.15420/aer.2021.24.

38. Magnocavallo M, Parlavecchio A, Vetta G, Gianni C, Polselli M, De Vuono F, et al. Catheter Ablation versus Medical Therapy of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2022 Sep 21;11(19):5530. doi: 10.3390/jcm11195530.
39. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJ. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Nov-Dec;48(3):153-68. doi: 10.1016/j.pcad.2005.06.014.
40. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954-68. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1954.
41. Konrad T, Theis C, Mollnau H, Sonnenschein S, Ocete BQ, Bock K, et al. Primary Persistent Atrial Fibrillation: A Distinct Arrhythmia Subentity of an Ablation Population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Dec;26(12):1289-94. doi: 10.1111/jce.12818.
42. Lim HS, Denis A, Middeldorp ME, Lau DH, Mahajan R, Derval N, et al. Persistent Atrial Fibrillation From the Onset: A Specific Subgroup of Patients With Biatrial Substrate Involvement and Poorer Clinical Outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Apr;2(2):129-39. doi: 10.1016/j.jacep.2015.12.014.
43. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959 Jul;58(1):59-70. doi: 10.1016/0002-8703(59)90274-1.
44. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
45. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014 Apr 8;129(14):1472-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.

46. Nattel S. Paroxysmal atrial fibrillation and pulmonary veins: relationships between clinical forms and automatic versus re-entrant mechanisms. *Can J Cardiol.* 2013 Oct;29(10):1147-9. doi: 10.1016/j.cjca.2013.07.797.
47. 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 Apr 25;114(9):1453-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
48. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(15):1870-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs079.
49. Deshmukh A, Barnard J, Sun H, Newton D, Castel L, Pettersson G, et al. Left atrial transcriptional changes associated with atrial fibrillation susceptibility and persistence. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Feb;8(1):32-41. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001632.
50. Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, et al. Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 May;26(5):484-92. doi: 10.1111/jce.12651.
51. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 10;63(22):2335-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
52. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Jul;23(7):797-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x.
53. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(35):2731-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs194.

54. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161.
55. De Oliveira IM, Oliveira BD, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Fibrosis, myocardial crossings, disconnections, abrupt turns, and epicardial reflections: do they play an actual role in human permanent atrial fibrillation? A controlled necropsy study. *Cardiovasc Pathol*. 2013 Jan-Feb;22(1):65-9. doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.001.
56. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061.
57. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104-32. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
58. Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ; RAtE Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*. 2003 Jun;7(2):118-21. doi: 10.1023/a:1027439430017.
59. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
60. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000 Nov 25;356(9244):1789-94. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03230-x.

61. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
62. Fosbol EL, Holmes DN, Piccini JP, Thomas L, Reiffel JA, Mills RM, et al. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry. *J Am Heart Assoc*. 2013 Jul 18;2(4):e000110. doi: 10.1161/JAHA.113.000110.
63. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan;16(1):6-14. doi: 10.1093/europace/eut263.
64. Marrouche NF, Kheirikhahan M, Brachmann J. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):492. doi: 10.1056/NEJMc1806519.
65. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1275-85. doi: 10.1001/jama.2019.0692.
66. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
67. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019 Jun 1;21(6):856-63. doi: 10.1093/europace/euy310.
68. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, Wiesfeld AC, Hillege HL, et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(15):1784-92. doi: 10.1001/jama.300.15.1784.

69. Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *Europace*. 2021 Apr 10;23(23 Suppl 2):ii14-ii22. doi: 10.1093/europace/euaa426.
70. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1812-22. doi: 10.1056/NEJMoa1408288.
71. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jan 20;65(2):196-206. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.034.
72. Lo LW, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, et al. Predicting factors for atrial fibrillation acute termination during catheter ablation procedures: implications for catheter ablation strategy and long-term outcome. *Heart Rhythm*. 2009 Mar;6(3):311-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.11.013.
73. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Feb;8(1):18-24. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001943.
74. Kordík P, Křemen V, Lhotská L. The GAME Algorithm Applied to Complex Fractionated Atrial Electrograms Data Set. In: Kůrková V, Neruda R, Koutník J, editors. *Artificial Neural Networks - ICANN 2008*. ICANN 2008. Lecture Notes in Computer Science. Vol. 5164. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. p. 859-868. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-540-87559-8_89.
75. Mody BP, Raza A, Jacobson J, Iwai S, Frenkel D, Rojas R, Aronow WS. Ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Transl Med*. 2017 Aug;5(15):305. doi: 10.21037/atm.2017.05.21.
76. Imberti JF, Ding WY, Kotalczyk A, Zhang J, Boriani G, Lip G, et al. Catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021 Oct;107(20):1630-6. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319496.

77. Je HG, Shuman DJ, Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Oct;48(4):531-40; discussion 540-1. doi: 10.1093/ejcts/ezu536.

78. Scheinman MM. Atrial fibrillation therapy: rate versus rhythm control. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 May;26(5):1175-7. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00166.x.

79. Guiraudon GM, Jones DL, Skanes A, Tweedie E, Klein GJ. Revisiting right atrial isolation rationale for atrial fibrillation: functional anatomy of interatrial connections. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013 Sep;37(3):267-73. doi: 10.1007/s10840-013-9804-8.

80. Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, DeGroot KW, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Jan;12(1):15-9. doi: 10.1016/s1043-0679(00)70011-6.

81. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Apr;101(4):584-92.

82. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RD, Lappas DG. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Aug;110(2):473-84. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70244-X.

83. Ruaengsri C, Schill MR, Khiabani AJ, Schuessler RB, Melby SJ, Damiano RJ Jr. The Cox-maze IV procedure in its second decade: still the gold standard? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Apr 1;53(suppl_1):i19-i25. doi: 10.1093/ejcts/ezx326.

84. Грицай ОМ, Жарінов ОЙ, Скибчик ЯВ, Житинський ЄВ, Косенко МІ, Кучмей ТВ. Досвід виконання процедури Maze як окремого етапу кардіохірургічних втручань у пацієнтів з фібриляцією передсердь. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія.* 2013;1(3):6-12.

85. Compier MG, Braun J, Tjon A, Zeppenfeld K, Klautz RJ, Schaliij MJ, Trines SA. Outcome of stand-alone thoracoscopic epicardial left atrial posterior box

isolation with bipolar radiofrequency energy for longstanding persistent atrial fibrillation. *Neth Heart J*. 2016 Feb;24(2):143-51. doi: 10.1007/s12471-015-0785-3.

86. Pojar M, Haman L, Parizek P, Myjavec A, Gofus J, Vojacek J. Midterm outcomes of mini-invasive surgical and hybrid ablation of atrial fibrillation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Sep;163(3):233-40. doi: 10.5507/bp.2018.050.

87. Грицай ОМ, Скибчик ЯВ, Мокрик ІЮ, Житинський ЄВ, Куць ВО, Жарінов ОЙ, Тодуров БМ. Методи лікування фібриляції передсердь у пацієнтів з клапанною патологією серця. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія*. 2019;1(24):5-13. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.1.513>.

88. Ramlawi B, Abu Saleh WK. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2015 Apr-Jun;11(2):104-8. doi: 10.14797/mdcj-11-2-104.

89. Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. *Curr Opin Cardiol*. 2015 Jan;30(1):58-64. doi: 10.1097/HCO.0000000000000125.

90. McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, Dvirnik N, An KR, Fortin G, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018 Sep 1;20(9):1442-50. doi: 10.1093/europace/eux336.

91. Spector PS, Correa de Sa DD, Tischler ES, Thompson NC, Habel N, Stinnett-Donnelly J, et al. Ablation of multi-wavelet re-entry: general principles and in silico analyses. *Europace*. 2012 Nov;14 Suppl 5:v106-v111. doi: 10.1093/europace/eus278.

92. McCarthy PM, Cox JL, Kislitsina ON, Kruse J, Churyla A, Malaisrie SC, Mehta CK. Surgery and Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: History, Current Practice, and Future Directions. *J Clin Med*. 2021 Dec 31;11(1):210. doi: 10.3390/jcm11010210.

93. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021 Mar;25(6):2764-75. doi: 10.1111/jcmm.16350.
94. Hartley A, Shalhoub J, Ng FS, Krahn AD, Laksman Z, Andrade JG, et al. Size matters in atrial fibrillation: the underestimated importance of reduction of contiguous electrical mass underlying the effectiveness of catheter ablation. *Europace*. 2021 Nov 8;23(11):1698-1707. doi: 10.1093/europace/euab078.
95. Maltais S, Forcillo J, Bouchard D, Carrier M, Cartier R, Demers P, et al. Long-term results following concomitant radiofrequency modified maze ablation for atrial fibrillation. *J Card Surg*. 2010 Sep;25(5):608-13. doi: 10.1111/j.1540-8191.2010.01087.x.
96. Demaria RG, Pagé P, Leung TK, Dubuc M, Malo O, Carrier M, Perrault LP. Surgical radiofrequency ablation induces coronary endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Mar;23(3):277-82. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00810-2.
97. Weber H, Sagerer-Gerhardt M, Heinze A. Laser catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Longterm results. *J Atr Fibrillation*. 2017 Aug 31;10(2):1588. doi: 10.4022/jafib.1588.
98. Viola N, Williams MR, Oz MC, Ad N. The technology in use for the surgical ablation of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jul;14(3):198-205. doi: 10.1053/stcs.2002.35292.
99. Williams MR, Casher JM, Russo MJ, Hong KN, Argenziano M, Oz MC. Laser energy source in surgical atrial fibrillation ablation: preclinical experience. *Ann Thorac Surg*. 2006 Dec;82(6):2260-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.035.
100. Manasse E, Colombo PG, Barbone A, Braidotti P, Bulfamante G, Roicalli M, Gallotti R. Clinical histopathology and ultrastructural analysis of myocardium following microwave energy ablation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Apr;23(4):573-7. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00835-7.
101. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version

2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

102. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

103. Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Body mass index categories in observational studies of weight and risk of death. *Am J Epidemiol.* 2014 Aug 1;180(3):288-96. doi: 10.1093/aje/kwu111.

104. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

105. 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. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

106. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

107. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.

108. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

109. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.

110. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. *Укр. кардіол. журн.* 2021;28(4):23-32. doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.4.2332>.

111. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. *Кардіохірургія та інтервен. кардіологія.* 2022;36(1-2): 47-57. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.1-2.4757>.

112. Skybchuk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OJ. Association of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Wiad Lek.* 2022;75(11 pt 1):2652-7. doi: 10.36740/WLek202211118.

113. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ. Предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів із пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії під час 6-місячного проспективного спостереження. *Укр. кардіол. журн.* 2023;30(3-4):7-19. doi: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.719>.

114. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart.* 2015;101(19):1526-30. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307656.

115. Inácio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosário J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial

fibrillation: Systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation*. 2016 Mar;100:66-75. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.12.009.

116. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1282-7. doi: 10.1161/01.cir.101.11.1282.

117. Kirkland S, Stiell I, AlShawabkeh T, Campbell S, Dickinson G, Rowe BH. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2014 Jul;21(7):717-26. doi: 10.1111/acem.12407.

118. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Løfgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020 Feb 1;41(5):626-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehz585.

119. Yu CY, Lin CH, Yang YH. Human body surface area database and estimation formula. *Burns*. 2010 Aug;36(5):616-29. doi: 10.1016/j.burns.2009.05.013.

120. Fu EL, Coresh J, Grams ME, Clase CM, Elinder CG, Paik J, Ramspek CL, et al. Removing race from the CKD-EPI equation and its impact on prognosis in a predominantly White European population. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 23;38(1):119-28. doi: 10.1093/ndt/gfac197.

121. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.

122. Жарінов ОЙ, Іванів ЮА, Куць ВО, редактори. Функціональна діагностика. Підручник для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України. Видання друге, доповнене і перероблене. Київ: Четверта хвиля; 2021. 784 с.

123. Bastiaenen R, Batchvarov V, Gallagher MM. Ventricular automaticity as a predictor of sudden death in ischaemic heart disease. *Europace*. 2012 Jun;14(6):795-803. doi: 10.1093/europace/eur342.

124. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Поташев СВ. Настанови з клінічної ехокардіографії: посіб. Київ: Наук. думка; 2018. 327 с.

125. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.

126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

127. Armstrong WF, Ryan T, editors. *Feigenbaum's Echocardiography*. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2018. 980 p.

128. Павлюк ВІ. Практична ехокардіографія. Львів: Видавництво МС; 2014. 146 с.

129. Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1185-91. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00072-2.

130. Лазоришинець ВВ, Коваленко ВМ, Руденко АВ, Вітовський РМ, Сичов ОС, Іванів ЮА, та ін. Рекомендації з проведення повноцінного черезстравохідного ехокардіографічного дослідження. Консенсус робочої групи Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів. *Укр. журн. серцево-судин. хірургії.* 2019;3(36):90-107. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.36/17\(090-107\)](https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.36/17(090-107)).

131. Lohvinov YM, Mikhaliev KO, Zharinov OJ. Contemporary echocardiographic assessment of atrial appendages in non-valvular atrial fibrillation. *Kardiol Pol.* 2015;73(9):701-10. doi: 10.5603/KP.2015.0162.

132. Fukuda N, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Nada T, Tamura Y. Transthoracic Doppler echocardiographic measurement of left atrial appendage blood

flow velocity: comparison with transoesophageal measurement. *Eur J Echocardiogr.* 2003 Sep;4(3):191-5. doi: 10.1016/s1525-2167(02)00166-x.

133. Fatkin D, Kelly R, Feneley M. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(4):961-9. doi:10.1016/0735-1097(94)90644-0.

134. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1932-8. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00643-4.

135. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 7;45(11):1807-12. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.071.

136. Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1622-6. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.

137. Herring N, Page SP, Ahmed M, Burg MR, Hunter RJ, Earley MJ, et al. The Prevalence of Low Left Atrial Appendage Emptying Velocity and Thrombus in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation on Uninterrupted Peri-procedural Warfarin Therapy. *J Atr Fibrillation.* 2013 Apr 6;5(6):761. doi: 10.4022/jafib.761.

138. Antonielli E, Pizzuti A, Pálincás A, Tanga M, Gruber N, Michelassi C, et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 1;39(9):1443-9. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01800-4.

139. Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park YD, Izumi S. Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: its features and significance. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Oct;6(4):744-9. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80476-9.

140. Akamatsu K, Ito T, Ozeki M, Miyamura M, Sohmiya K, Hoshiga M. Left atrial spontaneous echo contrast occurring in patients with low CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020 Aug 1;18(1):31. doi: 10.1186/s12947-020-00213-2.
141. Daniel WG, Nellessen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, Lichtlen PR. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jun;11(6):1204-11. doi: 10.1016/0735-1097(88)90283-5.
142. Zoppo F, Brandolino G, Berton A, Frigato N, Michieletto M, Zanocco A, et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Nov;35(2):151-8. doi: 10.1007/s10840-012-9707-0.
143. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
144. Hussain ST, Paul M, Morton G, Schuster A, Chiribiri A, Perera D, Nagel E. Correlation of Fractional Flow Reserve With Ischemic Burden Measured by Cardiovascular Magnetic Resonance Perfusion Imaging. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 1;120(11):1913-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.002.
145. Leone AM, De Caterina AR, Basile E, Gardi A, Laezza D, Mazzari MA, et al. Influence of the amount of myocardium subtended by a stenosis on fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013 Feb;6(1):29-36. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971101.
146. Khalangot M, Gurianov V, Kovtun V, Okhrimenko N, Kravchenko V, Tronko M. Prevalence of Type 1 Diabetes Correlates with Daily Insulin Dose, Adverse Outcomes and with Autoimmune Process Against Glutamic Acid Decarboxylase in Adults. In: Liu CP, editor. *Type 1 Diabetes - Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments* [Internet]. [place unknown]: IntechOpen; 2011 [cited 2023 Sep 04]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/24085>. doi: <https://doi.org/10.5772/20607>.

147. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-Statistics): навч. посіб. Київ: Вістка; 2018. 208 с.

148. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

149. Lang TA, Secic M, editors. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd ed. Philadelphia (PA): American College of Physicians; 2006. 490 p.

150. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance.* Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2009. 180 p.

151. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials.* 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 272 p.

152. Gunawardene MA, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes. *Europace.* 2022 Jun 6;24(Suppl 2):ii22-ii28. doi: 10.1093/europace/euab257.

153. Al-Jazairi MIH, Nguyen BO, De With RR, Smit MD, Weijs B, Hobbelt AH, et al. Antiarrhythmic drugs in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: results of the RACE 3 study. *Europace.* 2021 Sep 8;23(9):1359-68. doi: 10.1093/europace/euab062.

154. Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, Rickard J, Diab M, Aman W, et al. Randomized Study of Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Ablate in Sinus Rhythm Versus Ablate Complex-Fractionated Atrial Electrograms in Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Feb;9(2):e003596. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003596.

155. Della Rocca DG, Gasperetti A, Trivedi C, Mohanty S, Natale VM, Al-Ahmad A, et al. Abstract 12712: Arrhythmia-Free Survival in Early-Persistent Atrial Fibrillation Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation [Internet]. *Circulation.* 2018;138 (Suppl 1):A12712 [cited 2023 Jul 18]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.138.suppl_1.12712.

156. Donghua Z, Jian P, Zhongbo X, Feifei Z, Xinhui P, Hao Y, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013 Jan;36(1):27-32; discussion 32. doi: 10.1007/s10840-012-9727-9.

157. Skybchyk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OY. Clinical and instrumental characteristics of patients with persistent atrial fibrillation with planned electrical cardioversion, depending on the duration of paroxysm. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (для молодих вчених); 2022 Трав 30; Київ. Київ; 2022, с. 120-1. doi: 10.5281/zenodo.6844597.

158. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The cardiovascular risk factors profile and structural heart disease in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:e271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.772>.

159. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. Clinical and instrumental data of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Укр. кардіол. журн*. 2022;29(Дод 1):64.

160. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3250-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv513.

161. Benussi S, de Maat GE. Atrial remodelling and function: implications for atrial fibrillation surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Apr 1;53(suppl_1):i2-i8. doi: 10.1093/ejcts/ezx340.

162. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;10(1):65-77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.

163. De Vos CB, Crijns HJ, Tieleman RG. The fibrillating atrial myocardium visualized: an unexploited source of information. *Heart Rhythm*. 2009 Aug;6(8):1247-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.11.003.

164. Limantoro I, de Vos CB, Delhaas T, Weijs B, Blaauw Y, Schotten U, et al. Clinical correlates of echocardiographic tissue velocity imaging abnormalities of the

left atrial wall during atrial fibrillation. *Europace*. 2014 Nov;16(11):1546-53. doi: 10.1093/europace/euu047.

165. Wałek P, Sielski J, Gorczyca I, Roskal-Wałek 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 Jan 29;15(1):e0228239. doi: 10.1371/journal.pone.0228239.

166. Kottkamp H, Schreiber D. The Substrate in "Early Persistent" Atrial Fibrillation: Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or From a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy? *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Apr;2(2):140-2. doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.010.

167. Dudink EAMP, Erküner Ö, Berg J, Nieuwlaat R, de Vos CB, Weijs B, et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace*. 2018 Jun 1;20(6):929-34. doi: 10.1093/europace/eux217.

168. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The effectiveness of sinus rhythm restoration in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation: The association with cardiovascular risk factors and structural heart disease. *Atherosclerosis*. 2023 Aug;379 (Suppl 1):S147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.502>.

169. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічні і ехокардіографічні предиктори відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. *Укр. кардіол. журн*. 2023;30(Дод 1):69.

170. Gumprecht J, Szulik M, Domek M, Mazurek M, Shantsila A, Oxborough D, Lip GYH. Novel Echocardiographic Biomarkers in the Management of Atrial Fibrillation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2019;12(43):1-12. doi: 10.1007/s12410-019-9520-6.

171. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Aug;18(2):398-404. doi: 10.1016/0735-1097(91)90592-w.
172. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Sep;24(3):755-62. doi: 10.1016/0735-1097(94)90025-6.
173. Miyazaki S, Ito T, Suwa M, Nakamura T, Kobashi A, Kitaura Y. Role of transesophageal echocardiography in the prediction of thromboembolism in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Circ J*. 2001 Oct;65(10):874-8. doi: 10.1253/jcj.65.874. PMID: 11665791.
174. Willems S, Borof K, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022 Mar 21;43(12):1219-1230. doi: 10.1093/eurheartj/ehab593.
175. Ronsoni RM, Saffi MAL, Gonçalves MVM, Nakayama IH, Luz Leiria TL. A New Vision at the Interface of Atrial Fibrillation and Stroke. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 9;8:689313. doi: 10.3389/fcvm.2021.689313.
176. Qiu D, Peng L, Ghista DN, Wong KKL. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Eng Technol*. 2021 Jun;12(3):361-72. doi: 10.1007/s13239-021-00527-w.
177. Feickert S, D Ancona G, Ince H, Graf K, Kugel E, Murero M, Safak E. Routine Transesophageal Echocardiography in Atrial Fibrillation Before Electrical Cardioversion to Detect Left Atrial Thrombosis and Echocontrast. *J Atr Fibrillation*. 2020 Oct 31;13(3):2364. doi: 10.4022/jafib.2364.
178. Liu K, Li Y, Wu K, Li J, Zhu Y, Guo F, et al. Retrospective Study of 1255 Non-Anticoagulated Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation to Determine the Risk of Ischemic Stroke Associated with Left Atrial Spontaneous Echo Contrast on Transesophageal Echocardiography. *Med Sci Monit*. 2021 Dec 11;27:e934795. doi: 10.12659/MSM.934795.

179. Kim YG, Choi JI, Boo KY, Kim DY, Oh SK, Park HS, et al. Clinical and Echocardiographic Risk Factors Predict Late Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2019 May 3;9(1):6890. doi: 10.1038/s41598-019-43283-7.

180. Yamamoto T, Endo D, Matsushita S, Shimada A, Nakanishi K, Asai T, Amano A. Evidence and Challenges in Left Atrial Appendage Management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Feb 20;28(1):1-17. doi: 10.5761/atcs.ra.21-00040.

181. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019 Jan 1;115(1):31-45. doi: 10.1093/cvr/cvy272.

182. Cetin EHO, Ozbay MB, Cetin MS, Könte HC, Yaman NM, Tak BT, et al. A new risk model for the evaluation of the thromboembolic milieu in patients with atrial fibrillation: the PALSE score. *Kardiol Pol.* 2020 Aug 25;78(7-8):732-40. doi: 10.33963/KP.15402.

183. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО. Феномен спонтанного ехоконтрастування у лівому передсерді: асоціація з клінічними та гемодинамічними характеристиками пацієнтів з тривалим епізодом персистентної фібриляції передсердь. *Клін. та профілакт. медицина.* 2022;4(22):111.

184. Chao TF, Chan YH, Chiang CE, Tuan TC, Liao JN, Chen TJ, et al. Early Rhythm Control and the Risks of Ischemic Stroke, Heart Failure, Mortality, and Adverse Events When Performed Early (<3 Months): A Nationwide Cohort Study of Newly Diagnosed Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost.* 2022 Nov;122(11):1899-910. doi: 10.1055/a-1807-0336.

185. Ito T, Suwa M. Left atrial spontaneous echo contrast: relationship with clinical and echocardiographic parameters. *Echo Res Pract.* 2019 Jun 1;6(2):R65-R73. doi: 10.1530/ERP-18-0083.

186. Lin YJ, Lin CY, Chen SA. Ablation of persistent atrial fibrillation and beyond. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Jan;34(1):16-22. doi: 10.1097/HCO.0000000000000575.

187. Martins ILF, Almeida FVDS, Souza KP, Brito FCF, Rodrigues GD, Scaramello CBV. Reviewing Atrial Fibrillation Pathophysiology from a Network Medicine Perspective: The Relevance of Structural Remodeling, Inflammation, and the Immune System. *Life (Basel)*. 2023 Jun 10;13(6):1364. doi: 10.3390/life13061364.
188. Pozios I, Vouliotis AI, Dilaveris P, Tsioufis C. Electro-Mechanical Alterations in Atrial Fibrillation: Structural, Electrical, and Functional Correlates. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Mar 31;10(4):149. doi: 10.3390/jcdd10040149.
189. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2001 Feb 6;103(5):691-8. doi: 10.1161/01.cir.103.5.691.
190. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002 May;54(2):230-46. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00258-4.
191. Montgomery JA, Michaud GF. Ablation of Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. In: Stephen Huang SK, Miller JM, editors. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019. Chapter 19. p. 292-304.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52992-1.00019-3>.
192. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 6;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
193. Reddy YNV, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Clin Chest Med*. 2021 Mar;42(1):39-58. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.002.
194. Marwick TH, Brugger N. Effects of Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm on Cardiac Remodeling and Valvular Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 15;79(10):962-4. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.028.
195. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet-Droit M, et al. Restoring Sinus Rhythm Reverses Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 15;79(10):951-61. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.029.

196. Tse HF, Lau CP. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Effects of prompt cardioversion on the frequency and persistence of recurrent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev.* 2003 Dec;7(4):359-65. doi: 10.1023/B:CEPR.0000023139.45437.93.

197. Kanuri SH, Jayesh Sirkay P, Ulucay AS. COVID-19 HEART unveiling as atrial fibrillation: pathophysiology, management and future directions for research. *Egypt Heart J.* 2023 Apr 30;75(1):36. doi: 10.1186/s43044-023-00359-0.

198. Donniacuo M, De Angelis A, Rafaniello C, Cianflone E, Paolisso P, Torella D, et al. COVID-19 and atrial fibrillation: Intercepting lines. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jan 23;10:1093053. doi: 10.3389/fcvm.2023.1093053.

199. Park J, Shin JJ, Kim DH, Park J, Jeon J, Kim J, Song TJ. Association of atrial fibrillation with infectivity and severe complications of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Med Virol.* 2022 Jun;94(6):2422-30. doi: 10.1002/jmv.27647.

200. Szarpak L, Filipiak KJ, Skwarek A, Pruc M, Rahnema M, Denegri A, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2022;29(1):33-43. doi: 10.5603/CJ.a2021.0167.

201. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Стан здоров'я народу України. Нові загрози та виклики: посіб. Київ: Друкарня «Гордон»; 2020. 198 с.

202. Коваленко ВМ, Корнацький, редактори. Проблеми охорони здоров'я України в умовах наслідків пандемії COVID-19 і воєнних дій: посіб. Черкаси: Видавець Третяков О.М.; 2023. 180 с.

203. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Стан здоров'я народу України в умовах війни: посіб. Київ: «СПД ФО «Коломіцин ВЮ»; 2022. 218 с.

204. Коваленко ВМ, редактор. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. Київ: МПБП «Гордон»; 2022. 267 с.

205. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, 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 Aug 21;39(32):2987-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.

206. Antikainen RL, Peters R, Beckett NS, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Atrial fibrillation and the risk of cardiovascular disease and mortality in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):839-44. doi: 10.1097/HJH.0000000000002346.

207. Middeldorp ME, Ariyaratnam JP, Kamsani SH, Albert CM, Sanders P. Hypertension and atrial fibrillation. *J Hypertens*. 2022 Dec 1;40(12):2337-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000003278.

208. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Kobeissi E, Feng T, Heath AK, Janszky I. Blood pressure, hypertension and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2023 Feb;38(2):145-78. doi: 10.1007/s10654-022-00914-0.

209. González A, Ravassa S, López B, Moreno MU, Beaumont J, San José G, et al. Myocardial Remodeling in Hypertension. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):549-58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125.

210. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.

211. Ahmed A, Ullah W, Hussain I, Roomi S, Sattar Y, Ahmed F, et al. Atrial fibrillation: a leading cause of heart failure-related hospitalizations; a dual epidemic. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019 Oct 15;9(5):109-15.

212. Pedersen OD, Brendorp B, Køber L, Torp-Pedersen C. Prevalence, prognostic significance, and treatment of atrial fibrillation in congestive heart failure with particular reference to the DIAMOND-CHF study. *Congest Heart Fail*. 2003 Nov-Dec;9(6):333-40. doi: 10.1111/j.1527-5299.2003.01238.x.

213. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries:

the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(22):2422-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehi505.

214. Pabel S, Knierim M, Stehle T, Alebrand F, Paulus M, Sieme M, et al. Effects of Atrial Fibrillation on the Human Ventricle. *Circ Res*. 2022 Apr;130(7):994-1010. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319718.

215. Pabel S, Sossalla S. Atrial fibrillation and heart failure: novel insights into the chicken and egg dilemma. *Eur Heart J*. 2022 Sep 21;43(36):3376-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehac257.

216. Joglar JA. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Is It the Chicken or the Egg? *Am J Cardiol*. 2023 Jun 15;197:75-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.04.009.

217. Felker MG, Mann DL. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019. 760 p.

218. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Jun;14(6):HAE0000000000000078. doi: 10.1161/HAE.0000000000000078.

219. Suzuki S, Kitai T, Skoularigis J, Spiliopoulos K, Xanthopoulos A. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Opportunities. *J Pers Med*. 2023 Sep 18;13(9):1394. doi: 10.3390/jpm13091394.

220. Triposkiadis F, Sarafidis P, Briasoulis A, Magouliotis DE, Athanasiou T, Skoularigis J, Xanthopoulos A. Hypertensive Heart Failure. *J Clin Med*. 2023 Aug 2;12(15):5090. doi: 10.3390/jcm12155090.

221. Katogiannis K, Makavos G, Tsilivarakis D, Plotas P, Lambadiari V, Parissis J, et al. Left Atrial Deformation in Heart Failure: A Clinical Update. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Aug;48(8):101183. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101183.

222. Khan MS, Memon MM, Murad MH, Vaduganathan M, Greene SJ, Hall M, et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a

systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020 Mar;22(3):472-85. doi: 10.1002/ejhf.1643.

