**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР**

**«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»**

**НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

Реферат Бородая Артема Олександровича, доктора медичних наук, в/о старшого наукового співробітника відділу аритмій серця на наукову роботу подану на здобуття премії Президента України для молодих вчених 2019 року, за темою

**«Серцево-судинні події та якість життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь»**

**Автор Бородай А.О.**

**Актуальність дослідження.** Фібриляція-тріпотіння передсердь (ФП-ТП) є найпоширенішою аритмією, на яку у світі хворіють більше 33 млн людей. Очікується, що її розповсюдженість до 2050 р. буде зростати від 2 до 3 разів (Chugh S. і співавт., 2014). ФП-ТП асоціюється з гіршими клінічними наслідками при багатьох серцево-судинних (СС) захворюваннях (Goto S. і співавт., 2008).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ВИСНОВКИ**

У дослідженні представлено теоретичне узагальнення та нове рішення актуальної наукової та практичної проблеми кардіології: обґрунтування оптимальних підходів до лікування хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження на основі проведеного проспективного зрізового й обсерваційного спостереження, аналізу демографічних і клініко-інструментальних даних, оцінки впливу стратегії контролю ритму та контролю частоти серцевих скорочень, прихильності до антикоагулянтної терапії на розвиток серцево-судинних ускладнень і створення прогностичних моделей перебігу захворювання.

