

АНОТАЦІЯ

Закревська М.М. Роль біомаркерів (N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду та стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2) у прогнозуванні клінічного портрету і якості життя пацієнтів гіпертонічною хворобою і фібриляцією передсердь. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 – “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

Мета проведеного дослідження полягала в удосконаленні біомаркерного прогнозування клінічного портрету і якості життя пацієнтів гіпертонічною хворобою (ГХ) і різними формами фібриляції передсердь (ФП) на підставі вивчення асоціацій вмісту N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів. У зв’язку з цим в обстеженій когорті пацієнтів була проведена оцінка: 1) рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі залежно від наявності ФП та її клінічної форми, а також від різних клінічних характеристик пацієнтів; 2) структурно-функціонального стану міокарда, характеру добової регуляції ЧСС, порушень серцевого ритму і провідності та їх асоціацій з наявністю ФП, її клінічною формою та рівнем NT-proBNP і ST2 у плазмі; 3) якості життя пацієнтів за SF-36 і MLHFQ та її асоціацій з наявністю ФП і її клінічною формою та рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі; 4) асоціацій показників якості життя пацієнтів з різними клінічними і інструментальними показниками і 5) характеру клінічного профілю і якості життя пацієнтів за вмістом біомаркерів NT-proBNP і ST2 в плазмі.

Для реалізації завдань дослідження були використані наступні методи: загально-клінічне дослідження; ЕКГ в 12-и стандартних відведеннях; холтерівське моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах; опитувальники

для оцінки якості життя - SF-36 і MLHFQ, лабораторні методи з визначенням: NT-proBNP, ST2, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатиніну, статистичні методи (варіаційна статистика, t-test Стьюдента, χ^2 -test, one-way ANOVA & LSD test, Spearman Rank Order Correlation і Multiple Linear Regression).

У рамках відкритого обсерваційного одномоментного рандомізованого порівняльного дослідження обстежено 118 пацієнтів. Основний клінічний масив - 89 пацієнтів з ГХ II стадії і різними клінічними варіантами ФП, вік від 35 до 75 (в середньому $61,1 \pm 9,0$) років, 39 (43,8%) чоловіків і 50 (56,2%) жінок відповідно. Група порівняння - 29 пацієнтів з ГХ II стадії без ФП, вік від 45 до 75 (в середньому $63,2 \pm 8,0$) років, 16 (55,2%) чоловіків і 13 (44,8%) жінок відповідно. Критеріями включення у дослідження були: вік від 30 до 75 років, ГХ II стадії, доведена стабільна стенокардією напруги I-III ФК і хронічна серцева недостатність (ХСН) I-III ФК за NYHA. Для пацієнтів з ФП були використані додаткові критерії: пароксимальна або персистуюча форма ФП з нападами аритмії не менше 1 нападу в 2-а місяці та постійна форма - у разі загальної тривалості ФП від 1-го до 10-и років. У дослідження не включали пацієнтів: < 30 та >75 років; ГХ I або III стадії та симптоматичними АГ; стабільною стенокардією напруги IV ФК, нестабільною стенокардією, гострим і перенесеним інфарктом міокарда; ХСН IV ФК за NYHA; гострим та перенесеним міокардитом, кардіоміопатією, вродженими та ревматичними вадами серця; синдромом слабкості синусового вузла, АВ-блокадами II-III ступеня, імплантованим ШВР; тяжкими та клінічно значимими коморбідними станами (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, анемії, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функції) і зловживанням алкоголю та наркотиками.

Доведено, що в пацієнтів ГХ II стадії зміни рівня NT-proBNP у плазмі не залежали від статі, наявності ФП та її клінічної форми. Зокрема показано достовірне збільшення середньої величини біомаркеру в молодих пацієнтів порівняно з пацієнтами середнього і похилого віку (792,0 проти 493,1 і 497,8

нг/л, $p=0,04$ і $0,03$ відповідно), що визначено лише в групі з ФП. Крім того отримано, що рівень NT-proBNP був суттєво вищим у разі ІІІ порівняно з І ФК ХСН за NYHA (725,5 проти 387,3 нг/л, $p=0,02$), у разі ІМТ < 30 порівняно з ІМТ > 30 кг/м² (579,1 проти 465,5 нг/л, $p=0,04$), при наявності ГЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона порівняно з групою без неї (603,9 проти 475,4 нг/л, $p=0,03$).

З'ясовано, що рівень NT-proBNP ≤ 220 нг/л (відносно низький рівень для обстеженої когорти – ВН) частіше визначали при тривалості ГХ від 10 до 20 років порівняно з анамнезом < 10 і > 20 років (38,6% проти 18,5% і 0 відповідно, $p=0,02$), при стенокардії І порівняно з ІІ ФК (57,1% проти 14,3%, $p=0,02$) та у пацієнтів з ожирінням (38,6% проти 16,2%, $p=0,02$), в той час як рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л (відносно високий рівень для обстеженої когорти – ВВ) - у пацієнтів з ГЛШ порівняно без неї (33,% проти 13,2%, $p=0,03$). Крім того визначено зменшення величини ШКФ за СКД-ЕРІ у групі з ВВ порівняно з ВН рівнем NT-proBNP (60,2 проти 67,2 мл/хв/1,73м², $p=0,03$).

Аналіз рівня ST2 у плазмі в пацієнтів ГХ ІІ стадії продемонстрував підвищення рівня біомаркеру в групі без ФП (30,0 проти 29,5 нг/л, $p=0,0005$). Показано, що більш високий рівень ST2 у плазмі асоційований з пароксизмальною і постійною порівняно з персистуючою формою аритмії (22,4 і 21,1 проти 17,9 нг/л, $p=0,04$ і $0,03$ відповідно), наявністю стенокардії І-ІІІ ФК (27,0 проти 21,4 нг/л, $p=0,04$), ПАТ > 60 мм рт. ст. (31,5 проти 20,0 нг/л, $p=0,04$), ЦД ІІ типу (29,3 проти 21,8 нг/л, $p=0,03$) та тяжкістю клінічного перебігу аритмії за EHRA (найвища величина біомаркеру визначена у пацієнтів з ІV порівняно з нижчими класами - 32,0 проти 22,3, 19,4 і 18,1 нг/л, $p=0,009$, $0,002$ і $0,002$ відповідно).

Доведено, що в пацієнтів з ГХ ІІ стадії відсутні асоціації ФП з розміром і індексом лівого передсердя, розмірами порожнини лівого шлуночка (ЛШ), помірною мітральною і аортальною недостатністю ($p>0,05$). У свою чергу доведена асоціація аритмії з більш тяжким структурним ремоделюванням правих відділів серця, що характеризувалось суттєвим збільшенням розміру і

індексу правого передсердя, тиску в легеневій артерії та зменшенням співвідношень розміру лівого до правого передсердя і КДР до розміру правого шлуночка ($p < 0,05$).

З'ясовано, що постійна, на відміну від пароксизмальної і персистуючої форм ФП, асоціюється зі зменшенням ФВ, збільшенням КСР і випадків з помірною трикуспідальною недостатністю, а порівняно з пароксизмальною ФП, додатково - зі збільшенням величини товщини стінок і індексом маси міокарда ЛШ та випадків концентричної та зменшенням, відповідно, ексцентричної гіпертрофії ЛШ ($p < 0,05$). Показано, що рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л (ВВ) асоціюється з суттєвим збільшенням величини обох передсердь та їх індексів, тиску в легеневій артерії, випадків концентричної гіпертрофії і зменшенням величини КДР ЛШ ($p < 0,05$). Не встановлено достовірних змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі.

У дослідженні продемонстровані дані, які свідчать про більш високу електричну нестабільність міокарда шлуночків (збільшення частоти випадків парної і групової шлуночкової екстрасистолії) в пацієнтів з різними варіантами ФП порівняно з групою без аритмії та в пацієнтів з персистуючою порівняно з пароксизмальною формою ФП ($p < 0,05$). З'ясовано, що рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л у плазмі (ВВ) асоційований зі зростанням величини середньо-денної і середньо-добової ЧСС та величини циркадного індексу, а також зі збільшенням середньої кількості суправентрикулярних екстрасистол за добу та за 1 годину дослідження відповідно, загальної тривалості епізодів ФП за добу, випадків шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) > 100 за добу та епізодів безбольової ішемії міокарда. У свою чергу отримано, що рівень ST2 $\leq 13,4$ нг/л (ВН) був асоційований зі зростанням активності шлуночкового аритмогенезу, що характеризувалось збільшенням випадків ШЕ > 100 за добу, середньою кількістю парних і групових ШЕ за добу ($p < 0,05$).

Показаний значимий зв'язок рівня якості життя пацієнтів ГХ, оціненої за SF-36 і MLHFQ, з клінічним варіантом ФП та рівнем NT-proBNP і ST2 у плазмі. Отримано, що в пацієнтів ГХ рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л у плазмі (ВВ)

асоційований з суттєвим зниженням щоденної активності за рахунок як погіршення фізичного, так і емоційного стану пацієнтів за шкалою SF-36 та суттєвим зростанням величини сумарного балу за MLHFQ. У свою чергу рівень $ST2 \geq 27,3$ нг/л у плазмі (ВВ) асоційований з суттєвим зменшенням фізичного функціонування, життєздатності, соціального функціонування і рольового функціонування, обумовленого емоційним станом та збільшенням інтенсивності болю; зниженням фізичної і психічної компонент здоров'я за SF-36, а також зростанням величини сумарного балу за MLHFQ.

Показано, що в пацієнтів ГХ інтегральний показник – фізична компонента здоров'я за опитувальником SF-36, в більшій мірі, пов'язана з такими характеристиками якості життя як фізичне ($R=0,61$; $p<0,0001$) і рольове функціонування, обумовлене фізичним станом ($R=0,65$; $p<0,0001$), а також з психічною компонентою здоров'я ($R=0,38$; $p=0,0002$). З'ясовано, що погіршення фізичної компоненти здоров'я за SF-36 асоційовано з більш тривалим гіпертензивним анамнезом, збільшенням вмісту біомаркеру ST2 у плазмі та наявністю концентричної гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ. У свою чергу доведено, що в пацієнтів ГХ з/та без ФП інтегральний показник – психічна компонента здоров'я за опитувальником SF-36, насамперед, пов'язана з такими характеристиками якості життя як соціальне ($R=0,55$; $p<0,0001$) і рольове функціонування, обумовлене емоційним станом ($R=0,62$; $p<0,0001$). Визначено, що погіршення психічної компоненти за SF-36 асоційовано зі збільшенням вмісту біомаркеру ST2 у плазмі і величини середньо-нічної ЧСС за даними ХМ ЕКГ.

Продемонстровано, що в пацієнтів ГХ погіршення якості життя за MLHFQ асоційовано зі зменшенням фізичного функціонування за опитувальником SF-36, збільшенням вмісту біомаркеру NT-proBNP у плазмі, наявністю ФП і цукрового діабету, більш тривалим гіпертензивним анамнезом, зростанням величини ФК ХСН за NYHA, індексу маси тіла, балу за CHA₂DS₂VASc і класу за EHRA, зростанням резистентності до стандартної антиаритмічної терапії, при наявності ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ і блокади

лівої ніжки пучка Гіса, збільшенням частоти реєстрації парних і групових ШЕ, розміру правого передсердя і тиску в легеневій артерії, зменшенням ФВ ЛШ і наявністю концентричної гіпертрофії ЛШ.

У пацієнтів ГХ і ФП з урахуванням рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі методом множинної лінійної регресії виділені неблагоприємні клінічні портрети (фенотипи). Обґрунтовано, що рівень NTpro-BNP > 485 нг/л у плазмі дозволяє апріорно прогнозувати прогресування міокардіальної дисфункції, в той час як рівень ST2 > 19,8 нг/л у плазмі – коронарної дисфункції в найближчий та віддалений періоди та проводити відповідну корекцію базової терапії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, стабільна ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, хронічна серцева недостатність, N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, якість життя, клінічний портрет пацієнта.