223. Leventopoulos G, Koros R, Travlos C, Perperis A, Chronopoulos P, Tsoni E, et al. Mechanisms of Atrial Fibrillation: How Our Knowledge Affects Clinical Practice. *Life (Basel).* 2023 May 25;13(6):1260. doi: 10.3390/life13061260.

224. Hu D, Barajas-Martinez H, Zhang ZH, Duan HY, Zhao QY, Bao MW, et al. Advances in basic and translational research in atrial fibrillation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023 Jun 19;378(1879):20220174. doi: 10.1098/rstb.2022.0174.

225. Ihara K, Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2022 Apr 14;13:862164. doi: 10.3389/fphys.2022.862164.

226. Zaman JA, Grace AA, Narayan SM. Future Directions for Mapping Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2022 Apr;11:e08. doi: 10.15420/aer.2021.52.

227. Verheule S, Schotten U. Electrophysiological Consequences of Cardiac Fibrosis. *Cells.* 2021 Nov 18;10(11):3220. doi: 10.3390/cells10113220.

228. Kessler Iglesias C, Pouliopoulos J, Thomas L, Hayward CS, Jabbour A, Fatkin D. Atrial cardiomyopathy: Current and future imaging methods for assessment of atrial structure and function. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 31;10:1099625. doi: 10.3389/fcvm.2023.1099625.

229. Ferkh A, Clark A, Thomas L. Left atrial phasic function: physiology, clinical assessment and prognostic value. *Heart.* 2023 Mar 14;heartjnl-2022-321609. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321609.

230. Haïssaguerre M, Wright M, Hocini M, Jaïs P. The substrate maintaining persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Apr;1(1):2-5. doi: 10.1161/CIRCEP.108.764233.

231. Al-Kaisey AM, Parameswaran R, Kalman JM. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020 Nov;9(3):113-20. doi: 10.15420/aer.2020.19.

232. Mann I, Sandler B, Linton N, Kanagaratnam P. Drivers of Atrial Fibrillation: Theoretical Considerations and Practical Concerns. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018 Mar;7(1):49-54. doi: 10.15420/aer.2017.40.3.

233. Niforatos JD, Ehmann MR, Balhara KS, Hinson JS, Ramcharran L, Lobner K, Weygandt PL. Management of atrial flutter and atrial fibrillation with rapid ventricular response in patients with acute decompensated heart failure: A systematic review. *Acad Emerg Med.* 2023 Feb;30(2):124-32. doi: 10.1111/acem.14618.

234. Báez Cabanillas MV, Colque R, Tibaldi MÁ, Kaplinsky E, Perrone S, Barbagelata A. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on tachycardia-induced cardiomyopathy. *Drugs Context.* 2023 Jan 4;12:2022-8-4. doi: 10.7573/dic.2022-8-4.

235. Lévy S, Steinbeck G, Santini L, Nabauer M, Maceda DP, Kantharia BK, et al. Management of atrial fibrillation: two decades of progress - a scientific statement from the European Cardiac Arrhythmia Society. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022 Oct;65(1):287-326. doi: 10.1007/s10840-022-01195-z.

236. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke.* 2011 Oct;42(10):2977-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628479.

237. Grönberg T, Hartikainen JE, Nuotio I, Biancari F, Ylitalo A, Airaksinen KE. Anticoagulation, CHA₂DS₂VASc Score, and Thromboembolic Risk of Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation (from the FinCV Study). *Am J Cardiol.* 2016 Apr 15;117(8):1294-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.024.

238. Balsam P, Gawalko M, Peller M, Tymińska A, Ozierański K, Zaleska M, et al. Clinical characteristics and thromboembolic risk of atrial fibrillation patients with and without congestive heart failure. Results from the CRATF study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(45):e13074. doi: 10.1097/MD.00000000000013074.

239. Mentias A, Briasoulis A, Shantha G, Alvarez P, Vaughan-Sarrazin M. Impact of Heart Failure Type on Thromboembolic and Bleeding Risk in Patients With Atrial Fibrillation on Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019 May 15;123(10):1649-53. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.027.

240. Siniarski A, Gąsecka A, Borovac JA, Papakonstantinou PE, Bongiovanni D, Ehrlinder H, et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives. *J Card Fail.* 2023 Apr;29(4):517-26. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.012.

241. Nguyen BO, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Geelhoed B, Hobbelt AH, Hemels MEW, et al. Long-term outcome of targeted therapy of underlying conditions in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: data of the RACE 3 trial. *Europace.* 2022 Jul 15;24(6):910-20. doi: 10.1093/europace/euab270.

242. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation.* 2001 Jul 17;104(3):292-6. doi: 10.1161/01.cir.104.3.292.

243. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart.* 2009 Jun;95(11):924-30. doi: 10.1136/hrt.2008.158931.

244. Roy D. Rationale for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003 Sep;7(3):208-10. doi: 10.1023/B:CEPR.0000012383.63580.c8.

245. Drabek T, Němec J. Anesthetic management of electrophysiological procedures for heart failure. *Int Anesthesiol Clin.* 2012 Summer;50(3):22-42. doi: 10.1097/AIA.0b013e3182603e95.

246. Pluymaekers NA, Hermans AN, Linz DK, Dudink EA, Luermans JG, Weijs B, et al. Frequency and Determinants of Spontaneous Conversion to Sinus Rhythm in Patients Presenting to the Emergency Department with Recent-onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020 Dec;9(4):195-201. doi: 10.15420/aer.2020.34.

247. Barbarossa A, Guerra F, Capucci A. Silent Atrial Fibrillation: A Critical Review. *J Atr Fibrillation.* 2014 Oct 31;7(3):1138. doi: 10.4022/jafib.1138.

248. King DR, Mehta ND, Gehi AK, Pursell I, Mounsey P, Kumar P, et al. Minimally Symptomatic Atrial Fibrillation Patients Derive Significant Symptom Relief Following Rate Control or Rhythm Control Therapy. *J Clin Med Res*. 2015 Sep;7(9):690-3. doi: 10.14740/jocmr2209w.
249. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):167-73. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00455-5.
250. Kamada H, Mori K, Ueda N, Wakamiya A, Nakajima K, Kamakura T, et al. Impact of Pre-Ablation Direct Current Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Int Heart J*. 2022;63(5):828-36. doi: 10.1536/ihj.22-135.
251. Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, et al. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Nov;23(11):1165-70. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02339.x.
252. Kishima H, Mine T, Takahashi S, Ashida K, Ishihara M, Masuyama T. The Impact of Elevated Left Atrial Pressure in Sinus Rhythm After Cardioversion on Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jul;27(7):813-9. doi: 10.1111/jce.12993.
253. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 28;(3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 04;9:CD005049.
254. Um KJ, McIntyre WF, Mendoza PA, Ibrahim O, Nguyen ST, Lin SH, et al. Pre-treatment with antiarrhythmic drugs for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Europace*. 2022 Oct 13;24(10):1548-59. doi: 10.1093/europace/euac063.

255. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005 May 5;352(18):1861-72. doi: 10.1056/NEJMoa041705.

256. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006 Aug 15;114(7):e257-354. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292.

257. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(8):501-7. doi: 10.1093/eurheartj/eh457.

258. Ullah W, Ling LH, Prabhu S, Lee G, Kistler P, Finlay MC, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: impact of maintaining sinus rhythm on heart failure status and long-term rates of stroke and death. *Europace*. 2016 May;18(5):679-86. doi: 10.1093/europace/euv440.

259. Kisling AJ, Symons JG, Daubert JP. Catheter ablation of atrial fibrillation: anticipating and avoiding complications. *Expert Rev Med Devices*. 2023 Sep 15:1-13. doi: 10.1080/17434440.2023.2257131.

260. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018 May 1;20(5):731-732an. doi: 10.1093/europace/eux373.

261. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999 Nov 4;84(9A):147R-151R. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00715-8.
262. Augustin N, Alvarez C, Kluger J. The Arrhythmogenicity of Sotalol and its Role in Heart Failure: A Literature Review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023 Aug 1;82(2):86-92. doi: 10.1097/FJC.0000000000001439.
263. Zhao J, Chen M, Zhuo C, Huang Y, Zheng L, Wang Q. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Int Heart J.* 2020 Nov 28;61(6):1174-82. doi: 10.1536/ihj.20-346.
264. Peng L, Li Z, Luo Y, Tang X, Shui X, Xie X, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors for the Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence After Ablation - A Meta-Analysis. *Circ J.* 2020 Sep 25;84(10):1709-17. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0402.
265. Chaugai S, Meng WY, Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 Jul;21(4):388-404. doi: 10.1177/1074248415619490.
266. Sandeep B, Ding W, Huang X, Liu C, Wu Q, Su X, et al. Mechanism and Prevention of Atrial Remodeling and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jan;48(1):101414. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101414.
267. Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, Sessa M, Scavone C, Berrino L, et al. Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation? *Heart Fail Rev.* 2020 Mar;25(2):367-80. doi: 10.1007/s10741-019-09837-7.
268. Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, Birnie DH. The Role Of Renin Angiotensin System In Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2014 Apr 30;6(6):972. doi: 10.4022/jafib.972.
269. Cunha PS, Laranjo S, Heijman J, Oliveira MM. The Atrium in Atrial Fibrillation - A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 4;9:879984. doi: 10.3389/fcvm.2022.879984.

270. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Fibrosis and Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2021 Sep 27;10(19):4430. doi: 10.3390/jcm10194430.

271. López-Galvez R, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Orenes-Piñero E, Esteve-Pastor MA, López-García C, et al. Imaging in atrial fibrillation: A way to assess atrial fibrosis and remodeling to assist decision-making. *Am Heart J*. 2023 Apr;258:1-16. doi: 10.1016/j.ahj.2022.12.007.

272. Vitolo M, Proietti M, Shantsila A, Boriani G, Lip GYH. Clinical Phenotype Classification of Atrial Fibrillation Patients Using Cluster Analysis and Associations with Trial-Adjudicated Outcomes. *Biomedicines*. 2021 Jul 20;9(7):843. doi: 10.3390/biomedicines9070843.