1. Частота виявлення ознак тромбоутворення за даними черезстравохідної ехокардіографії при фібриляції передсердь та тріпотінні передсердь не відрізняється (5,15 % проти 8,6 % відповідно; р=0,3), а тромби в лівому шлуночку виявляються частіше на рівні тенденції (7,14 % проти 3,3 % відповідно для тріпотіння та фібриляції передсердь; р=0,09), що обумовлює необхідність підготовки хворих з тріпотінням передсердь до кардіоверсії за тими самими принципами, що й осіб з фібриляцією передсердь. Сума балів CHA2DS2VASc, фракція викиду лівого шлуночка <40 % дозволяють прогнозувати наявність тромбу або сладжу у вушку лівого передсердя. Модель середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя =23,8+0,77×Еm(см/с)-0,15×ЛП інд (мл/м2) дозволяє з прийнятними специфічністю (87,4 %) і чутливістю (61,6 %) віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤25 см/с.
2. Кардіоверсія, керована черезстравохідною ехокардіографією, або традиційна схема підготовки до відновлення синусового ритму за умови дотримання рекомендацій з антикоагулянтної терапії, що може бути поліпшена при використанні нових оральних антикоагулянтів, є найбільш оптимальним методом відновлення синусового ритму пацієнтам високого ризику. Резидуальні тромби та/або сладж є частою знахідкою при повторній черезстравохідній ехокардіографії на тлі прийому антикоагулянтів: 33,3 % та 59,1 % відповідно для тромбу та сладжу. Відновлення синусового ритму у хворого з резидуальним, зменшеним у розмірі та нерухомим, пристінковим тромбом у вушку лівого передсердя можливе та безпечне за умови прихильності до сучасних рекомендацій з режиму антикоагулянтної терапії.
3. Об’єм лівого передсердя ≥49 мл/м2 (ВР 2,14 (95 % ДІ 1,08-4,23); р=0,03) був незалежним предиктором повторного епізоду аритмії, а показник ∆ФВ2-ФВ1≥10 % – контролю синусового ритму (ВР 0,27 (95 % ДІ 0,09-0,77); р=0,015) протягом спостереження. Застосуванняаміодарону (ВР 0,16 (95 % ДІ 0,05-0,52); р=0,0017), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/блокаторів до рецепторів ангіотензину (ВР 0,2 (95 % ДІ 0,08-0,52); р=0,001) було незалежним предиктором контролю ритму впродовж спостереження. Використання антиаритмічних засобів (ВР 0,21 (95 % ДІ 0,12-0,37); р<0,001) і симптомний перебіг аритмії з класами EHRA III-IV (ВР 0,45 (95 % ДІ 0,24-0,83); р=0,01) були незалежними предикторами зниження розвитку постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь протягом спостереження. Наявність артеріальної гіпертензії (ВШ 2,7 (95 % ДІ 1,08-6,78); р=0,032), помірного-вираженого феномена спонтанного контрастування у вушку лівого передсердя (ВШ 3,74 (95 % ДІ 1,58-7,61); р=0,002) асоціювалася з подальшим розвитком постійної форми фібриляції-тріпотіння передсердь впродовж спостереження.
4. Фібриляція передсердь (ВШ 3,1 (95 % ДІ 1,1-8,8); р=0,03), офісний систолічний тиск ≥160 мм рт. ст. (ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,18-9,3); р=0,02) та CHA2DS2VASc (ВШ 1,4 (95 % ДІ 1,1-1,86); р=0,009) були незалежно пов’язані з “німими” інфарктами головного мозку. Причому з фібриляцією передсердь були зв’язані “німі” інфаркти головного мозку та симптомні інсульти, що характеризувалися розміром ≥15 мм і кортикально-субкортикальною локалізацією.
5. Протягом спостереження в 26 (8,87 %) пацієнтів трапився нефатальний ішемічний інсульт, 6 (2,05 %) – фатальний. Запропонована шкала ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см – 1 бал, індекс об’єму лівого передсердя ≥49 мл/м2 – 1 бал) стала незалежним предиктором від CHA2DS2VASc, віку, статі, діабету, історії інсульту, інфаркту міокарда, NYHA подальшого розвитку ішемічного інсульту (ВР 2,38 (95 % ДІ 1,68-3,37); р<0,001) і краще, ніж CHA2DS2VASc, виділяла пацієнтів низького та високого ризику.
6. Хворі з синусовим ритмом наприкінці спостереження мали достовірно нижчу частоту розвитку ішемічного інсульту (5 (4,13 %) проти 27 (15,7 %) пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь) (ВР 0,26 (95 % ДІ 0,1-0,64); р=0,002). У межах моделі, коригованої за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA, незалежним фактором зниження ризику інсульту виявилася прихильність до антикоагулянтної терапії (ВР 0,072 (95 % ДІ 0,016-0,3); р<0,001), а не стратегія контролю ритму.
7. Серцево-судинна смерть трапилася в 20 (6,8 %) пацієнтів протягом спостереження з медіаною 36,8 (НК 24,9 – ВК 64,6) місяців. CHA2DS2VASc (ВР 2,12 (95 % ДІ 1,27-3,54); р=0,004) може розглядатися як незалежний предиктор серцево-судинної смерті у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь. Стратегія контролю ритму (ВР 0,06 (95 % ДІ 0,01-0,48); р=0,008) і прихильність до антикоагулянтної терапії (ВР 0,07 (95 % ДІ 0,014-0,34); р=0,001) достовірно знижували ризик серцево-судинної смерті при корекції за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, фракцією викиду лівого шлуночка, класом серцевої недостатності NYHA.
8. Серцево-судинні події спостерігалися в 56 (19,11 %) випадках. При корекції за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, фракцією викиду лівого шлуночка, класом серцевої недостатності NYHA незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки виявилися жіноча стать (ВР 0,43 (95 % ДІ 0,21-0,88); p=0,02), ФЕМП (ВР 1,75 (95 % ДІ 1,32-2,31); р<0,001) і CHA2DS2VASc (ВР 1,66 (95 % ДІ 1,23-2,24); р=0,001). Стратегія контролю ритму (ВР 0,42 (95 % ДІ 0,22-0,82); р=0,011) і прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії (ВР 0,17 (95 % ДІ 0,075-0,38); р<0,001), кориговані за віком, статтю, діабетом, інсультом та інфарктом міокарда в анамнезі, класом серцевої недостатності NYHA, були єдиними факторами, що впливали на зниження її ризику.