ANNOTATION

Zakrevska M.M. The role of biomarkers (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and soluble growth stimulating factor expressed by gene 2 in predicting the clinical profile and quality of life in patients with hypertension and atrial fibrillation. - Qualifying scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare," specialization 222 - "Medicine". - Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The purpose of the study is to improve biomarker-based prediction of the clinical profile and patients' quality of life with hypertension and different types of atrial fibrillation (AF) based on studying the associations between the levels of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and soluble growth stimulating factor expressed by gene 2 (ST2) in plasma with various clinical and instrumental indicators, and patients' quality of life. The following parameters were assessed in the study group of patients: 1) levels of NT-proBNP and ST2 in plasma depending on the

presence and clinical type of AF along with different clinical patients' characteristics; 2) myocardial structure and function, nature of the daily heart rate regulation, rhythm and conduction disorders and their associations with the presence and types of AF, and plasma levels of NT-proBNP and ST2. 3) associations between the patient's quality of life, by using SF-36 and MLHFQ questionnaires, and the presence and clinical type of AF, plasma levels of NT-proBNP and ST2; 4) associations between indicators of patients' quality of life and various clinical and instrumental indicators; 5) characteristic of clinical profile and quality of patients' life based on the plasma levels of biomarkers NT-proBNP and ST2.

To achieve the research objectives, the following methods were used: clinical examination; 12-lead ECG; Holter ECG monitoring; echocardiography (M-mode, B-mode, and Doppler); questionnaires SF-36 and MLHFQ for quality of life assessment; laboratory methods for determining NT-proBNP, ST2, total cholesterol, triglycerides, high-density and low-density lipoprotein cholesterol, and creatinine; and statistical methods (variance statistics, t-test for Student, χ^2 -test, one-way ANOVA and LSD test, Spearman Rank Order Correlation, and Multiple Linear Regression).

As part of an open observational single-point randomized comparative study, 118 patients were examined. The study group consisted of 89 patients with stage II hypertension and different clinical types of AF, aged 35 to 75 years (mean age 61.1 ± 9.0), with 39 (43.8%) males and 50 (56.2%) females. The comparison group consisted of 29 patients with hypertension stage II without AF, aged 45 to 75 years (mean age 63.2 ± 8.0), with 16 (55.2%) males and 13 (44.8%) females. The inclusion criteria: age between 30 and 75 years, hypertension stage II, diagnosed stable angina of class I-III and chronic heart failure (CHF) class I-III according to NYHA. Additional criteria were used for patients with AF: paroxysmal or persistent type of AF with at least 1 episode of arrhythmia in 2 months and permanent form - with a total duration of AF from 1 to 10 years. The study did not include patients: < 30 or >75 years old; with hypertension stage I or III and symptomatic hypertension; with stable angina class IV, unstable angina, acute myocardial infarction, and history of

myocardial infarction; CHF class IV according to NYHA; acute myocarditis and history of myocarditis, cardiomyopathy, congenital and rheumatic heart diseases; sick sinus syndrome, second or third degree AV block, implanted pacemaker; severe and clinically significant comorbidities (chronic obstructive pulmonary disease, decompensated diabetes, anemia, thyroid disorders, liver, and kidney diseases with impaired function), and alcohol and drug abuse.

In our study, we proved that in patients with hypertension stage II, changes in the plasma level of NT-proBNP were not dependent on gender, the presence of AF, and its clinical type. Moreover, we observed a significant increase in the average value of the biomarker in young patients compared to patients of middle and old age (792.0 vs. 493.1 and 497.8 ng/l, $p=0.04$ and 0.03 , respectively), which was only detected in the AF group. Additionally, we found that the level of NT-proBNP was significantly higher in HF stage III cases compared to HF stage I according to NYHA (725.5 vs 387.3 ng/l, $p=0.02$), in cases with BMI >30 kg/m² (579.1 vs 465.5 ng/l, $p=0.04$), and presence of left ventricle hypertrophy on ECG according to the Sokolov-Lyon criteria compared to the group without it (603.9 vs 475.4 ng/l, $p=0.03$).

We found that in cases with a duration of hypertension from 10 to 20 years, the level of NT-proBNP ≤ 220 ng/L (relatively low level for the studied cohort - RL) was determined more often compared to cases with a duration of hypertension less than 10 and more than 20 years (38.6% vs. 18.5% and 0, respectively, $p=0.02$), in cases of stable angina class I compared to stable angina class II FC (57.1% vs 14.3%, $p=0.02$), and in patients with obesity (38.6% vs 16.2%, $p=0.02$); however, the level of NT-proBNP ≥ 810 ng/L (relatively high level for the studied cohort - RH) was observed in patients with left ventricle hypertrophy compared to patients without it (33% vs 13.2%, $p=0.03$). Additionally, we defined a decrease in glomerular filtration rate by CKD-EPI in the RH group compared to the RL group with the level of NT-proBNP (60.2 vs 67.2 ml/min/1.73m², $p=0.03$).

The analysis of plasma levels of ST2 in patients with hypertension stage II demonstrated an increased level of the biomarker in the group without AF (30.0 vs. 29.5 ng/L, $p=0.0005$).

We showed that a higher plasma level of ST2 is associated with paroxysmal and permanent, compared to persistent types of arrhythmia (22.4 and 21.1 versus 17.9 ng/L, $p=0.04$ and 0.03 for persistent type, respectively), stable angina I-III classes (27.0 versus 21.4 ng/L, $p=0.04$), and risk factors such as PAT > 60 mmHg (31.5 versus 20.0 ng/L, $p=0.04$) and diabetes mellitus type II (29.3 versus 21.8 ng/L, $p=0.03$). The highest biomarker value was observed in patients with class IV compared to lower classes - 32.0 versus 22.3, 19.4, and 18.1 ng/L, $p=0.009$, 0.002 , and 0.002 , respectively.

We proved that patients with hypertension stage II do not have associations of AF with left atrial size and index, left ventricular (LV) cavity size, and moderate mitral and aortic insufficiency ($p>0.05$). Moreover, we proved that there is an association of arrhythmia with more severe structural remodeling of the right heart chambers, characterized by a significant increase in size and index of the right atrium, pulmonary artery pressure, and a decrease in the ratio of left to right atrium size and end-diastolic diameter to right ventricular size ($p<0.05$).

We found that persistent AF is associated with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF), increased left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and cases of moderate tricuspid regurgitation compared with paroxysmal and persistent types. Additionally, compared to paroxysmal AF, persistent AF is associated with increased LV wall thickness and LV myocardial mass index, as well as cases of concentric hypertrophy and a decrease in eccentric LV hypertrophy ($p<0.05$). We demonstrated that a level of NT-proBNP ≥ 810 ng/L (RH) is significantly associated with an increase in the size of both atria and their indices, pulmonary artery pressure, cases of concentric hypertrophy, and a decrease in the size of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) ($p<0.05$). We have not found any significant changes in echocardiographic parameters regarding the level of ST2 in plasma.

The study demonstrated data that indicate a higher electrical instability of the myocardium of the ventricles (increased frequency of cases of ventricular extrasystole-couples and groups) in patients with different types of AF compared to the group without arrhythmia and in patients with persistent compared to paroxysmal

type of AF ($p < 0.05$). We determined that an NT-proBNP level ≥ 810 ng/l in plasma (RH) is associated with an increase in the average daily heart rate, as well as with an increase in the circadian index, the average number of supraventricular extrasystoles per day and per hour of study, the total duration of AF episodes per day, cases of premature ventricular contraction (PVC) > 100 per day, and episodes of painless myocardial ischemia. In addition, the level of ST2 ≤ 13.4 ng / l (RL) was associated with an increase in ventricular arrhythmogenic activity, characterized by an increase in the number of cases with PVC > 100 per day, and the average number of paired and grouped PVC per day ($p < 0.05$).

We demonstrated a significant relationship between the quality of life (assessed by SF-36 and MLHFQ) in patients with hypertension for clinical type of AF and levels of NT-proBNP and ST2 in plasma. The plasma level of NT-proBNP ≥ 810 ng/l (RH) was associated with a significant decrease in daily activity due to worsening physical and emotional status (measured by the SF-36 scale) and an increase in the total score on MLHFQ in patients with hypertension with and without AF. Moreover, a plasma level of ST2 ≥ 27.3 pg/ml (RH) was associated with a significant decrease in physical functioning, vitality, social functioning, and role functioning related to emotional state, as well as an increase in pain intensity, decrease in the physical and mental health component of SF-36, and an increase in the total score on MLHFQ.

We demonstrated that in patients with hypertension and with/without AF, the integrated indicator - physical component of health according to the SF-36 questionnaire, is more closely associated with quality of life characteristics such as physical functioning ($R=0.61$; $p<0.0001$) and role functioning related to physical health ($R=0.65$; $p<0.0001$), as well as with the mental component of health ($R=0.38$; $p=0.0002$). According to echocardiography data, the deterioration of the physical component of health according to SF-36 is associated with a more extended history of hypertension, an increase in the level of the ST2 biomarker in plasma, and the presence of concentric LV hypertrophy. In turn, it has been proven that in patients with CHF with/without AF, the integrated indicator - mental component of health according to the SF-36 questionnaire, is primarily associated with quality of life

characteristics such as social functioning ($R=0.55$; $p<0.0001$) and role functioning related to emotional state ($R=0.62$; $p<0.0001$). It has been determined that the deterioration of the mental component according to SF-36 is associated with an increase in the level of the ST2 biomarker in plasma and the average night-time heart rate according to Holter ECG data.

We demonstrated that in patients with hypertension decrease in quality of life (measured by the MLHFQ questionnaire) is associated with a decrease in physical functioning according to the SF-36 questionnaire, an increase in the plasma level of NT-proBNP, the presence of AF and diabetes, a more extended history of hypertension, higher class of HF according to NYHA, body mass index, CHA2DS2VASc score, and EHRA class, resistance to standard antiarrhythmic therapy, if there are ECG signs of LV hypertrophy and left bundle branch block, an increase in the frequency of PVC couples and groups, size of the right atrium and pulmonary artery pressure, a decrease in LVEF, and the presence of concentric LV hypertrophy.

In patients with hypertension and AF, plasma levels of NTpro-BNP and ST2 can help to identify unfavorable clinical profiles (phenotypes) through multiple linear regression analysis. It has been justified that a plasma level of NTpro-BNP > 485 ng/L allows for the prediction of myocardial dysfunction progression, while a plasma level of ST2 > 19.8 ng/L indicates coronary dysfunction both short-term and long-term, that can allow appropriate adjustments to the baseline therapy.

Keywords: hypertension, stable ischaemic heart disease, atrial fibrillation, chronic heart failure, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, soluble growth stimulating factor expressed by gene 2, quality of life, clinical profile of the patient.

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2022). Рівні циркулюючого sST2 у хворих на гіпертонічну хворобу з фібриляцією передсердь. *Медицина сьогодні*

i завтра, 91(2), 76-91. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.ivz> (Фахове видання України).

2. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2022). Варіабельність рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з та без хронічної коронарної хвороби серця. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 580-585. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-11) (Фахове видання України).

3. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2022). Асоціація сироваткових рівнів біомаркерів серцевої недостатності та якості життя пацієнтів із артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь. *Вісник Вінницького медичного університету*, 27(1), 119-125. <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1113/1066> (Фахове видання України).

4. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2023). Асоціації структурно-функціонального стану міокарда та рівнів сироваткового Nt-Pro BNP та ST2 у пацієнтів з поєднаною кардіальною патологією. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(1), 26-31. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.1.26> (Фахове видання України).

5. Ivanov, V.P., Zakrevska, M.M., (2023). Modeling the clinical profile of patients with hypertension and atrial fibrillation by serum NTpro-BNP levels. *Inter collegas*, 10(1), 27-32, <https://inter.knmu.edu.ua/article/view/10.35339.ic.10.1.ivz> (Фахове видання України).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Міжнародна науково-практична конференція “Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи” 24 год. участі. Ivanov V.P., Zakrevska M.M., Мюнхен, 4-6 грудня 2022 р. *Gender-age variability of the level of growth stimulating factor expressed by gene 2 in the plasma of patients with hypertension with/and without chronic coronary disease*, С. 37-42.