273. Bisson A, Fawzy AM, El-Bouri W, Angoulvant D, Lip GYH, Fauchier L, Clementy N. Clinical Phenotypes and Atrial Fibrillation Recurrences After Catheter Ablation: An Unsupervised Cluster Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Aug;48(8):101732. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101732.

274. Airaksinen KEJ. How to Optimize Cardioversion of Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2022 Jun 12;11(12):3372. doi: 10.3390/jcm11123372.

275. Tsigkas G, Apostolos A, Despotopoulos S, Vasilagkos G, Kallergis E, Leventopoulos G, et al. Heart failure and atrial fibrillation: new concepts in pathophysiology, management, and future directions. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1201-10. doi: 10.1007/s10741-021-10133-6.

276. Kim HD, Cho DH, Kim MN, Hwang SH, Shim J, Choi JI, et al. Left Atrial Dysfunction, Fibrosis and the Risk of Thromboembolism in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Int J Heart Fail*. 2022 Jan 25;4(1):42-53. doi: 10.36628/ijhf.2021.0043.

277. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, Salghetti F, Rocco E, Lupi L, et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Mar;15(3):235-53. doi: 10.2459/JCM.0b013e328358554b.

278. Kischeva A, Yotov Y. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2021 May;25(5):338-345. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.80914.

279. Karaliūtė R, Leleika A, Apanavičiūtė I, Kazakevičius T, Mizarienė V, Zabiela V, et al. Risk Factors of Early Atrial Fibrillation Recurrence Following Electrical Cardioversion When Left Ventricular Ejection Fraction Is Preserved. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 4;58(8):1053. doi: 10.3390/medicina58081053.

280. Kranert M, Shchetynska-Marinova T, Liebe V, Doesch C, Papavassiliu T, Akin I, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation in Dependence of Left Atrial Volume Index. *In Vivo*. 2020 Mar-Apr;34(2):889-96. doi: 10.21873/invivo.11854.

281. Parikh SS, Jons C, McNitt S, Daubert JP, Schwarz KQ, Hall B. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 May;33(5):532-40. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02693.x.

282. Okçün B, Yigit Z, Küçükoglu MS, Mutlu H, Sansoy V, Güzelsoy D, Uner S. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2002 Jul;19(5):351-7. doi: 10.1046/j.1540-8175.2002.00351.x.

283. Chen S, Yin Y, Ling Z, Meyer C, Pürerfellner H, Martinek M, et al. Evolving Role of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Early and Effective Rhythm Control. *J Clin Med*. 2022 Nov 21;11(22):6871. doi: 10.3390/jcm11226871.

284. Adedara VO, Sharma V, Nawaz H, Reyes-Rivera J, Afzal-Tohid S, Pareshbhai PT, et al. Transesophageal Echocardiogram Before Cardioversion in Atrial Fibrillation Patients. *Cureus*. 2023 May 30;15(5):e39702. doi: 10.7759/cureus.39702.

285. Pálinkás A, Antonielli E, Picano E, Pizzuti A, Varga A, Nyúzó B, et al. Clinical value of left atrial appendage flow velocity for predicting of cardioversion success in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001 Dec;22(23):2201-8. doi: 10.1053/euhj.2001.2891.

286. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Dec;34(7):1867-77. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00472-6.

287. Yang W, Zhao Q, Yao M, Li X, Zhang Y, Liu C, et al. The prognostic significance of left atrial appendage peak flow velocity in the recurrence of persistent

atrial fibrillation following first radiofrequency catheter ablation. *J Thorac Dis.* 2021 Oct;13(10):5954-63. doi: 10.21037/jtd-21-1363.

288. Kanda T, Masuda M, Sunaga A, Fujita M, Iida O, Okamoto S, et al. Low left atrial appendage flow velocity predicts recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2015 Nov;66(5):377-81. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.009.

289. Chen P, Shi Y, Ju J, Pan D, Miao L, Guo X, et al. Left atrial appendage flow velocity predicts recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 6;9:971848. doi: 10.3389/fcvm.2022.971848.

290. Di Biase L, Natale A, Romero J. Thrombogenic and Arrhythmogenic Roles of the Left Atrial Appendage in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2018 Oct 30;138(18):2036-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034187.

291. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F, et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J.* 2017 Mar 21;38(12):877-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehw159.

292. Verhorst PM, Kamp O, Welling RC, Van Eenige MJ, Visser CA. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1997 May 15;79(10):1355-9. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00139-2.

293. Han S, Liu M, Jia R, Cen Z, Guo R, Liu G, Cui K. Left atrial appendage function and structure predictors of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: A meta-analysis of observational studies. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 20;9:1009494. doi: 10.3389/fcvm.2022.1009494.

294. Lin C, Bao Y, Xie Y, Wei Y, Luo Q, Ling T, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast with Catheter Ablation of Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Left Atrial Dilatation. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Sep 15;9(9):306. doi: 10.3390/jcdd9090306.

295. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol.* 1967 Feb;19(2):234-8. doi: 10.1016/0002-9149(67)90539-5.

296. Weijs B, Limantoro I, Delhaas T, de Vos CB, Blaauw Y, Houben RPM, et al. Cardioversion of persistent atrial fibrillation is associated with a 24-hour relapse gap: Observations from prolonged postcardioversion rhythm monitoring. *Clin Cardiol.* 2018 Mar;41(3):366-71. doi: 10.1002/clc.22877.

297. Spurrell P, Mitchell A, Kamalvand K, Higson M, Sulke N. Does sinus rhythm beget sinus rhythm? Long-term follow-up of the patient activated atrial defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Feb;27(2):175-81. doi: 10.1111/j.1540-8159.2004.00407.x.

ДОДАТКИ

Додаток А

**Акти про впровадження результатів дослідження у клінічну практику
і навчальний процес**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 ДУ «Інститут серця МОЗ України»
 Член-кореспондент НАМН України
 д. мед. наук, професор
 Борис ТОДУРОВ
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Використання даних трансторакальної і черезстравохідної ехокардіографії при відборі пацієнтів з тривалими (більше 3-х місяців) епізодами персистентної фібриляції передсердь на відновлення синусового ритму методом електричної кардіоверсії.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НУ03 України імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. Скибчик Я.В. Жарінов О.Й.

3. Джерело інформації: Стаття: Скибчик Я. В., Міхалев К. О., Жарінов О.Й. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь / // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2022. - № 1-2. - С. 47-57.

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

5. Термін впровадження: 2022-2023 рр.

6. Переваги впровадження пропозиції: чітке обґрунтування матеріалу щодо можливості прогнозування ефективності електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими (більше 3-х місяців) епізодами персистентної фібриляції передсердь.

7. Ефективність впровадження: аналіз ехокардіографічних предикторів успішності відновлення синусового ритму при тривалості епізоду фібриляції передсердь більше 90 днів.

8. Зауваження пропозиції: включити методику визначення ехокардіографічних предикторів ефективності відновлення синусового ритму в план обстеження пацієнтів з тривалими епізодами фібриляції передсердь.

Відповідальна за впровадження
Завідувач відділу діагностики патології
серця та магістральних судин
 ДУ «Інститут серця МОЗ України»
 д. мед. наук, професор




Ольга СПАНЧИНЦЕВА

« 31 » 07 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний
лікувально-діагностичний кардіологічний центр»
Павлик С.С.
 «07» _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Використання даних трансторакальної і черезстравохідної ехокардіографії при відборі пацієнтів з тривалими (більше 3-х місяців) епізодами персистентної фібриляції передсердь на відновлення синусового ритму методом електричної кардіоверсії.

2.Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НУОЗ України імені П.Л.Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. Скибчик Я.В. Жарінов О.Й.

3.Джерело інформації: Стаття: Скибчик Я. В., Міхалев К. О., Жарінов О.Й. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. - 2022. - № 1-2. - С. 47-57.

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

5.Термін впровадження: 2022-2023 рр.

6.Переваги впровадження пропозиції: чітке обґрунтування матеріалу щодо можливості прогнозування ефективності електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими (більше 3-х місяців) епізодами персистентної фібриляції передсердь.

7.Ефективність впровадження: аналіз ехокардіографічних предикторів успішності відновлення синусового ритму при тривалості епізоду фібриляції передсердь більше 90 днів.

8. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення ехокардіографічних предикторів ефективності відновлення синусового ритму в план обстеження пацієнтів з тривалими епізодами фібриляції передсердь.

Відповідальна за впровадження
у першому кардіологічному відділенні
зав.відділенням

«07» _____ 2023 р.



Сорока О.Я.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
НУОЗ України ім.П.Л.Шупика

д. мед. н., професор

Савичук Н.О.

«06» липня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Використання даних трансторакальної і черезстравохідної ехокардіографії при прогнозуванні ефективності процедури відновлення синусового ритму шляхом електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НУОЗ України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна.

Скибчик Я.В., Жарінов О.Й.

3. Джерело інформації: Стаття: Skybchuk Ya.V., Mikhaliev K.O., Zharinov O.J.. Association Of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation./ Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). VOLUME LXXV, ISSUE 11 PART 1, NOVEMBER 2022. P2652-2657. DOI: 10.36740/WLek202211118

4. Установа, в якій здійснено впровадження: кафедра функціональної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика

5. Термін впровадження: 2022-2023 рр.

6. Загальна кількість слухачів: 50 чоловік

7. Ефективність впровадження: результати дисертаційного дослідження Скибчика Я.В. використані в учбовому процесі кафедри функціональної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика при викладанні курсів ТУ "Діагностика та лікування аритмій і блокад серця"

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри функціональної діагностики
НУОЗ України імені П.Л.Шупика

д. мед. н., професор

«05» 09 2023 р.

Олег ЖАРІНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
перший проректор з науково-педагогічної роботи
доцент І.І. Солонинко

«17» 07 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ*

1. Назва пропозиції для впровадження:

Використання даних трансторакальної і чезрстворохідної ехокардіографії при прогнозуванні ефективності процедури відновлення синусового ритму шляхом електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: НУОЗ України імені П.Л.

Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна.

Скибчик Я.В., Жарінов О.Й.