9. Результати початкової валідації специфічних інструментів вимірювання пов’язаної зі здоров’ям якості життя Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life і Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation, а також генеричного опитувальника Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease свідчать про можливість їх використання для ведення пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь як потенційного маркера якості лікування. Функціональний клас серцевої недостатності, симптоми тривоги, депресії, жіноча стать і пароксизмальна форма аритмії незалежно асоціювалися зі зниженою якістю життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь. Пацієнти після кардіоверсії мають достовірно кращий рівень якості життя порівняно з хворими з повторним епізодом аритмії й особами з постійною формою фібриляції-тріпотіння передсердь.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Шкала CHA2DS2VASc, що була розроблена для стратифікації ризику тромбоемболічних подій у пацієнтів з фібриляцією передсердь, може використовуватися для оцінки ризику сладжу, тромбу у вушку лівого передсердя та лівому шлуночку, прогнозування утримання синусового ритму, наявності “німих” інфарктів головного мозку та розвитку комбінованої кінцевої точки, що включає в себе зокрема серцево-судинну смертність і летальність від інших причин.
2. Модель непрямої оцінки середньої швидкості вигнання з вушка лівого передсердя =23,8+0,77×Еm-0,15×ЛП інд дозволяє зі специфічністю 87,4 % і чутливістю 61,6 % віднести хворого до групи зі зниженою швидкістю вигнання з вушка лівого передсердя ≤25 см/с.
3. Трансторакальна ехокардіографія з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка за методом бі-план Сімпсона може бути рекомендована для стратифікації виявлення ознак тромбоутворення у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь: при значенні фракції викиду лівого шлуночка <40 % пацієнт з фібриляцією-тріпотінням передсердь має високий ризик тромбоутворення.
4. Трансторакальна ехокардіографія з розрахунком фракції викиду лівого шлуночка за методом бі-план Сімпсона до кардіоверсії та протягом місяця після відновлення синусового ритму з розрахунком різниці зі значенням ∆ФВ2-ФВ1≥10 % та індексу об’єму лівого передсердя за методом бі-план Сімпсона зі значенням індексу об’єму лівого передсердя <49 мл/м2 рекомендовані для стратифікації утримання синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією-тріпотінням передсердь.
5. При повторному виявленні тромбу або сладжу у вушку лівого передсердя під час черезстравохідного дослідження відновлення синусового ритму можливе за умов, що резидуальний тромб є зменшеним у розмірі та нерухливим, а пацієнт прихильний до рекомендацій з антикоагулянтної терапії.
6. Застосування аміодарону та препаратів інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту/блокаторів до рецепторів ангіотензину рекомендоване хворим з персистентною формою фібриляції передсердь та артеріальною гіпертензією для зменшення ризику повторного епізоду фібриляції передсердь після кардіоверсії.
7. Пацієнтам з фібриляцією-тріпотінням передсердь і випадково виявленим інфарктом головного мозку ≥15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією під час магнітно-резонансної томографії або мультизрізової комп’ютерної томографії необхідне призначення довготривалої антикоагулянтної терапії незалежно від суми балів CHA2DS2VASc.
8. Шкала ФЕМП (феномен спонтанного контрастування 3-4+ – 1 бал, EHRAm III-IV – 1 бал, товщина міжшлуночкової перетинки ≥1,7 см – 1 бал та індекс об’єму лівого передсердя ≥49 мл/м2 – 1 бал) рекомендована для стратифікації виникнення ішемічного інсульту та комбінованої кінцевої точки у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь неклапанного походження.
9. Пацієнтам з пароксизмальною та персистентною формами фібриляції-тріпотіння передсердь рекомендовано дотримуватися стратегії контролю ритму для зниження ризику виникнення серцево-судинної смерті та комбінованої кінцевої точки, проте контроль синусового ритму не має застосовуватися в якості заміни антикоагулянтної терапії для зниження ризику ішемічного інсульту.
10. Специфічні для фібриляції-тріпотіння передсердь опитувальники Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life і Quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation, а також генеричний опитувальник Health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease доцільно використовувати для оцінки пов’язаної зі здоров’ям якості життя та ведення хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь як потенційний маркер якості лікування. Лікування, спрямоване на зменшення навантаження симптомами аритмії, класу серцевої недостатності, рівнів тривоги та депресії, здатне покращити рівень якості життя у хворих на фібриляцію-тріпотіння передсердь.

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

Згідно бази Google Scholar загальна кількість посилань на публікації за темою роботи 40, h індекс 4.