7. X Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні дослідження

у світовій науці”, Львів 25-27 грудня 2022 року. Іванов В.П., Закревська М.М. *Гендерно-вікова варіабельність рівня n-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та безхронічної коронарної хвороби*, С. 134-141.

8. Європейський науковий конгрес, Мадрид, 20-22 лютого 2023 року. Ivanov V.P., Zakrevska M.M., *Coronary disease the quality of life of patients with hypertension with/and without chronic coronary disease depends on the presence of atrial fibrillation*, С. 64-68.

9. VI Міжнародна науково-практична конференція “Прогресивне дослідження”, Бостон, 2-4 березня 2023 р. Ivanov Valerii Pavlovych, Zakrevska Maryna Mykhailivna. *Clinical profile of patients with hypertension and atrial fibrillation by relatively low serum npro-bnp levels*, С. 55-59.

10. V Міжнародна наукова конференція “Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень”, 24 лютого 2023 року, Україна, Київ. Іванов В.П., Закревська М.М. *Характер порушень серцевого ритму в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та без хронічної коронарної хвороби залежно від клінічної форми фібриляції передсердь*, С. 273-275.

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ЯК ЧИННИК СМЕРТНОСТІ ТА ІНВАЛІДИЗАЦІЇ, ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОГІРШЕННЯ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ АРИТМІЇ ТА РІЗНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ (огляд літератури).....	26
1.1. Фібриляція передсердь як чинник смертності та інвалідизації, патофізіологічні аспекти погіршення гемодинаміки та якості життя пацієнтів...26	
1.2. Роль маркера біомеханічного стресу - натрійуретичного пептиду в прогнозуванні перебігу міокардіальної дисфункції та різних серцево-судинних подій.....	35
1.3. Роль біомаркера стимулюючого фактору росту гену 2 у прогнозуванні перебігу міокардіальної дисфункції та різних серцево-судинних подій.....	44
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ.....	54
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	54
2.2. Методи дослідження та статистичного аналізу.....	72
РОЗДІЛ 3. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РІВНЯ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ І СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ В ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ, ЇЇ КЛІНІЧНОГО ВАРІАНТУ ТА РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК.....	80

3.1. Варіабельність рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів ГХ залежно від наявності ФП, її клінічного варіанту та різних клінічних характеристик.....80

3.2. Варіабельність рівня стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 у плазмі в пацієнтів з ГХ залежно від наявності ФП, її клінічного варіанту та різних клінічних характеристик.....94

РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА, ЦИРКАДНА РЕГУЛЯЦІЯ ЧСС І ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЇЇ КЛІНІЧНОГО ВАРІАНТА, РІВНЯ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ.....109

4.1. Структурно-функціональний стан міокарда за даними ЕхоКГ-дослідження, асоціації з наявністю ФП і її клінічним варіантом, рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі.....109

4.2. Циркадна регуляція ЧСС, характер порушень серцевого ритму та провідності, асоціації з клінічним варіантом ФП, рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі.....123

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗА ОПИТУВАЛЬНИКАМИ SF-36 І MLHFQ, АСОЦІАЦІЇ З НАЯВНІСТЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЇЇ КЛІНІЧНИМ ВАРІАНТОМ, РІВНЕМ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ.....136

5.1. Залежність якості життя пацієнтів ГХ від наявності ФП та її клінічного варіанту, рівнів NT-proBNP і ST2 у плазмі.....136

5.2. Асоціації показників якості життя пацієнтів ГХ з/та без ФП з різними клінічними та інструментальними показниками (результати рангового кореляційного аналізу Спірмена.....151

РОЗДІЛ 6. МОДЕЛЮВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПРОФІЛЮ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ЗА ВМІСТОМ БІОМАРКЕРІВ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ І СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ.....	160
6.1. Моделювання клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП за вмістом біомаркеру NTpro-BNP у плазмі.....	160
6.2. Моделювання клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП за вмістом біомаркеру ST2 у плазмі.....	169
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	177
ВИСНОВКИ.....	205
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	207
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	208
ДОДАТОК А.....	237

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГХ - гіпертонічна хвороба
- ІМТ - індекс маси тіла
- ІХС - ішемічна хвороба серця
- ЛШ - лівий шлуночок
- МНУП - мозковий натрійуретичний пептид
- ПШ - правий шлуночок
- РАС - ренін-ангіотензивна система
- САС - симпато-адреналинова система
- СН - серцева недостатність
- ФП - фібриляція передсердь
- ХМИ - холтеровське моніторування
- ХСН - хронічна серцева недостатність
- ХХН - хронічна хвороба нирок
- NT-proBNP - N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду
- ST2 - стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2

Актуальність теми дослідження. Фібриляція передсердь (ФП) - найбільш часте порушення серцевого ритму, яке зустрічається в європейській та українській популяціях [167]. Поширеність ФП, в певній мірі, залежить від віку. Так, у осіб 40-50 років вона зустрічається менше ніж у 0,5 %, в той час як у осіб 80 років і старше вже в 5-15 % випадків [17, 155]. Згідно деяких епідеміологічних досліджень, після досягнення 40-річного віку ризик виникнення ФП складає близько 26 % в наступні 10 років. ФП дещо частіше зустрічається у чоловічій, порівняно з жіночою популяцією [17].

Динаміка зростання поширеності ФП в європейській популяції та аналіз бази даних Global Health Data Exchange свідчать про те, що в наступні 20 років слід очікувати значне збільшення виявлення аритмії – що найменше в 2 рази порівняно з минулими роками. Таке стрімке зростання поширеності ФП пов'язано, насамперед, з тотальним старінням населення та, відповідно, зростанням у них різних серцево-судинних захворювань, а можливо і з більш широким використанням сучасних методів діагностики ФП [118, 152].

Аналіз етіологічних чинників ФП, проведений за даними Європейського реєстру ФП, показав, що потенційно любе серцево-судинне захворювання може спричиняти розвиток аритмії. Наразі в пацієнтів з ФП частіше спостерігають артеріальну гіпертензію (66 %), ІХС (36 %), серцеву недостатність (49 %) та різні клапанні ураження серця (40 %) [17]. Проте враховуючи, що більше ніж у третини осіб української популяції діагностується гіпертонічна хвороба (ГХ), саме поєднання ГХ з ФП є доволі частим клінічним дуєтом в сучасній лікарській практиці [13, 118]. З іншого боку значний практичний інтерес до такого поєднання пов'язаний з тісним зв'язком обох захворювань з розвитком чисельних серцево-судинних подій, в тому числі і фатальних, та суттєвим зниженням якості життя пацієнтів [167].

Якщо врахувати лише наявність ФП то слід констатувати підвищення

ризик загалом смерті (що найменше в 2 рази), тромбоемболічного інсульту та системних емболій (в 5-6 разів), когнітивних розладів, інфаркту міокарда (в 1,5 рази), тахікардіопатії і серцевої недостатності [118, 140, 184]. Проте як що до аритмічного ризику додати ще й ризик, пов'язаний з гіпертензією то загальний серцево-судинний ризик буде виглядати ще більш драматично.

Сучасна медична практика все частіше ставить питання стосовно реальних можливостей ефективної оцінки стану пацієнтів і прогнозування перебігу різних серцево-судинних захворювань. Так, з цією метою, крім традиційних методів, все частіше використовуються різні біомаркери, які, з одного боку, характеризують специфічність та тяжкість системних патофізіологічних процесів, а з іншого – демонструють високу інформативність в прогнозуванні різних серцево-судинних подій [25, 26, 124]. Серед останніх великий науковий і практичний інтерес викликають N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2).

Так, низкою досліджень показано, що NT-proBNP є “золотим стандартом” у діагностиці гострої і хронічної СН виступаючи в якості високоінформативного і раннього маркера міокардіального стресу і дисфункції міокарда [3]. При цьому збільшення вмісту нейрогормону в плазмі відбувається у відповідь на дилатацію і гемодинамічне перевантаження шлуночків серця та зменшується у разі ефективного лікування [97]. Підвищення вмісту NT-proBNP в плазмі є потужним незалежним маркером несприятливих подій, смертності та повторної госпіталізації не тільки у хворих з серцевою недостатністю, а й іншими серцево-судинними захворюваннями [26]. Величезний практичний інтерес сьогодні викликає можливість використання біомаркеру NT-proBNP у прогнозуванні розвитку і характеру перебігу ФП в контексті з СН між якими існує доволі тісний патогенетичний зв'язок. Натомість в більшості випадків клініцистам важко визначити первинно-наслідковий зв'язок ФП і СН та стверджувати, що первинне, а що вторинне [32, 203].

Згідно даних більшості досліджень біомаркер ST2 рекомендований,

насамперед, для стратифікації ризику пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [40] і гострою та хронічною СН не залежно від величини фракції викиду ЛШ і, відповідно, фенотипу СН [32]. Експериментально показано, що вміст ST2 у плазмі збільшується у разі гострого або хронічного міокардіального стресу, структурних і фіброзно-проліферативних змін міокарда, викликаних хронічними захворюваннями або гострими ушкодженнями [40]. Враховуючи цей факт більшість дослідників не заперечують, що використання біомаркеру буде розширюватись і на інші популяції пацієнтів [32]. Крім того, порівняно з іншими біомаркерами, рівень ST2 швидко змінюється у відповідь на лікування, що надає можливість широкого використання біомаркера для моніторингу ефективності терапії [50].

Отже, враховуючи великий практичний інтерес до застосування NT-proBNP і ST2 в оцінці перебігу і прогнозу різних захворювань нам представляється актуальним вивчення ролі цих біомаркерів у прогнозуванні характеру перебігу доволі частого клінічного дуету ГХ і ФП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконувалася в межах планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України “Прогнозування перебігу та ефективності лікування різних серцево-судинних захворювань у поєднанні з патологією інших органів і систем” (№ державної реєстрації 0120U100022). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження: удосконалити біомаркерне прогнозування клінічного портрету і якості життя пацієнтів ГХ і різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів

Завдання дослідження:

1. Вивчити варіабельність рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі в пацієнтів ГХ залежно від наявності ФП та її клінічної форми і різних клінічних характеристик хворих;

2. З'ясувати структурно-функціональний стан міокарда, характер добової регуляції ЧСС, порушень серцевого ритму і провідності в пацієнтів ГХ і визначити асоціації з наявністю ФП та її клінічною формою, рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі;

3. Провести оцінку якості життя пацієнтів ГХ за SF-36 і MLHFQ та визначити асоціації з наявністю ФП і її клінічною формою та рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі;

4. Визначити асоціації показників якості життя пацієнтів ГХ і ФП з різними клінічними і інструментальними показниками (результати рангового кореляційного аналізу Спірмена)

5. Провести моделювання клінічного портрету і якості життя пацієнтів ГХ і ФП за вмістом біомаркерів NT-proBNP і ST2 в плазмі (результати множинної лінійної покрокової регресії)

Об'єкт дослідження: біомаркерне прогнозування клінічного портрету і якості життя при ГХ і ФП

Предмет дослідження: зміни рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі в залежності від різних клініко-інструментальних характеристик, характер структурно-функціональних змін міокарда, зміни добового профілю ЧСС, структури порушень серцевого ритму і провідності, оцінка якості життя за опитувальниками SF-36 і MLHFQ, асоціації показників якості життя з різними клінічними та інструментальними показниками, моделювання клінічного профілю і якості життя пацієнтів за вмістом NT-proBNP і ST2 в плазмі

Методи дослідження: загально-клінічне дослідження; ЕКГ в 12-и стандартних відведеннях; холтерівське (24-годинне) моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах; опитувальники для оцінки якості життя - SF-36 і MLHFQ, лабораторні методики (NT-proBNP, ST2, загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатинін), статистичні методи (варіаційна статистика; методи порівняння - t-test Стьюдента, χ^2 -test і one-way ANOVA & LSD test; кореляційний аналіз - Spearman Rank Order Correlation і множинна лінійна регресія - Multiple Linear

Regression).