3. Джерело інформації: Стаття: Skybchuk Ya.V., Mikhaliiev K.O., Zharinov O.J.. Association Of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation./ Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). VOLUME LXXV, ISSUE 11 PART 1, NOVEMBER 2022. P2652-2657. DOI: 10.36740/WLek202211118

4. Установа, в якій здійснено впровадження: кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

5. Термін впровадження: 2022-2023 рр.

6. Переваги впровадження пропозиції: чітке обґрунтування матеріалу щодо можливості прогнозування ефективності електричної кардіоверсії у пацієнтів з тривалими (більше 3-х місяців) епізодами персистентної фібриляції передсердь.

7. Ефективність впровадження: аналіз ехокардіографічних предикторів успішності відновлення синусового ритму при тривалості епізоду фібриляції передсердь більше 90 днів.

8. Зауваження, пропозиції: включити методику визначення ехокардіографічних предикторів ефективності відновлення синусового ритму в програму циклів ТУ з кардіології.

Відповідальний за впровадження,
завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
д. мед. н., професор

«17» 07 2023 р.



—Тетяна СОЛОМЕНЧУК

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

1. XI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Дні аритмології в Києві», м. Київ, 21-22 листопада 2019 року (форма участі: усна доповідь на тему «Тривало персистентна фібриляція передсердь»).
2. VII Науково-практична конференція в режимі онлайн «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії», м. Київ, 04 листопада 2021 року (форма участі: усна доповідь на тему «Тривалий епізод фібриляції передсердь. Критерії вибору тактики лікування»).
3. 90-ий Конгрес Європейського товариства з атеросклерозу (90th European Atherosclerosis Society Congress), м. Мілан (Італія), 22-25 травня 2022 року (форми участі: віртуальна постерна доповідь на тему «The cardiovascular risk factors profile and structural heart disease in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation»; публікація тез у матеріалах конгресу).
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Young Science 4.0» (для молодих вчених), м. Київ, 30 травня 2022 року (форма участі: публікація тез у матеріалах конференції).
5. XXIII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 20-23 вересня 2022 року (форми участі: усна доповідь на тему «Тривалий епізод фібриляції передсердь: чи доцільна кардіоверсія?»; публікація тез у матеріалах конгресу).
6. Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології», м. Київ, 03 листопада 2022 року (форма участі: усна доповідь на тему «Предиктори відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь»; публікація тез у матеріалах конференції).
7. 91-ий Конгрес Європейського товариства з атеросклерозу (91st European Atherosclerosis Society Congress), м. Мангайм (Німеччина), 21-24 травня

2023 року (форми участі: віртуальна постерна доповідь на тему «The effectiveness of sinus rhythm restoration in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation: the association with cardiovascular risk factors and structural heart disease»; публікація тез у матеріалах конгресу).

8. IX Науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології і кардіохірургії», м. Київ, 12 вересня 2023 року (форма участі: усна доповідь на тему «Лікування тривалого епізоду ФП: чи варто відновлювати ритм?»).

9. XXIV Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 19-22 вересня 2023 року (форми участі: усна доповідь на тему «Предиктори відновлення та збереження синусового ритму у пацієнтів з фібриляцією передсердь тривалістю більше 3 місяців»; публікація тез у матеріалах конгресу).

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічна характеристика пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Укр. кардіол. журн. 2021;28(4):23-32. doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.4.2332>.
2. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Предиктори відновлення синусового ритму в пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;36(1-2): 47-57. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.1-2.4757>.
3. Skybchyk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OJ. Association of left atrial spontaneous echo contrast with clinical and hemodynamic characteristics of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. Wiad Lek. 2022;75(11 pt 1):2652-7. doi: 10.36740/WLek202211118.
4. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Варіанти перебігу і ведення пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2022;37(3-4):5-14. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.514>.
5. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ. Предиктори утримання синусового ритму в пацієнтів із пізньою персистентною фібриляцією передсердь після електричної кардіоверсії під час 6-місячного проспективного спостереження. Укр. кардіол. журн. 2023;30(3-4):7-19. doi: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.3-4.719>.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Skybchyk YV, Mikhaliev KO, Zharinov OY. Clinical and instrumental characteristics of patients with persistent atrial fibrillation with planned electrical cardioversion, depending on the duration of paroxysm. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0»

(для молодих вчених); 2022 Трав 30; Київ. Київ; 2022, с. 120-1. doi: 10.5281/zenodo.6844597.

7. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The cardiovascular risk factors profile and structural heart disease in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:e271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.772>.

8. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. Clinical and instrumental data of patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation. *Укр. кардіол. журн.* 2022;29(Дод 1):64.

9. Скибчик ЯВ, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО. Феномен спонтанного ехоконтрастування у лівому передсерді: асоціація з клінічними та гемодинамічними характеристиками пацієнтів з тривалим епізодом персистентної фібриляції передсердь. *Клін. та профілакт. медицина.* 2022;4(22):111.

10. Skybchyk Y, Mikhaliev K, Zharinov O. The effectiveness of sinus rhythm restoration in patients with long-term episodes of persistent atrial fibrillation: The association with cardiovascular risk factors and structural heart disease. *Atherosclerosis*. 2023 Aug;379 (Suppl 1):S147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.502>.

11. Скибчик ЯВ, Міхалєв КО, Жарінов ОЙ. Клінічні і ехокардіографічні предиктори відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривалими епізодами персистентної фібриляції передсердь. *Укр. кардіол. журн.* 2023;30(Дод 1):69.

Опубліковані праці, що додатково відображають наукові результати дослідження:

12. Скибчик ЯВ. Клінічні форми та сучасна термінологія. В: Жарінов ОЙ, Куць ВО, редактори. *Фібриляція і тріпотіння передсердь*. Київ: Четверта хвиля; 2022. Розділ 2; с. 28-36.

13. Грицай ОМ, Скибчик ЯВ, Мокрик ІЮ, Житинський ЄВ, Куць ВО, Жарінов ОЙ, Тодуров БМ. Методи лікування фібриляції передсердь у пацієнтів з клапанною патологією серця. Кардіохірургія та інтервен. кардіологія. 2019;1(24):5-13. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.1.513>.

Таблиці і рисунки допоміжного характеру

Таблиця Г.1 – Уніваріантний логістичний аналіз факторів, пов'язаних з ймовірністю відновлення СР після ЕКВ*

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
ПКВ**	0,814	0,338	5,792	1	0,016	2,256 (1,163-4,377)
СН***	0,906	0,253	12,833	1	<0,001	2,475 (1,508-4,065)
Бал за шкалою СНА ₂ DS ₂ -VAsc [#]	-0,281	0,151	3,466	1	0,063	0,755 (0,562-1,015)
ЦД ^{##}	0,540	0,285	3,595	1	0,058	1,716 (0,982-2,999)
Рівень калію сироватки крові ^{###/\$}	0,095	0,051	3,480	1	0,062	1,100 (0,995-1,216)
КДО _i ЛШ ^{\$\$/\$\$\$}	-0,027	0,011	6,253	1	0,012	0,973 (0,952-0,994)
ЛГ ^{†/††}	1,372	0,528	6,740	1	0,009	3,943 (1,400-11,106)
Регургітація на МК ^{†††/‡}	0,423	0,243	3,043	1	0,081	1,527 (0,949-2,458)
ФСК (ТЕЕ) ^{‡‡}	2,186	0,390	31,442	1	<0,001	8,899 (4,145-19,107)

Примітка 1. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 2. * – ЕКВ ефективна/неефективна: 59/56.

Примітка 3. ** – Категорія «непроведення ПКВ» (відсутність даних, що свідчать на користь проведення проведення ПКВ) (проти «референтної» категорії: «проведення ПКВ» (наявність даних, які свідчать на користь проведення ПКВ)).

Примітка 4. *** – Категорія «СН І стадії» (проти «референтної» категорії: «стадія СН, відмінна від І» (об'єднана група «ІА/ІБ стадії)).

Примітка 5. # – На кожне збільшення на 1 бал.

Примітка 6. ^{##} – Категорія «відсутність ЦД» (проти «референтної» категорії: «наявність ЦД»).

Примітка 7. ^{###} – Пропущені значення (N=5) заміщені значенням Ме рівня калію у сироватці крові (4,5 ммоль/л) у загальній вибірці включених пацієнтів (4,5 (4,2-4,7) ммоль/л [n=110]).

Примітка 8. [§] – На кожне збільшення на 0,1 ммоль/л.

Примітка 9. ^{§§} – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Ме рівня індексу КДО ЛШ (57,3 см³/м²) у загальній вибірці включених пацієнтів (57,3 (49,1-66,5) см³/м² [n=114]).

Примітка 10. ^{§§§} – На кожне збільшення на 1 см³/м².

Примітка 11. [†] – Категорія «відсутність ЛГ» (проти «референтної» категорії: «наявність ЛГ»).

Примітка 12. ^{††} – Пропущене значення (N=1) заміщене як «ЛГ I ступеня», зважаючи на найбільшу частоту цієї градації у загальній вибірці включених пацієнтів з доступними даними (N/n=85/114 [74,6 %]).

Примітка 13. ^{†††} – Категорія (об'єднана) «немає-I ступінь» (проти «референтної» категорії: «II ступінь»).

Примітка 14. [‡] – Пропущене значення (N=1) заміщене як «регургітація на МК I ступеня», зважаючи на найбільшу частоту цієї градації у загальній вибірці включених пацієнтів з доступними даними (N/n=72/114 [63,2 %]).

Примітка 15. ^{‡‡} – Категорія «не візуалізується» (проти «референтної» категорії: «не візуалізується»).

Таблиця Г.2 – Уніваріантний логістичний регресійний аналіз факторів, асоційованих з ФСК (у цілому)*

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
Вік дебюту ФП**	-0,004	0,006	0,423	1	0,515	0,996 (0,984-1,008)
ІМТ***	0,062	0,035	3,131	1	0,077	1,064 (0,993-1,139)
Перенесений ІМ [#]	0,658	0,400	2,708	1	0,100	1,931 (0,882-4,228)
Перенесене ПКВ ^{##}	0,888	0,539	2,708	1	0,100	2,429 (0,844-6,992)
СН (стадія С) ^{###}	0,905	0,232	15,247	1	<0,001	2,472 (1,570-3,894)
Бал за шкалою СНА ₂ DS ₂ -VASC [§]	0,336	0,162	4,291	1	0,038	1,399 (1,018-1,921)
ЦД ^{§§}	0,647	0,334	3,754	1	0,053	1,910 (0,993-3,676)
ОЛП _i ^{§§§/§}	0,029	0,017	2,827	1	0,093	1,030 (0,995-1,065)
КДО ЛШ ^{§§/§§§}	0,008	0,004	2,970	1	0,085	1,008 (0,999-1,016)
ФВ ЛШ ^{†/††}	-0,017	0,015	1,344	1	0,246	0,983 (0,955-1,012)
Регургітація на МК ^{†††/‡}	0,710	0,269	6,957	1	0,008	2,034 (1,200-3,447)
ШВК ВЛП ^{‡‡}	-0,066	0,018	14,076	1	<0,001	0,936 (0,904-0,969)

Примітка 1. * – ФСК є/немає: 46/69.

Примітка 2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 3. ** – На кожне збільшення на 1 рік.

Примітка 4. ** – На кожне збільшення на 1 кг/м².

Примітка 5. # – Проти відсутності даних про перенесений у минулому ІМ («референтна» категорія).

Примітка 6. ## – Проти відсутності даних про перенесене у минулому ПКВ («референтна» категорія) (за винятком пацієнтів, які перенесли у минулому ІМ).

Примітка 7. ### – Проти СН стадії В («референтна» категорія).

Примітка 8. § – На кожне збільшення на 1 бал.

Примітка 9. §§ – Проти відсутності ЦД («референтна» категорія).

Примітка 10. §§§ – На кожне збільшення на $1 \text{ см}^3/\text{м}^2$.

Примітка 11. \$ – Пропущені значення (N=6) заміщені значенням Me рівня ОЛП_i ($48,9 \text{ см}^3/\text{м}^2$) у загальній вибірці включених пацієнтів ($48,9 (41,2-57,6) \text{ см}^3/\text{м}^2 [n=114]$).

Примітка 12. \$\$ – На кожне збільшення на 1 см^3 .

Примітка 13. \$\$\$ – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Me рівня КДО ЛШ (123 см^3) у загальній вибірці включених пацієнтів ($123 (99-144) \text{ см}^3/\text{м}^2 [n=114]$).

Примітка 14. † – На кожне збільшення на 1 %.

Примітка 15. †† – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Me рівня ФВ ЛШ (53 %) у загальній вибірці включених пацієнтів ($53 (40-62) \text{ см}^3/\text{м}^2 [n=114]$).

Примітка 16. ††† – Проти відсутності регургітації на МК («референтна» категорія).

Примітка 17. ‡ – пропущене значення (N=1) заміщене як «наявна регургітація на МК», зважаючи на переважання пацієнтів з регургітацією на МК у загальній вибірці осіб з доступними даними (N/n=95/114 [83,8 %]).

Примітка 18. ‡‡ – На кожне збільшення на $1 \text{ см}/\text{с}$.

Таблиця Г.3 – Уніваріантний логістичний регресійний аналіз факторів, асоційованих з «щільним» ФСК*

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
Вік дебюту ФП**	-0,010	0,019	0,258	1	0,611	0,990 (0,954-1,028)
ІМТ***	0,079	0,039	4,115	1	0,043	1,083 (1,003-1,169)
Перенесений ІМ [#]	0,608	0,320	3,604	1	0,058	1,837 (0,980-3,440)
Перенесене ПКВ ^{##}	-0,370	0,544	0,463	1	0,496	0,691 (0,238-2,005)
СН (стадія С) ^{###}	0,535	0,330	2,636	1	0,104	1,708 (0,895-3,259)
Бал за шкалою СНА ₂ DS ₂ -VASC [§]	0,245	0,171	2,059	1	0,151	1,277 (0,914-1,784)
ЦД ^{§§}	0,797	0,281	8,061	1	0,005	2,218 (1,280-3,843)
ОЛП _i ^{§§§/§}	0,052	0,020	6,584	1	0,010	1,054 (1,012-1,097)
КДО ЛШ ^{§§/§§§}	0,009	0,004	4,602	1	0,032	1,009 (1,001-1,017)
ФВ ЛШ ^{+/++}	-0,046	0,017	7,221	1	0,007	0,955 (0,923-0,988)
Регургітація на МК ^{+/++/‡}	0,434	0,394	1,213	1	0,271	1,543 (0,713-3,337)
ШВК ВЛП ^{‡‡}	-0,188	0,044	18,650	1	<0,001	0,828 (0,761-0,902)

Примітка 1. * – ФСК_{III-IV}/ФСК_{I-II}: 23/92.

Примітка 2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 3. ** – На кожне збільшення на 1 рік.

Примітка 4. ** – На кожне збільшення на 1 кг/м².

Примітка 5. # – Проти відсутності даних про перенесений у минулому ІМ («референтна» категорія).

Примітка 6. ## – Проти відсутності даних про перенесене у минулому ПКВ («референтна» категорія) (за винятком пацієнтів, які перенесли у минулому ІМ).

Примітка 7. ### – Проти СН стадії В («референтна» категорія).

Примітка 8. § – На кожне збільшення на 1 бал.

Примітка 9. §§ – Проти відсутності ЦД («референтна» категорія).

Примітка 10. §§§ – На кожне збільшення на $1 \text{ см}^3/\text{м}^2$.

Примітка 11. \$ – Пропущені значення (N=6) заміщені значенням Me рівня ОЛП_i ($48,9 \text{ см}^3/\text{м}^2$) у загальній вибірці включених пацієнтів ($48,9 (41,2-57,6) \text{ см}^3/\text{м}^2 [n=114]$).

Примітка 12. \$\$ – На кожне збільшення на 1 см^3 .

Примітка 13. \$\$\$ – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Me рівня КДО ЛШ (123 см^3) у загальній вибірці включених пацієнтів ($123 (99-144) \text{ см}^3/\text{м}^2 [n=114]$).

Примітка 14. † – На кожне збільшення на 1 %.

Примітка 15. †† – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Me рівня ФВ ЛШ (53 %) у загальній вибірці включених пацієнтів ($53 (40-62) \text{ см}^3/\text{м}^2 [n=114]$).

Примітка 16. ††† – Проти відсутності регургітації на МК («референтна» категорія).

Примітка 17. ‡ – пропущене значення (N=1) заміщене як «наявна регургітація на МК», зважаючи на переважання пацієнтів з регургітацією на МК у загальній вибірці осіб з доступними даними (N/n=95/114 [83,8 %]).

Примітка 18. ‡‡ – На кожне збільшення на $1 \text{ см}/\text{с}$.

Таблиця Г.4 – Уніваріантний логістичний аналіз факторів, пов'язаних з ймовірністю утримання СР при 6-місячному спостереженні*

Параметри	β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
Вік дебюту ФП**	0,047	0,031	2,261	1	0,133	1,048 (0,986-1,113)
СН***	1,301	0,566	5,293	1	0,021	3,673 (1,213-11,129)
ЛП ^{#/#}	-0,115	0,056	4,219	1	0,040	0,891 (0,798-0,995)
КДО _i ЛШ ^{###/§}	-0,045	0,023	3,856	1	0,050	0,956 (0,914-1,000)
ФВ ЛШ ^{§§/§§§}	0,069	0,025	7,321	1	0,007	1,071 (1,019-1,126)
ЛГ ^{\$/\$\$}	-1,658	0,632	6,876	1	0,009	0,190 (0,055-0,658)
ШВК ВЛП >40 см/с ^{\$\$\$}	1,356	0,609	4,960	1	0,026	3,882 (1,177-12,809)
ФСК [†]	1,312	0,625	4,407	1	0,036	3,712 (1,091-12,634)

Примітка 1. * – СР утримується/не утримується при 6-місячному спостереженні: 32/27.

Примітка 2. β – Коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Примітка 3. ** – На кожне збільшення на 1 рік.

Примітка 4. *** – Категорія «СН стадії В» (проти «референтної» категорії: «СН стадії С»).

Примітка 5. # – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Ме величини передньо-заднього розміру ЛП (4,8 см) у загальній вибірці включених пацієнтів з доступними даними (4,8 (4,5-5,4) см [n=58]).

Примітка 6. ## – На кожне збільшення на 0,1 см.

Примітка 7. ### – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Ме рівня індексу КДО ЛШ (57,3 см³/м²) у загальній вибірці включених пацієнтів з доступними даними (56,7 (48,7-60,5) см³/м² [n=58]).

Примітка 8. § – На кожне збільшення на 1 см³/м².

Примітка 9. §§ – Пропущене значення (N=1) заміщене значенням Ме рівня ФВ ЛШ (56 %) у загальній вибірці включених пацієнтів з доступними даними (56 (45-62) % [n=58]).

Примітка 10. §§§ – На кожне збільшення на 1 %.

Примітка 11. ^{\$} – Пропущене значення (N=1) заміщене як «ЛГ I ступеня», зважаючи на найбільшу частоту цієї градації у загальній вибірці включених пацієнтів з доступними даними (N/n=39/58 [67 %]).

Примітка 12. ^{\$\$} – у середньому, при збільшенні на одну градацію ознаки (градації: «відсутність ЛГ», «ЛГ I ступеня», «ЛГ II ступеня»).

Примітка 13. ^{\$\$\$} – Категорія «ШВК ВЛП >40 см/с» (проти «референтної» категорії: «ШВК ВЛП ≤40 см/с»).

Примітка 14. [†] – Категорія «відсутність ФСК» (проти «референтної» категорії: «наявність ФСК»).