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі запропонований новий підхід до вирішення проблеми удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу ГХ з різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів.

Вперше оцінена варіабельність вмісту біомаркерів NT-proBNP і ST2 у плазмі в пацієнтів ГХ і ФП та виділені їх відносні рівні для обстеженої популяції – відносно низький (≤ 220 нг/л для NT-proBNP і $\leq 13,4$ нг/л для ST2 відповідно), проміжний (221-809 і 13,5-27,2 нг/л відповідно) та відносно високий (≥ 810 і $\geq 27,3$ нг/л відповідно). Уперше оцінені асоціації вмісту NT-proBNP і ST2 та їх рівнів у плазмі з різними клінічними характеристиками хворих.

У пацієнтів з ГХ уперше показаний факт асоціації ФП з гемодинамічним переважанням правих відділів (збільшення розміру і індексу ПП і тиску в ЛА та зменшення співвідношень ЛП/ПП і КДР/ПШ, $p < 0,05$) при відсутності достовірних змін з боку лівих відділів серця. Підтверджений факт асоціації високих рівнів NT-proBNP з суттєвими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки. Не встановлено достовірних змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі.

Уперше продемонстровано, що наявність ФП у пацієнтів з ГХ супроводжується не лише порушеннями добового профілю ЧСС, а і зростанням шлуночкового аритмогенезу (збільшення кількості парної і групової ШЕ) та збільшенням випадків блокад ЛНПГ. Доведено, що рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л у плазмі асоційований з порушеннями добового профілю ЧСС, підвищенням активності суправентрикулярного і шлуночкового аритмогенезу та збільшенням епізодів ББІМ. Показано, що рівень ST2 $\geq 27,3$ нг/л у плазмі асоційований лише зі збільшенням випадків блокад ПНПГ.

Уперше показано, що в пацієнтів ГХ II стадії і ФП рівень якості життя залежить від клінічного варіанту аритмії та шкали оцінювання.

Продемонстровані асоціації підвищення рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі з суттєвим погіршенням якості життя як за шкалою SF-36, так і за MLHFQ. З іншого боку вперше визначені чинники, які впливають на зниження фізичної і психічної компоненти здоров'я за SF-36 і погіршення якості життя за опитувальником MLHFQ.

У пацієнтів ГХ і ФП з урахуванням різних рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі вперше розроблена можливість біомаркерного прогнозування неблагоприємних клінічних портретів і якості життя пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів.

У пацієнтів ГХ і ФП визначення рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі дозволяє виділяти неблагоприємні клінічні портрети (фенотипи) пацієнтів. Рівень NTpro-BNP > 485 нг/л у плазмі дозволяє апріорно прогнозувати прогресування міокардіальної дисфункції, в той час як рівень ST2 > 19,8 нг/л у плазмі – коронарної дисфункції в найближчий та віддалений періоди та проводити відповідну корекцію базової терапії.

Результати проведеного дослідження в перспективі можуть бути використані і впроваджені в практичну охорону здоров'я України і для подальших наукових досліджень.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто вибраний напрямок наукового дослідження і тематика, сформульовані основні положення дисертації. Автором власноруч здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за тематикою роботи. Самостійно проведений набір і обстеження хворих, статистична обробка результатів дослідження, їх аналіз та узагальнення, формулювання висновків та практичних рекомендацій для практичної охорони здоров'я.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в клінічну практику кардіологічних і клініко-діагностичного відділень КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології”, терапевтичного і поліклінічного відділень КНП “Вінницька міська клінічна лікарня №1”, дані

напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 3 медичного факультету № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були широко представлені та апробовані на міжнародних наукових форумах: міжнародна науково-практична конференція “Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи”, Мюнхен, 4-6 грудня 2022 року; Європейський науковий конгрес, Мадрид, 20-22 лютого 2023 року; VI Міжнародна науково-практична конференція “Прогресивне дослідження”, Бостон, 2-4 березня 2023 року; V Міжнародна наукова конференція “Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень”, Київ, 24 лютого 2023 року; X Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні дослідження у світовій науці”, Львів, 25-27 грудня 2022 року. Обговорення результатів дисертаційного дослідження знайшло відображення в публікаціях у фаховій літературі.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових статей в фахових журналах, включених до переліку наукових фахових видань України.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація написана українською мовою на 239 сторінках, з яких 157 становить основний текст роботи. Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення власних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 235 публікацій (47 кирилицею та 188 латиницею), а також додатків. Дисертація ілюстрована 30 рисунками та 37 таблицями.

РОЗДІЛ 1

**ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ЯК ЧИННИК СМЕРТНОСТІ ТА
ІНВАЛІДИЗАЦІЇ, ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОГІРШЕННЯ
ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, РОЛЬ
БІОМАРКЕРІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ АРИТМІЇ ТА РІЗНИХ
СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1. Фібриляція передсердь як чинник смертності та інвалідизації,
патофізіологічні аспекти погіршення гемодинаміки та якості життя
пацієнтів**

Фібриляція передсердь (ФП) - найбільш часте порушення серцевого ритму, яке зустрічається в європейській та українській популяціях [167]. Поширеність ФП, в певній мірі, залежить від віку. Так, у осіб 40-50 років вона зустрічається менше ніж у 0,5 %, в той час як у осіб 80 років і старше вже в 5-15 % випадків [18, 155]. Згідно деяких епідеміологічних досліджень, після досягнення 40-річного віку ризик виникнення ФП складає близько 26 % в наступні 10 років. ФП дещо частіше зустрічається у чоловічій, порівняно з жіночою популяцією [18].

Динаміка зростання поширеності ФП в європейській популяції та аналіз бази даних Global Health Data Exchange свідчать про те, що в наступні 20 років слід очікувати значне збільшення виявлення аритмії – що найменше в 2 рази порівняно з минулими роками. Таке стрімке зростання поширеності ФП пов'язано, насамперед, з тотальним старінням населення та, відповідно, зростанням у них різних серцево-судинних захворювань, а можливо і з більш широким використанням сучасних методів діагностики ФП [118, 152].

Аналіз етіологічних чинників ФП, проведений за даними Європейського реєстру ФП, показав, що потенційно любе серцево-судинне захворювання може спричиняти розвиток аритмії. Наразі в пацієнтів з ФП частіше спостерігали

артеріальну гіпертензію (66 %), ІХС (36 %), серцеву недостатність (49 %) та різні клапанні ураження серця (40 %) [18]. Проте враховуючи, що більше ніж у третини осіб української популяції діагностується гіпертонічна хвороба (ГХ), саме поєднання ГХ з ФП є доволі частим клінічним дуєтом в сучасній лікарській практиці [13, 118]. З іншого боку значний практичний інтерес до такого поєднання пов'язаний з тісним зв'язком обох захворювань з розвитком чисельних серцево-судинних подій, в тому числі і фатальних, та суттєвим зниженням якості життя пацієнтів [167].

Сучасні експериментальні дослідження доводять, що для розвитку ФП необхідні певні структурно-функціональні передумови, які формуються, насамперед, в міокарді передсердь на тлі різних патологічних процесів - на ранньому етапі виникає "електричне" і, в подальшому, структурне ремоделювання передсердь, складаються умови для реалізації механізму ре-ентрі, виникає ФП [202]. Логічно допустити, що чим тяжче ураження міокарда тим більш ймовірним є розвиток ФП [81]. За думкою R.R. Tilz та співавт. (2012), Y. Takahashi та співавт. (2023) найбільш важливим субстратом виникнення ФП є передсердний інтерстиціальний фіброз, який має поліетіологічний характер і призводить до тотального ремоделювання ЛП.

Згідно даних глобального реєстру REALISE-AF менше ніж у 5 % пацієнтів з ФП етіологічна верифікація не можлива, а аритмія розглядається як ідіопатична [79, 166].

Останні роки фокус експертів і практичних лікарів зосереджений на ФП як чиннику, який суттєво впливає на якість життя і прогноз пацієнтів. Відомо, що ФП суттєво збільшує ризик розвитку різних серцево-судинних подій в тому числі і летальних. Доведено, що наявність ФП асоційовано з підвищеним ризиком загальної смерті (що найменше в 2 рази), тромбоемболічного інсульту та системних емболій (в 5-6 разів), когнітивних розладів, інфаркту міокарда (в 1,5 рази), тахікардіопатії і серцевої недостатності [118, 140, 184]. Більшість експертів визнають той факт, що найбільша проблемність ФП пов'язана з суттєвим зростанням ризику кардіоемболічних інсультів і ХСН. Саме ці

ускладнення в більшій мірі, ніж інші, визначають прогноз пацієнтів з ФП [18, 184].

Розвиток кардіоемболічного (тромбоемболічного) інсульту при ФП є результатом емболізації системи мозкових артерій емболом з вушка ЛП [18, 36, 86, 198]. Останній виникає внаслідок відсутності активної систоли ЛП та порушення гемоциркуляції в його порожнині [49]. Розвиток тромбоемболічних інсультів у пацієнтів з ФП є безпосередньою причиною летальних наслідків в 25% випадків [18, 24, 36]. Деякі дослідники не виключають факту утворення тромбів в камері правого передсердя при ФП і виникнення тромбоемболії легеневої артерії в цих пацієнтів [35, 69].

Ризик інсульту при ФП суттєво зростає при збільшенні віку пацієнтів (75 років і більше), перенесених церебральних катастроф і емболії в анамнезі та при наявності різних супутніх захворювань і станів. Для стратифікації ризику тромбоемболічного інсульту в реальній клінічній практиці, насамперед, використовують шкалу CHA₂DS₂-VASc (табл. 1.1) [139].

За наявності 0 балів за відповідною шкалою ризик інсульту є мінімальним. У разі ≥ 1 балу в чоловіків і ≥ 2 балів у жінок ризик інсульту є значимим і такі пацієнти повинні отримувати постійну антикоагулянтну терапію [118]. Слід зауважити, що кожний додатковий бал, набраний за наведеною шкалою суттєво збільшує щорічний ризик інсульту в цих пацієнтів.

Так, згідно даних L. Friberg та співавт. (2012), при 2-х балах щорічний ризик інсульту складає 2,2 %, 3-х – 3,2 %, 4-х – 4,8 % і 5-ти – 7,2 % відповідно. Наведені дані чітко демонструють, що навіть при 2-х балах ризик інсульту впродовж 10-и років виходить на показник ~ 22 %, в той час як при 5-ти балах – пацієнти не мають шансів уникнути інсульту - ризик його розвитку перевищує 70 % [49]. У якості додаткових факторів ризику тромбоемболічних подій, які не відображені в шкалі CHA₂DS₂-VASc, також розглядають [101]: ожиріння; протеїнурія; швидкість клубочкової фільтрації < 45 мл/год; рівень NTpro BNP в плазмі > 1400 нг/л (позитивно корелює з тяжкістю СН); наявність високочутливого тропоніну T та I; збільшення КСО ≥ 73 мл або КСР ЛШ ≥ 47

мм та швидкість вигнання з вушка лівого передсердя <20 см/с.

Таблиця 1.1

Стратифікація ризику в пацієнтів з ФП за шкалою CHA2DS2-VASc [139]

Клінічні фактори ризику інсульту, ТІА та системної емболії	Бали
Хронічна серцева недостатність: ознаки/симптоми серцевої недостатності або об'єктивні докази зниження фракції викиду лівого шлуночка	+1
Артеріальна гіпертензія: принаймні два епізоди підвищення артеріального тиску у стані спокою >140/90 мм рт. ст. або поточна антигіпертензивна терапія	+1
Вік від 75 років	+2
Цукровий діабет: рівень глюкози крові натще >12,5 мг/л (7 ммоль/л) чи лікування пероральними гіпоглікемічними препаратами та/або інсуліном	+1
Інсульт, ТІА або тромбоемболія в анамнезі	+2
Судинне захворювання: інфаркт міокарда в анамнезі, захворювання периферичних артерій або бляшка в аорті	+1
Вік 65-74 роки	+1
Жіноча стать	+1
Примітка: Адаптовано за P. Kirchhof et al., 2016.	