Таблиця Г.5 – Показники структурно-функціонального стану міокарда у динаміці 6-місячного спостереження після планової ЕКВ

Показники	СР утримується N=31				СР не утримується N=26				p ₂	p ₃
	Початково	Через 6 місяців	ΔMe (95 % ДІ)*	p ₁	Початково	Через 6 місяців	ΔMe (95 % ДІ)*	p ₁		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ЛП, см	4,7 (4,3...5,4)	4,4 (4,2...4,8)	-0,25 (-0,30...-0,15)	<0,001	5,0 (4,7...5,4)	5,0 (4,8...5,4)	0 (0...0,10)	0,128	0,036	<0,001
ОЛП, см ³	93 (78-113) n=28	85 (71-105) n=28	-7,00 (-10,50...-5,00)	<0,001	105 (96-116) n=24	108 (98-117) n=24	1,50 (0...3,00)	0,009	0,105	<0,001
ОЛП _i , см ³ /м ²	45,1 (38,6-53,7) n=28	42,2 (35,6-47,9) n=28	-3,36 (-5,03...-2,19)	<0,001	50,8 (45,5-56,0) n=24	50,8 (47,0-58,2) n=24	0,71 (0...1,54)	0,009	0,093	<0,001
ОПП, см ³	68 (59-76) n=24	63 (54-70) n=24	-3,00 (-7,50...-1,50)	0,008	77 (65-91) n=24	77 (66-91) n=24	0 (0...2,00)	0,161	0,120	0,009
ОПП _i , см ³ /м ²	32,7 (30,4...37,8) n=24	30,6 (27,5-34,7) n=24	-1,37 (-3,38...-0,64)	0,008	39,4 (31,3-43,4) n=24	39,4 (32,2-44,2) n=24	0 (0...0,94)	0,161	0,131	0,006

Продовження таблиці Г.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
КДО [#] , см ³	108 (89...125)	107 (89...119)	-1,50 (-4,50...0)	0,121	126 (107...152)	133 (110...150)	5,50 (3,00...9,00)	0,002	0,034	0,002
КДО ₁ [#] , см ³ /м ²	52,6 (48,3...57,6)	52,3 (46,5...56,9)	-0,75 (-2,24...0)	0,148	58,5 (51,3...65,8)	61,5 (54,6...69,1)	2,89 (1,62...4,20)	0,001	0,021	<0,001
КСО [#] , см ³	47 (36...58)	44 (35...50)	-2,51 (-6,25...-1,04)	0,001	64 (48...92)	70 (60...96)	8,19 (5,26...11,45)	<0,001	0,003	<0,001
КСО ₁ [#] , см ³ /м ²	22,1 (18,3...20,6)	20,6 (18,3...24,0)	-1,33 (-3,41...-0,54)	0,001	29,9 (23,0...45,7)	33,5 (28,0...44,7)	3,86 (2,50...5,66)	<0,001	0,007	<0,001
ФВ [#] , %	59 (52...63)	61 (56...63)	1,05 (0,50...2,62)	<0,001	47 (35...59)	44 (35...50)	-4,00 (-5,56...-2,14)	<0,001	0,004	<0,001

Примітка 1. p_1 – Статистична значущість відмінності між рівнями показника початково та у динаміці спостереження у відповідній групі порівняння; p_2 – статистична значущість відмінності між початковими рівнями показника у групах порівняння; p_3 – статистична значущість відмінності між рівнями показника у динаміці спостереження у групах порівняння.

Примітка 2. * – За Hodges-Lehmann.

Примітка 3. # – ЛШ.

Таблиця Г.6 – ЛГ, регургітація на МК і ТК (наявність і ступінь) у динаміці 6-місячного спостереження після планової ЕКВ

Показники		СР утримується N=31			СР не утримується N=26			p ₂	p ₃
		Початково	Через 6 місяців	p ₁	Початково	Через 6 місяців	p ₁		
1		2	3	4	5	6	7	8	9
Ступінь ЛГ, n (%)	Немає	10 (32)	15 (48)	0,028	2 (8) ^{z1}	0 ^{z2}	0,028	0,013*	<0,001
	I	20 (65)	16 (52)		18 (69)	15 (58)			
	II	1 (3)	0		6 (23) ^{z1}	11 (42) ^{z2}			
Зміна ступеня ЛГ, n (%)	«-1»	-	6 (19)	-	-	0 ^{z2}	-	-	0,007*
	Без змін	-	25 (81)		-	20 (77)			
	«+1»	-	0		-	5 (19) ^{z2}			
	«+2»	-	0		-	1 (4)			
Регургітація на МК, n (%)	Немає	9 (29)	9 (29)	0,180	4 (15)	4 (15)	НЗ	0,138	0,014*
	I	20 (65)	22 (71)		16 (62)	16 (62)			
	II	2 (6)	0		6 (23)	6 (23) ^{z2}			
Зміна ступеня регургітації на МК, n (%)	«-1»	-	2 (6)	-	-	0	-	-	0,187
	Без змін	-	29 (94)		-	26 (100)			

Продовження таблиці Г.6

1		2	3	4	5	6	7	8	9
Регургітація на ТК, n (%)	Немає	6 (19)	7 (23)	0,109	3 (12)	2 (8)	0,012	0,628	0,001*
	I	22 (71)	23 (74)		19 (73)	13 (50)			
	II	3 (10)	1 (3)		4 (15)	11 (42) ^{z2}			
Зміна ступеня регургітації на ТК, n (%)	«-1»	-	3 (10)	-	-	0	-	-	0,002*
	Без змін	-	28 (90)		-	18 (69) ^{z2}			
	«+1»	-	0		-	8 (31) ^{z2}			

Примітка 1. p_1 – Статистична значущість відмінності між профілями показника початково та у динаміці спостереження у відповідній групі порівняння; p_2 – значущість відмінності між початковими профілями показника у групах порівняння; p_3 – значущість відмінності між профілями показника у динаміці спостереження у групах порівняння.

Примітка 2. ^{z1} – Статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки на початковому етапі дослідження; ^{z2} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у динаміці спостереження.

Примітка 3. «-1» – Зниження ступеня вираження ознаки на 1 градацію; «+1» і «+2» – збільшення ступеня вираження ознаки на 1 і 2 градації, відповідно.

Примітка 4. * – Результат нестійкий.

Примітка 5. НЗ – Не застосовується.



Рисунок Г.1 – Пропонована роль ЕКВ в менеджменті персистентної ФП
(модифіковано за W. Umeojiako et al. [33])

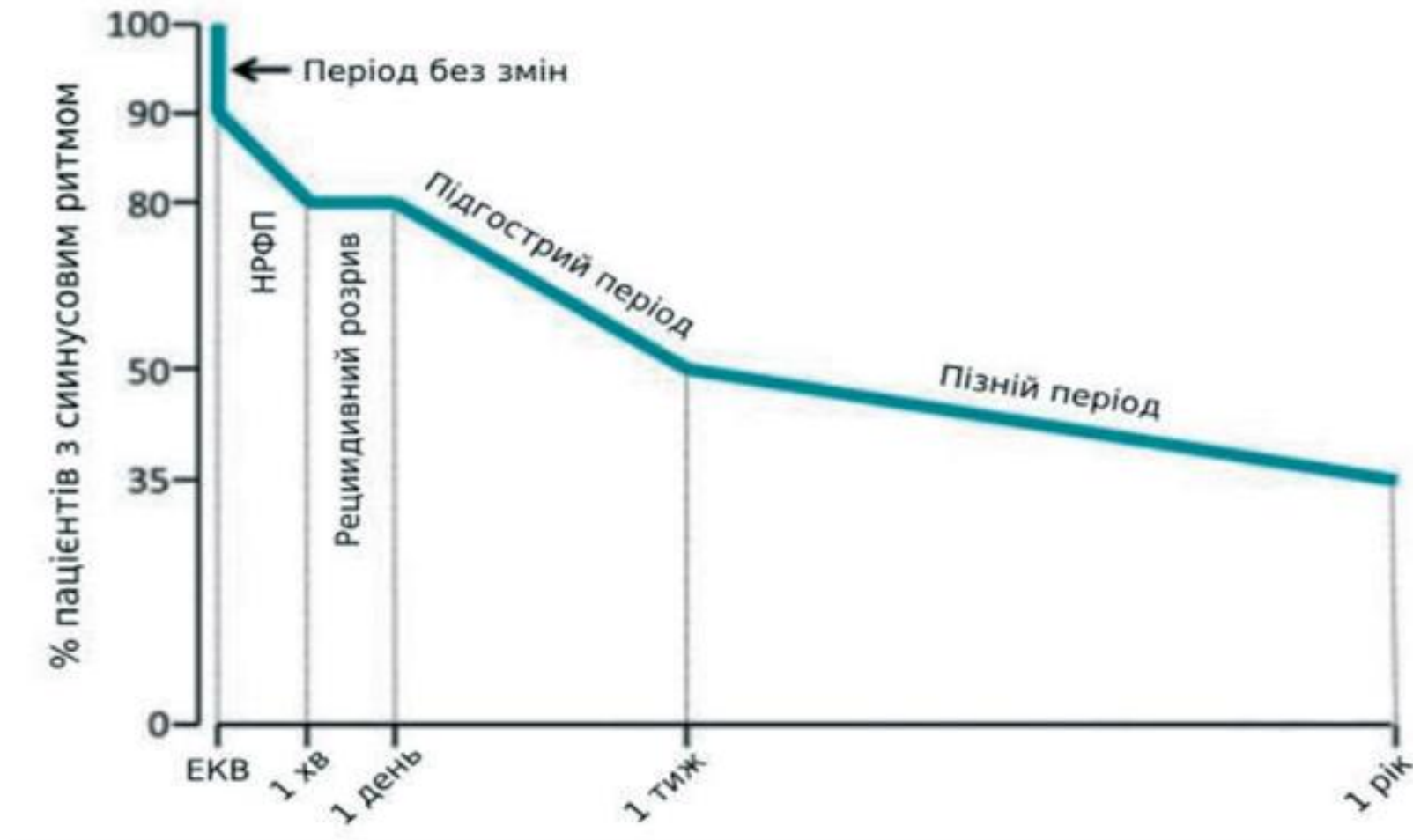


Рисунок Г.2 – Схема «1-1-1-1-1» рецидиву після ЕКВ персистентної ФП [30]
 (модифіковано за I. van Gelder et al. [261]). НРФП – негайний рецидив ФП