У 15-20 % пацієнтів, які перенесли інсульт анамнестично виявляють різні клінічні варіанти ФП. Згідно з даними Всесвітньої книги фактів (The World Factbook, 2017), Україна займає 5 місце в світі за частотою летальних інсультів. Крім того ФП є незалежним чинником ризику повторного інсульту -- 20 % осіб на 1 рік: у 27 % пацієнтів, які не приймали антикоагулянтів, у 18 % - на тлі їх прийому та в 17 % - без ФП [75, 170]. При цьому клінічна форма ФП не впливає як на ризик розвитку інсультів, так і на покази до застосування антикоагулянтів [57].

Особливу проблему для практичної охорони здоров'я складають транзиторні безсимптомні варіанти ФП, які в 2,5 рази частіше, порівняно з симптомними варіантами, призводить до розвитку емболічних інсультів [18, 39]. Так, за даними шведського дослідження STROKESTOP у 3,0 % пацієнтів середнім віком 76 років були зареєстровані безсимптомні епізоди ФП [46, 200]. За даними канадського реєстру CARAF у 21 % пацієнтів з ФП de novo виявляли

безсимптомний перебіг аритмії [138]. Цікавим фактом є те що, безсимптомні епізоди ФП можуть виявлятися в пацієнтів з раніше документованою симптомною ФП [18].

За даними О.Й. Жарінова та співавт. (2022), безсимптомна ФП реєструється в третини пацієнтів з ФП, що виявлена вперше, і значно частіше спостерігається в пацієнтів з маніфестованою СН. У більшості цих пацієнтів домінують симптоми СН при відсутності специфічних симптомів аритмії (серцебиття, перебої в роботі серця). Результати дослідження CARISMA показали, що в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і зниженою ФВ ЛШ у 28 % випадків реєструвалась ФП *de novo*, яка в 86 % випадків носила безсимптомний характер [2].

Велика кількість досліджень засвідчують той факт, що ФП слід розглядати як потужний чинник когнітивних розладів [15, 91]. З погляду на зростання поширеності ФП з віком та тотальне старіння населення, слід допустити, що кількість осіб з когнітивними розладами буде прогресивно зростати. До провідних патогенетичних чинників, які відіграють роль у розвитку когнітивних розладів при ФП, слід віднести вогнищеві ураження головного мозку (макро- та мікроінфаркти, мікрокрововиливи), гіперперфузію та системне запалення [121, 215]. Крім того, когнітивні розлади тісно асоційовані з частотою виявлення безсимптомних (“німих”) інфарктів мозку, які є випадковою знахідкою під час проведення нейровізуалізації. Останні частіше виявляють в пацієнтів з ФП, ніж без неї, і саме вони, на думку багатьох дослідників, є вагомим чинником виникнення тяжких і частих когнітивних розладів у пацієнтів з ФП [1, 60]. За даними метааналізу S. Kalantarian і співавт. (2014), ФП асоціювалася з підвищенням ризику виникнення безсимптомних церебральних інфарктів [15, 135]. Водночас численні обсерваційні дослідження, проведені за останні 10 років, зокрема декілька метааналізів, демонструють, що ФП асоційована з когнітивними розладами та деменцією, навіть за відсутності перенесеного інсульту [85].

Вагоме значення для зростання летальності і смертності при ФП має

розвиток міокардіальної дисфункції і ХСН, ризик останніх в даної категорії хворих зростає майже в 3 рази [31]. Так, ФП збільшує серцево-судинну смертність на 20% [229]. ХСН в пацієнтів з ФП становить близько 50% усіх випадків СН зі зниженою ФВ ЛШ і супроводжується суттєво вищими показниками летальності порівняно з пацієнтами з ХСН без ФП [61, 100, 2107]. Крім того ФП є незалежним предиктором смертності в хворих з ІХС. У гострому періоді ІМ ФП збільшує смертність на 30-36 %. Вирогідність виживання впродовж 7 років мають 38 % пацієнтів з ФП і 80 % - з синусовим ритмом. ФП розглядається в якості вагомого чинника розвитку інфаркта міокарда в працездатному віці і ішемічного інсульту в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда [234]. Виникнення ФП в працездатному віці призводить до інвалідизації в 88% пацієнтів. Серед хворих з постійною формою ФП працездатність збережена лише у 17 % хворих [1, 15].

Крім негативного впливу ФП на прогноз і збільшення частоти різних серцево-судинних ускладнень, поява аритмії, як правило, призводить до порушення суб'єктивного стану пацієнтів, виникнення різноманітних симптомів та суттєвого погіршення їх якості життя [15]. Пацієнтам з ФП притаманна велика кількість різних симптомів, серед яких найбільш часто виявляють: серцебиття, задишку, дискомфорт в грудній клітці або болі в серці, слабкість, запаморочення та/або синкопе, зниження концентрації уваги та пам'яті [18]. Досить часто в пацієнтів з ФП домінують симптоми СН, які частіше виявляють в пацієнтів з структурними ураженнями міокарда. Приблизно 30-40 % пацієнтів при виникненні ФП лишаються в відносно задовільному стані та/чи не відмічають жодних симптомів (асимптомна або малосимптомна ФП). Такий перебіг аритмії характерний, насамперед, для пацієнтів, які мають не високий рівень ЧСС в стані спокою [18].

Виникнення різних симптомів, а також розвиток “тахікардіопатії” та синдрому ХСН в пацієнтів з ФП пов'язують, насамперед, з порушеннями внутрисерцевої та системної гемодинаміки та нормальної хронотропної функції серця [18, 183].

За думкою більшості дослідників, активна систола передсердь відіграє провідну роль в формуванні ударного об'єму серця, складаючи від 20 до 60 % діастолічного об'єму шлуночків [133]. Втрата активної систоли передсердь (характерно для ФП), призводить до порушення їх насосної функції і діастолічного наповнення ЛШ [107]. Такі зміни негативно впливають, насамперед, на стан пацієнтів, які до появи ФП мали структурне ураження міокарда з порушенням його релаксації (гіпертрофія або фіброз міокарда) [202]. Саме в цих пацієнтів на тлі виникнення ФП відбувається поява або загострення симптомів СН та з'являються симптоми порушення церебрального та/або коронарного кровообігу [78].

Не регулярний та частий шлуночковий ритм при ФП призводить до суттєвого зниження серцевого викиду внаслідок постійної зміни інтервалів діастолічного наповнення та, відповідно, широкої варіації величини УО [181, 183]. Постійно високий шлуночковий ритм при ФП може призводити до розвитку “тахікардіопатії”, яка за клінічними та інструментальними ознаками нагадує дилатаційну кардіопатію [191]. Ризик розвитку “тахікардіопатії” зростає в пацієнтів з більш менш постійною тахісистолією шлуночків (як правило, > 130 ударів/хв) з терміном тахісистолії до декількох місяців [183]. Характерною особливістю “тахікардіопатії” є доброякісний перебіг у разі нормалізації частоти шлуночкового ритму [18]. Натомість, слід визнати те, що лишається не з'ясованим рівень ЧСС у хворих з ФП, який спроможній викликати структурне ремоделювання серця і розвиток СН в кожному конкретному випадку [139, 178].

У якості основних причин, які негативно впливають на кардіогемодинаміку при ФП і, певним чином, обумовлюють розвиток симптоматики, слід розглядати [14]: 1) значне (неадекватне) збільшення ЧСС, скорочення діастоли і погіршення діастолічного наповнення ЛШ [183]; 2) нерегулярність збудження шлуночків і асинхронність кінетики різних його відділів; 3) відсутність координованої систоли ЛП і суттєве зниження ефективного серцевого викиду [27, 51]; 4) феномен потенціації скорочень від

циклу до циклу, що є причиною значних коливань УО і призводить до дезорганізації загальної гемодинаміки; 5) виснаження (метаболічне, енергетичне) міокарда ЛШ при тривалій тахісistolії шлуночків; 6) втрата насосної функції серця і порушення не лише системного, но і регіонарного кровоплину, насамперед, церебрального і коронарного [107].

Виходячи з вище наведеного слід допустити, що поява ФП у переважній більшості пацієнтів буде супроводжуватись зниженням їх якості життя [31]. Останнє пов'язано, насамперед, зі зниженням толерантності до фізичного навантаження та погіршенням коронарного і церебрального кровоплину. Особливе значення для погіршення якості життя має фактор підвищеної тривожності пацієнтів з рецидивуючою ФП, яка виникає внаслідок свідомого очікування пацієнтом наступного нападу аритмії.

З метою систематизації різнопланової симптоматики при ФП та надання їй певної клінічної оцінки в 2010 році була введена спеціальна шкала EHRA [118], яка оцінювала ступінь тяжкості симптомів при ФП у межах чотирьох класів: I клас – симптоми відсутні, IIa - легкі симптоми аритмії, що не порушують денну активність і працездатність пацієнтів; IIб - помірні симптоми, які непокоять пацієнта, але щоденна діяльність не порушена, III - серйозні симптоми, щоденна діяльність порушена і IV клас - наявні інвалідизуючі симптоми, щоденна професійна та звичайна діяльність пацієнта не можливі. Такий підхід надав можливість визначати тактику введення пацієнтів з ФП.

Більшість дослідників визнають той факт, що найбільш інформативним методом контролю тяжкості симптомів і стану пацієнтів, а також моніторингу ефективності проведеної терапії є оцінка якості життя [11, 102, 103]. Згідно визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я, якість життя це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного та соціального стану, яка базується на власній оцінці пацієнтом його стану [31]. Саме виключення суб'єктивного сприйняття хвороби лікарем та урахування самооцінки пацієнтом власного стану є реальним шляхом для більш

об'єктивної оцінки стану здоров'я пацієнтів при різних хворобах [38]. Оцінка якості життя характеризує широкий діапазон різних суб'єктивних характеристик, які включають не лише обмеження фізичної активності пацієнта, а і його психологічний та соціальний статус. Не викликає сумніву, що більшість серцево-судинних захворювань суттєво впливають не лише на фізичний стан, а і на емоції людини, психологію, поведінку та, безумовно, сприяють зміні її місця та ролі в суспільстві [31].

ФП суттєво знижує якість життя через погіршення функціонального стану пацієнтів і саме це пов'язано з їх гіршим клінічним прогнозом [111, 159, 168]. Так, для оцінки рівня якості життя пацієнтів з ФП частіше використовують опитувальник SF-36 (The 36-Item Short Form Health Survey), натомість при наявності у них ХСН можливе використання Мінесотського опитувальника (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire - MLHFQ) [34]. Проте більшість дослідників, які вивчали ці питання, визнають високу варіабельність отриманих результатів та необхідність подальшого вивчення проблеми якості життя в різних групах пацієнтів з ФП [31].

Так, Н.М. Кулаєць та співавт. (2023) демонструють, що наявність ФП у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ асоціюється з суттєво гіршою якістю життя за Мінесотським опитувальником (MLHFQ) і за всіма шкалами опитувальника SF-36 (виключення склали шкали соціального функціонування та психічного здоров'я, $p > 0,05$). Дослідники показали, що в пацієнтів з ФП і ХСН чоловіча стать, вік старше 65 років, ІМТ > 30 кг/м², наявність цукрового діабету 2-го типу, АГ та гіперліпідемії виступили в якості тих чинників, які асоціювались з суттєво нижчими балами якості життя за опитувальником SF-36. Натомість дослідники не виключають того факту, що рівень якості життя пацієнтів з ФП буде цілком залежати від характеру фонового захворювання на тлі якого виникає аритмія.

Таким чином, наведені дані демонструють, що ФП є значимою медико-соціальною проблемою, яка асоційована з підвищеним ризиком різних серцево-судинних ускладнень (насамперед інсультів і ХСН), суттєвим погіршенням

якості життя пацієнтів, зростанням інвалідності і смертності. Тому вивчення різних аспектів цієї аритмії, в тому числі в різних категорій хворих, представляє суттєвий інтерес для практичної охорони здоров'я.

1.2 Роль маркера біомеханічного стресу - натрійуретичного пептиду в прогнозуванні перебігу міокардіальної дисфункції та різних серцево-судинних подій

Термін “біомаркер” був схвалений робочою групою Національного інституту охорони здоров'я США у 2001 році, він позначає об'єктивно визначений параметр, який є індикатором нормального біологічного та патогенетичного процесу або відповіддю на фармакологічне лікування [50].

Сучасна медична практика проявляє великий інтерес до розробок і впровадження біомаркерної діагностики та прогнозування перебігу різних серцево-судинних захворювань, серед яких вагоме місце займає міокардіальна дисфункція та СН. Так, симптоми і клінічні прояви міокардіальної дисфункції та СН, особливо на початковому етапі, при відсутності суттєвих фізикальних і інструментальних змін (насамперед, нормальній ФВ ЛШ) є доволі неспецифічними та можуть бути викликані різними внесерцевими станами, такими як хронічні захворювання легень, анемія, хронічні захворювання нирок та ін. Тому встановлення діагнозу СН на початкових етапах її виникнення, навіть для досвічених клініцистів представляє певну складність [26, 201]. Враховуючи таку ситуацію все частіше в сучасній практиці використовуються альтернативні діагностичні підходи, а саме - специфічні біомаркери, які вже набувають статусу потужних і стандартних діагностичних і прогностичних інструментів [70].

Так, у якості одних з найбільш популярних діагностичних і прогностичних біомаркерів, останній час, виступають мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) і стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2). При цьому дослідниками визнається той факт, що

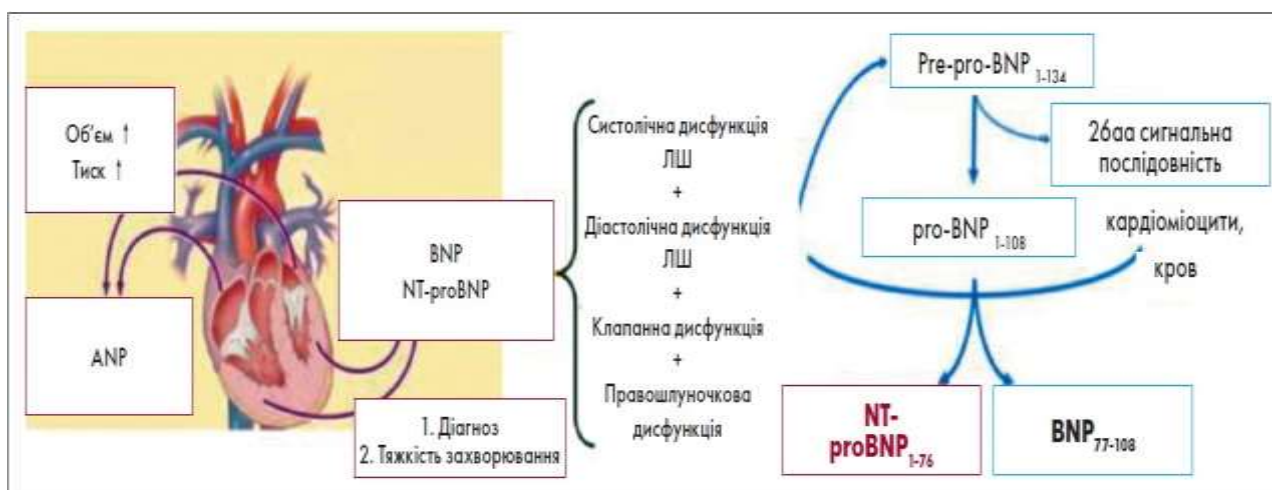
прогностичні можливості біомаркерного прогнозування за допомогою цих чинників у пацієнтів із різними фенотипами міокардіальної дисфункції далеко неоднозначні [26, 66, 124].

Існуючі клінічні рекомендації (ECS, 2016) [178] і об'єднані рекомендації (ACC/AHA/HFSA, 2017) [233] свідчать про обмежену кількість біологічних маркерів, які мають високу прогностичну інформативність у пацієнтів з документованою СН та високим ризиком її розвитку. З іншого боку існують переконливі докази поліпшення рівня первинної діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації ризику виникнення і прогресування міокардіальної дисфункції та поліпшення прогнозу пацієнтів незалежно від етіології, клінічної форми або фенотипу СН при застосуванні біомаркеру біомеханічного стресу – МНУП [74, 196, 233]. Так, посилення механічного або об'ємного навантаження на міокард та міокардіального пошкодження не залежно від етіології призводить до нейрогуморальної активації і індукції синтезу попередника МНУП, який, у подальшому, утворює два основні циркулюючі нейрогормональні чинники: біоактивний МНУП і N-кінцевий фрагмент (**NT-proBNP**) [66]. Останній в силу довшого біологічного існування (до 120 хв проти 20 хв) є більш надійним маркером у діагностиці міокардіальної дисфункції і СН [157]. Крім того визначення рівня NT-proBNP, на відміну від МНУП, є еталоном моніторингу ефективності призначеної фармакотерапії. Так, у разі її ефективності рівень біомаркера знижується пропорційно поліпшенню гемодинамічних показників, в той час як рівень МНУП може зростати [30].

Виходячи з фізіологічних ефектів, МНУП є антагоністом ефектів симпато-адреналової (**САС**) і ренін-ангіотензинової (**РАС**) систем та безпосередньо відповідає за регуляцію діурезу і натрійурезу, електролітний гомеостаз, релаксацію міокарда і вазодилатацію, а також проліферацію, диференціювання, ріст і апоптоз клітин, накопичення позаклітинного матриксу та володіє антифіброзним, протизапальним та органо-протекторними властивостями. Біологічні ефекти МНУП опосередковані через зв'язування з відповідними специфічними рецепторами, які знаходяться на поверхні

багатьох клітин, зокрема клітин нирок, наднирників, серця, легень, ендотелію, гладкої мускулатури судин та ЦНС [66, 123].

Патогенетичне значення МНУП та важливість його визначення при СН наглядно показані на рис. 1.1 [30]. Наведений рис. переконливо доводить, що підвищення рівня МНУП і NT-proBNP у плазмі є свого роду патогенетичним відображенням чутливої та специфічної регуляторної відповіді організму на гемодинамічний стрес і міокардіальну дисфункцію. Інтенсивність зростання концентрації біомаркерів відповідає тяжкості гемодинамічних змін і зростанню кінцево-діастолічного тиску в ЛШ та інших камерах серця, що є провідним тригером розвитку міокардіальної дисфункції.



Примітка. ANP-передсердний НУП; BNP - мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP - NT-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду. *Адаптовано за Mueller C. et al., 2019 [165].*

Рис. 1.1. МНУП як інтегральне лабораторне відображення гемодинамічних змін при СН.

Слід звернути увагу на той факт, що підвищення рівня МНУП і NT-proBNP у плазмі є універсальним гемодинамічним індикатором оскільки проявляється при порушеннях релаксації міокарда у випадках збереження його скоротливості, порушеннях функції правого шлуночка і підвищенні тиску у легеневій артерії, дисфункції клапанного апарату серця, підвищенні

системного АТ та виникнення аритмій, насамперед, ФП.

Цілий ряд досліджень переконують, що МНУП і NT-proBNP є найбільш ранніми і чутливими маркерами систолічної дисфункції ЛШ [9, 125, 211]. При цьому акцентується увага на тому, що рівень біомаркерів збільшується раніше, ніж реагують ЕхоКГ-показники, такі як серцевий викид, ФВ, кінцевий систолічний та діастолічний об'єми ЛШ. Останнє демонструє низьку інформативність ЕхоКГ у діагностиці порушень гемодинаміки на ранніх етапах міокардіальної дисфункції.

З іншого боку дослідники демонструють тісну асоціацію рівня МНУП і NT-pro-MНУП з величиною кінцево-діастолічного тиску в ЛШ та ПШ, об'ємом ЛП, показниками діастолічної дисфункції ЛШ (E/e'), продольним та циркулярним стрейном ЛШ [9, 125, 143, 211].

Крім того як МНУП, так і NT-pro-MНУП, зберігають своє високе прогностичне значення для пацієнтів з ХСН незалежно від її фенотипу [9]. Так, концентрація в плазмі МНУП та NT-proBNP > 100 пг/мл і > 600 пг/мл відповідно є незалежними предикторами діастолічної дисфункції ЛШ [143].

У разі підозри на наявність ХСН вміст NT-proBNP > 125 пг/мл розглядається як такий, що підтверджує діагноз незалежно від величини ФВ ЛШ [83, 137, 194]. При цьому слід враховувати, що велика кількість захворювань та станів, таких як ФП, гіпертрофія ЛШ, цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, мозковий інсульт та інші можуть супроводжуватися помірним (легким) підвищенням вмісту NT-proBNP в плазмі, навіть при відсутності клінічних і інструментальних ознак ХСН. З приводу цього визнаний діагностичний рівень NT-proBNP в пацієнтів з найбільш частим варіантом аритмії - ФП складає > 400 пг/мл [187].

У табл. 1.2 наведені діагностичні концентрації для NT-proBNP в плазмі залежно від клінічної ситуації та віку пацієнтів [118].

Слід зауважити, що наведені в табл. дані не враховують гендерні особливості змін концентрації біомаркера (у жінок рівень дещо вищий), а також різні коморбідні стани. Поняття "сіра зона" демонструє категорію пацієнтів, які

потребують додаткового обстеження для верифікації СН. При цьому в пацієнтів з гострою задишкою «сіра зона» визначається приблизно в 20 % випадків, а у половини з них у подальшому діагностується гостра СН, в той час як у іншій половини – різна некардіальна патологія (легенева патологія, ТЕЛА та ін.) [30].

Таблиця 1.2

Концентрація NT-proBNP в плазмі та ступінь ймовірності діагностики СН відповідно до різних клінічних ситуацій і віку пацієнтів [118]

Діагностичний рівень NT-proBNP, пг/мл			
	< 50 років	50–75 років	> 75 років
Хворі в гострому стані, із гострою задишкою			
СН маловірогідна	<300		
«Сіра зона»	300–450	300–900	300–1800
СН вірогідна	>450	>900	>1800
Стабільні хворі, хворі з помірними симптомами			
СН маловірогідна	<125		
«Сіра зона»	125–600		
СН вірогідна	>600		

В International Collaboration on NT-proBNP study була визначена інформативність біомаркера при гострій СН [132]. Дослідники показали, що вміст NT-proBNP в плазмі < 300 пг/мл у пацієнтів із гострою задишкою з ймовірністю майже 90 % виключає наявність гострої СН. Натомість висока чутливість маркеру (97 %, 90 % та 85 % відповідно) підтверджує наявність гострої СН у осіб віком < 50 років, 50-75 і > 75 років при рівнях NT-proBNP в плазмі 450, 900 і 1800 пг/мл відповідно. Отже, можливо зробити висновок, що високо інформативною ознакою гострої СН є вміст NT-proBNP в плазмі > 50 разів від його нормального референтного значення. Ці меседжі відображені в сучасних рекомендаціях по веденню хворих з гострою СН [205].

Важливим практичним моментом є те, що наявність у пацієнтів абдомінального ожиріння зменшує діагностичний поріг рівня NT-proBNP в плазмі (переважно за рахунок підвищення ендогенної активності неприлізину) приблизно на 50 %, в той час як наявна хронічна хвороба нирок з ШКФ < 60 мл/хв призводить до його збільшення. Проте наведена закономірність у більшій мірі дієва для пацієнтів з СН і зниженою ФВ [73, 226].

Крім значної діагностичної цінності вміст NT-proBNP у плазмі володіє високою прогностичною і предикторною цінністю. Так, доведено, що вміст біомаркеру асоціюється зі зростанням кардіоваскулярної смертності, госпіталізацій з приводу гострої СН або гострої декомпенсації ХСН, зростанням необхідності в трансплантації серця. У останньої категорії пацієнтів прогностична цінність маркеру перевищує такі високо інформативні параметри як величина ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ, пікове споживанням кисню і прогностичний бал за шкалою Heart Failure Survival Scale [9, 205].

У дослідженнях PONTIAC та STOP-HF було показано, що визначення порогового рівня NT-proBNP надає можливість проведення ефективної превентивної терапії для гальмування виникнення дисфункції ЛШ або симптомної СН de novo [122, 148].

Важливі, на наш погляд, дані були отримані в ході дослідження ValHeFT therapeutic trial. Так, результати дослідження показали, що вміст МНУП і NT-proBNP є незалежними предикторами загальної і кардіоваскулярної смертності пацієнтів, госпіталізованих з приводу СН, та пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ у незалежності від їх віку, статі, наявності різних коморбідних станів та змін різних лабораторних показників [160]. Крім того в дослідженні I-PRESERVE була продемонстрована тісна асоціація підвищення вмісту NT-proBNP зі зростанням смертельних випадків і повторних госпіталізацій у хворих із СН і збереженою ФВ ЛШ [55].

У свою чергу деякі мета-аналізи чітко демонструють той факт, що досягнення концентрації NT-proBNP < 1000 пг/мл в плазмі на тлі лікування СН асоціюється з поліпшенням прогнозу хворих [185, 210]. Цей факт цілком

підтверджують результати субдослідження PARADIGM trial - зниження рівня біомаркеру (< 1000 пг/мл) у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ на тлі лікування призводило до зменшення смертельних випадків і госпіталізацій на 59 % порівняно з хворими, у яких вміст NT-proBNP лишався сталим [235]. Інші дослідження також показують асоціацію зниження NT-proBNP в плазмі з поліпшенням клінічного стану, зниженням ризику повторних госпіталізацій і покращенням прогнозу пацієнтів [54]. З іншого боку слід визнати той факт, що зв'язок поліпшення прогнозу при ХСН зі зниженням рівня NT-proBNP у динаміці не є доведеним у всіх дослідженнях. Так, у дослідженні GALACTIC-HF, у якому оцінювали ефективність та безпеку омекамтіву мекарбілу в 8256 пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ, не визначили суттєвого зниження смертності від ССЗ при значимому покращенні гемодинамічних показників ЛШ, зниженні частоти серцевих скорочень та рівня NT-proBNP в плазмі [12, 204].

Цікаві дані були отримані в дослідженнях, які проведені на базі кардіохірургічних клінік України [44, 45]. Результати досліджень свідчать, що рівень NT-proBNP у плазмі може бути використаний у якості достовірного маркера тяжкості порушення функції міокарда у пацієнтів з недостатністю мітрального клапана при проведенні операцій протезування. Автори вважають, що вихідний рівень маркера слід розглядати як прогностичний критерій здатності міокарда піддаватися закону Франка-Старлінга і Бейнбриджа.

У іншому дослідженні було доведено, що ризик смерті пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з приводу інфекційного ендокартиту асоційовано зі зниженням функції нирок і підвищенням рівня NT pro-BNP [16]. За даними Р.В. Буряк (2018) рівень NT pro-BNP > 3000 пг/мл може розглядатись як чинник ризику госпітальної летальності пацієнтів із дилатаційною кардіопатією і недостатністю мітрального клапана [7].

Величезний практичний інтерес сьогодні викликає можливість використання біомаркеру NT-proBNP у прогнозуванні розвитку і характеру перебігу ФП в контексті з СН між якими існує доволі тісний патогенетичний

зв'язок. Натомість в більшості випадків клініцистам важко визначити первинно-наслідковий зв'язок ФП і СН та стверджувати, що первинне, а що вторинне. Незважаючи на інтенсивні дослідження доволі частого клінічного дуету ФП і СН, велика кількість питань стосовно використання різних біомаркерів в прогнозуванні його перебігу залишається недостатньо вивченою [32, 203].

У дослідженні Н.М. Кулаєць (2022) показано, що збільшення рівня NT-proBNP у пацієнтів із СН асоціюється з більш високою частотою виявлення ФП та є потужним незалежним маркером несприятливого ризику та прогнозу у цих хворих [32]. Автором також показаний більш високий рівень біомаркеру у пацієнтів із СН і зниженою порівняно з пацієнтами з СН і збереженою ФВ ЛШ ($845,72 \pm 77,64$ проти $538,7 \pm 38,28$ пг/мл, $p < 0,05$) та в пацієнтів з СН і ФП порівняно з пацієнтами з ФП без СН ($922,3 \pm 53,3$ проти $467,8 \pm 55,6$ пг/мл, $p < 0,05$), що безперечно демонструє провідну роль міокардіальної дисфункції як причини суттєвого підвищення рівня NT-proBNP у плазмі в різних категоріях пацієнтів. Крім того дослідник припускає, що рівень NT-proBNP > 600 пг/мл може свідчити про критичне об'ємне перевантаження ЛП, яке здатне створити морфологічні умови для виникнення ФП у хворих на СН.

Низкою попередніх досліджень показаний статистично значимий зв'язок рівня NT-proBNP у плазмі і виникненням ФП в різних категоріях хворих (в тому числі і без СН), що надає підставу дослідникам розглядати рівень біомаркера в якості предиктора ФП [144, 177].

Результати дослідження В.Д. Сиволап і Д.А. Лашкул (2015) показують, що в пацієнтів з ХСН ішемічного генезу наявність ФП асоційоване з суттєвим підвищенням рівня NT-proBNP у плазмі. Натомість тими ж дослідниками [42] продемонстрована відсутність суттєвих змін рівня NT-proBNP у плазмі в пацієнтів з ГХ і ХСН залежно від наявності в них постійної форми ФП при суттєво нижчій ФВ ЛШ в групі з аритмією ($34,0 \pm 20,82$ проти $43,4 \pm 12,48$ %, $p < 0,05$). Останнє не стикується з даними, отриманими іншими дослідниками, проте може свідчити про недостатню вивченість характеру взаємозв'язків між

рівнем NT-proBNP у плазмі та іншими чинниками в пацієнтів з ХСН.

Слід зауважити, що клінічне використання NT-proBNP може виходити за межі прогнозування виникнення ФП. Так, в деяких дослідженнях засвідчено, що кінетика вивільнення NT-proBNP у плазмі пацієнтів з гострим епізодом ФП може використовуватись для визначення часу початку нападу аритмії і безпечності проведення кардіоверсії [87].

Отже, наведені дані свідчать, що рівень NT-proBNP у плазмі має певну перспективу в прогнозуванні виникнення ФП у різних категорій хворих і дозволяє клініцистам звернути увагу на пацієнтів з високим ризиком розвитку аритмії та необхідності проведення відповідної превентивної терапії.

Крім того більш ранніми роботами було показано суттєве збільшення рівня МНУП і NT-proBNP при гострому ІМ. При цьому рівень біомаркерів в цієї категорії пацієнтів асоціювався з розвитком систолічної дисфункції ЛШ, повторного ІМ і раптової смерті [68].

Рівні МНУП та NT-proBNP є потужними прогностичними маркерами у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) з елевацією сегмента ST. Доведено, що їх рівні корелюють з розміром зони інфаркту та дисфункцією ЛШ [208]. За даними метааналізу X. Gao та співавт. (2016), рівень NT-proBNP може бути предиктором розвитку ФП у пацієнтів з ГКС [106].

У іншому дослідженні встановлена вірогідна предикторна цінність рівня NT-proBNP щодо ризику розвитку ФП у хворих на ГКС: при використанні точки розподілу > 1774 пг/мл чутливість становила 48 %, специфічність - 95,2 % відповідно [47]. Дослідниками встановлена статистично значима пряма кореляція рівня NT-proBNP з такими показниками, як вік хворих, жіноча стать, величина ЧСС і рівень глікемії та зворотна – з величиною ШКФ і рівнем гемоглобіну.

Підвищений рівень NT-proBNP є предиктором СН у хворих на хронічну ниркову недостатність та виявляє обернений зв'язок із ШКФ, що пов'язують як з ренальним кліренсом NT-proBNP (55–65 %), так і з участю NT-proBNP у регуляції гомеостазу рідини та натрію і антагонізмом з ренін-ангіотензиною

системою [59, 208].

Таким чином, дані сучасної літератури демонструють, що вміст МНУП і NT-proBNP у плазмі є інформативним біомаркером клінічного перебігу СН незалежно від її етіології і фенотипу, віку та статі пацієнтів, наявності різних коморбідних станів. Підвищення концентрації МНУП і NT-proBNP тісно асоціюється з ризиком загальної та кардіоваскулярної смерті, ризиком первинних та повторних госпіталізацій з приводу СН та може бути використано для ефективного моніторингу адекватності лікування цих хворих. Крім того сьогодні розширений спектр використання МНУП і NT-proBNP в клінічній практиці. У цьому відношенні найбільшу увагу заслуговує їх застосування у якості маркерів розвитку ФП у різних категорій хворих в тому числі і пацієнтів з ХСН.

1.3 Роль біомаркера стимулюючого фактору росту гену 2 у прогнозуванні перебігу міокардіальної дисфункції та різних серцево-судинних подій

Серед цілого ряду різних біомаркерів особливу увагу клініцистів останній час привертає стимулюючий фактор росту гену 2 (**ST2**), відомий також за назвою “suppression of tumorigenicity 2”. Останній позиціонується як новий маркер кардіального стресу, фіброзу та ремоделювання [5].

Біомаркер ST2 належить до сімейства рецепторів до інтерлейкіну (ІЛ)-1 та реагує зміною концентрації в плазмі у випадку міокардіального стресу. ST2 експресується в серці у відповідь на патологічні зміни, викликані хронічними захворюваннями і / або гострими ушкодженнями. Розчинний ST2 знаходиться у кровотоці та діє як рецептор-приманка для інтерлейкіну-33 (ІЛ-33), внаслідок чого нівелюються кардіопротекторні властивості останнього. Тому, виходячи з патофізіологічної ролі ІЛ-33, логічно допустити, що збільшення рівня ST2 у плазмі, як відповідь на міокардіальний стрес, буде призводити до розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів, підвищенню активності фібробластів, активації

апоптозу та структурного ремоделювання серця [5, 26, 40].

Продемонстровано, що рівень ST2 в плазмі залежить від статі (вищий у чоловіків) та суттєво збільшується з віком [82]. На відміну від NT-proBNP, рівень ST2 не залежить від величини індексу маси тіла та наявності ниркової недостатності, що є основним недоліком при оцінці NT-proBNP. Насамперед, відзначено значне підвищення рівня ST2 при гострому інфаркті міокарда, стабільній та декомпенсованій ХСН [5, 40].

Починаючи з 2011 року визначення рівня ST2 в плазмі використовується для оцінки прогнозу у пацієнтів із хронічною СН. Рядом дослідників було встановлено, що концентрація ST2 в плазмі відображає тяжкість симптомів СН, насамперед, толерантність до фізичного навантаження [112, 154, 213].

Так, Gruson D. та співавт. (2014) встановили взаємозв'язок між медіаною біомаркеру і ФК ХСН за NYHA: при I ФК медіана і інтерквартильна варіація ST становили 43,8 (18,4-200,0), II ФК - 36,5 (18,4-127,2), III ФК - 54,3 (21,5-200,0) і IV ФК - 72,2 (25,4-200,0) нг/мл відповідно ($p < 0,001$). Показовим було те, що підвищення ST2 у плазмі не залежало від етіології ХСН, віку, статі, ЧСС, індексу маси тіла, рівню гемоглобіну та наявності ФП. Дослідниками був отриманий статистично значущий зв'язок ST2 з NT-proBNP - ($r = 0,413$, $p = 0,001$), що не підтверджено всіма дослідниками, а також з ризиком несприятливих клінічних подій і однорічної смертності.

Так, у більш ранніх дослідженнях було показано, що оцінка вихідної концентрації ST2 у плазмі надає можливість прогнозувати смертність у пацієнтів із гострою декомпенсацією ХСН та є потужним і незалежним предиктором смертності і летальності цих пацієнтів [129]. При цьому інтерес представив той факт, що прогнозування смертності було незалежним від визначених рівнів NT-proBNP [72]. T. Socrates та співавт. (2010) був підтверджений факт високої прогностичної цінності ST2 в пацієнтів з гострою декомпенсованою ХСН для прогнозування 30-денної та 1-річної смертності. Так, рівень біомаркеру в померлих пацієнтів становив 85 проти 43 Од./мл⁻¹ в тих, хто вижив ($p < 0,001$), а при рівні показника > 50 Од./мл⁻¹ шанси 1-річної

смерті склали 2,3 ($p < 0,001$)

У подальшому, дослідження А. Maisel та співавт. (2015) показало, що визначення ST2 при гострій декомпенсації ХСН набуває ще вищої інформативності у разі серійної оцінки показника (на старті терапії, 2-й і 5-й день лікування та при виписці пацієнтів). У випадку значного підвищення рівня біомаркера, яке зберігається впродовж декількох днів лікування, слід очікувати значно гірший прогноз порівняно з пацієнтами, у яких визначають позитивну динаміку ST2 у плазмі. За думкою дослідників рівень ST2 у плазмі > 35 нг/мл слід розглядати як прогностично небезпечний, який асоційований з суттєвим зростанням фатальних наслідків [156, 164]. Висока інформативність серійних вимірювань ST2 у різні терміни лікування в прогнозуванні перебігу пацієнтів з гострою СН підтверджена також у дослідженнях RELAX AHF [88] та TRIUMPH [213]. Таким чином, наведені літературні дані переконливо демонструють, що вихідні рівні і повторні вимірювання ST2 є потужними і незалежними чинниками несприятливого прогнозу в пацієнтів з гострою СН.

У свою чергу результати дослідження, яке проведене у Тайвані, показали, що оцінка рівня ST2 необхідна для більш точної діагностики СН і збереженою ФВ у пацієнтів з ГХ [221]. При цьому слід зазначити, що в пацієнтів з ХСН прогностичний рівень ST2 не змінювався під впливом функції нирок і навіть покращувався у пацієнтів із нирковою недостатністю порівняно із загальною когортою [63]. Виявлено зв'язок між зростанням вмісту ST2 у плазмі та характером симптомів, а також порушенням діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ХСН [84]. Вищі вихідні рівні ST2 у плазмі були тісно асоційовані з гіршим прогнозом та підвищеним ризиком раптової серцевої смерті у пацієнтів з ХСН [64, 173]. У клінічній практиці ST2 має порівняну прогностичну цінність з використанням NT-proBNP і однаково корисну для прогнозу у пацієнтів з ХСН як з низькою, так і нормальною ФВ ЛШ [26].

У рамках програми Global Research on Acute Conditions Team (GREAT) з участю 5306 пацієнтів з СН було проведене пряме порівняння прогностичної цінності рівня ST2 з іншими біомаркерами. Результати проведеного

дослідження переконливо свідчили, що ST2 був найбільш інформативним маркером прогнозування смертності як упродовж 30-денного терміну, так і упродовж 1-го року [127, 136, 158]. Також, було встановлено, що індекс варіабельності ST2 становив 30 %, що було суттєво меншим, ніж аналогічний показник для галактину-3 (60 %) та NT-proBNP (92 %). Останнє підтверджує наукову гіпотезу більших прогностичних можливостей ST2 в клінічній оцінці пацієнтів з СН [95, 214].

Доцільність визначення ST2 доведена також у пацієнтів з тяжкою та термінальною ХСН. Показано, що оцінка вмісту ST2 у плазмі надає підстави для своєчасного прийняття рішення про використання нефармакологічних методів лікування, насамперед, таких як трансплантація серця. В останніх дослідженнях відзначений зв'язок сироваткового ST2 з гострим клітковим відторгненням трансплантованого серця, а також із прогнозуванням смертності у віддаленому періоді після трансплантації [130].

Крім того, на відміну від інших кардіомаркерів, рівень ST2 швидко змінюється у відповідь на лікування, тому його використання є вкрай ефективним для моніторингу та корекції терапії [26]. Низкою досліджень був показаний вплив різних варіантів медикаментозної терапії на рівні ST2 в пацієнтів з ХСН. Так, застосування бета-адреноблокаторів (>50 мг метопрололу сукцинату в еквіваленті пролонгованого вивільнення) супроводжувалось суттєвим зниженням рівня ST2 у плазмі [105]. Подібні результати були отримані в дослідженні Valsartan HF Trial (Val-HeFT). Так, у пацієнтів що застосовували валсартан і бета-адреноблокатор, були визначені суттєво нижчі рівні ST2 порівняно з тими, хто не отримував цих препаратів [56].

За даними J. L. Januzzi та співавт. (2015) застосування бета-адреноблокаторів (особливо високих доз) і інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту асоціювалось з більш низьким рівнем ST2, тоді як використання серцевого глікозиду дігосину та петльових діуретиків - з більш високими рівнями ST2 у плазмі [131].

Крім того, вищі рівні ST2 можуть вказувати на високий ризик раптової

серцевої смерті у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ [175], що допоможе в виборі осіб, яким потрібно імплантувати кардіовертер-дефібрилятор.

Ряд дослідників доводять, що використання полібіомаркерної діагностики, а саме комбінації ST2 і NT-proBNP надає додаткове діагностичне та прогностичне значення у пацієнтів із ХСН [63, 145]. Так, виходячи з цієї концепції був запропонований калькулятор для стратифікації індивідуального ризику пацієнтів з ХСН (The Barcelona Bio-Heart Failure Calcula The Barcelona Bio-Heart Failure Calculator, www.bcnbiohcalculator.cat), в якому пропонується використовувати базові клінічні ознаки (стать, вік, функціональний клас за NYHA, ФВ ЛШ, ШКФ, рівні натрію і гемоглобіну, а також призначене лікування) + оцінка рівнів ST2, NT-proBNP та високочутливого тропоніну Т в сироватці крові [153]. Паралельне урахування рівнів NT-proBNP та ST2 в сироватці крові у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ дозволяє суттєво збільшити прогностичну цінність біомаркерної діагностики [72, 174, 180].

Ще одним практично важливим моментом дослідження The Barcelona Bio-Heart Failure було визначення інформативності різних біомаркерів фіброзу – ST2 та галактину-3 у прогнозуванні фатальних подій в пацієнтів з ХСН [93]. Так, проведений аналіз показав, що обидва маркери були асоційовані з ризиком загальної смертності, натомість лише ST2 був асоційований з серцево-судинною смертністю у цих пацієнтів. Опираючись на отримані дані дослідники роблять висновок, що ST2 перевершує галактин-3 у прогностичній цінності в пацієнтів з ХСН [62, 128].

У разі одночасного підвищення вмісту ST2 і NT-proBNP у сироватці крові (вище порогових значень) ризик смерті збільшується значно більше ніж при оцінці рівня окремих чинників [52, 134, 224, 228]. У дослідженні Muerte Subita en Insuficiencia Cardíaca (MUSIC) показано, що підвищення ST2 та NT-proBNP у сироватці вище порогових значень асоційоване з високим ризиком раптової серцевої смерті (71 %), порівняно з випадками збільшення рівня окремих маркерів [169].

У іншому дослідженні було показано, що комплексне використання рівня

ST2 та С-реактивного протеїну в плазмі є потужними предикторами смертності від усіх причин, в тому числі і серцево-судинних [94]. T.J. Wang та співавт. (2012) стверджують, що використання мультимаркерного підходу (ST2, ростовий фактор диференціації-15, високоточний тропонін Т) в пацієнтів з серцево-судинною патологією з різною долею ймовірності надає можливість прогнозувати різні події, крім коронарних [220].

У дослідженні Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI 28) було показано, що на відміну від NT-ProBNP, рівень ST2 був незалежним від більшості клінічних чинників таких як вік, АГ, перенесений в минулому інфаркт міокарда та маніфестована до індексної події СН. Натомість рівень ST2 в плазмі виявив потужну кореляцію з піковим значенням креатинфосфокінази, частотою випадків серцево-судинної смерті та нової СН. Дослідники доводять, що комплексне врахування рівнів ST2 і NT-proBNP суттєво доповнює і покращує стратифікацію ризику в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда [180].

Досить велика кількість досліджень стосовно діагностичної та прогностичної ролі ST2 проведено в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Так, R.A.P. Weir та співавт. (2010) довели взаємозв'язок між рівнем ST2 і величиною ФВ ЛШ та різними серцево-судинними подіями в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда. Рівень ST2 позитивно асоціювався з індексом об'єму інфаркта міокарда, вищим ступенем трансмуралізації інфаркту, наявністю мікросудинного ураження, рівнем норадреналіну та альдостерону в плазмі. Дослідники не знайшли асоціації рівня біомаркеру з концентрацією NT-proBNP у плазмі. Натомість з їхньої точки зору, визначення ST2 після інфаркту міокарда допомагає у прогнозуванні середньострокового відновлення функціональної здатності ЛШ та може набувати патофізіологічного значення для прогнозування раннього та пізнього ремоделювання ЛШ [225]. S. Demuanets та співавт. (2014) свідчать, що рівень ST2 суттєво підвищується у пацієнтів із інфарктом міокарда і елевацією сегмента ST порівняно з хворими без елевації сегмента і стабільною стенокардією. Визначення рівня біомаркеру

надає можливість прогнозувати смертність та комбіновану кінцеву точку в загальній групі хворих з інфарктом міокарда [89].

У дослідженні O.S. Dhillon та співавт. (2011) з'ясовано, що в пацієнтів з NSTEMI рівень ST2 у плазмі тісно асоційований з великими серцево-судинними подіями (major adverse cardiac events - MACE) (782 проти 596 пг/мл, $p < 0,01$), розвитком повторного інфаркту та 30-денною смертністю [90]. Інші дослідники демонструють, що в пацієнтів з NSTEMI концентрація ST2 > 35 мкг/л в плазмі асоційована з більш старшим віком, чоловічою статтю, наявністю цукрового діабету, нирковою дисфункцією та підвищеним ризиком серцево-судинної смерті і СН [142].

К.М. Eggers та співавт. (2010) оцінювали ST2 у пацієнтів із NSTEMI. Було отримано, що середній рівень ST2 знижувався з 28,4 Од./мл при рандомізації до 21,8 Од./мл через 72 год ($p < 0,01$). ST2 прогнозував смертність після NSTEMI через 1 рік спостереження незалежно від клінічного статусу пацієнтів, але втрачав прогностичну цінність після додаткового приєднання NT-proBNP [96].

Е.О. Weinberg та співавт. (2002) експериментально довели, що при інфаркті міокарда, який викликаний перев'язкою коронарної артерії, відбувається транзиторне підвищення рівня ST2 у плазмі порівняно з неоперованими контрольними тваринами. Рівні розчинного ST2 були підвищеними у плазмі вже на 1-й добу інфаркту міокарда та корелювали з вмістом креатинкінази (прямий зв'язок) та ФВ ЛШ (зворотний зв'язок). Отримані дані ідентифікують вивільнення ST2 у відповідь на інфаркт міокарда та доводять його роль в ураженні міокарда [223].

М. Shimpo та співавт. (2004), аналізуючи результати дослідження Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) та Enoxaparin and TNK-tPA With or Without GPIIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion Strategy in STEMI (ENTIRE)-TIMI-23, показали, що вихідні рівні ST2 в плазмі в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, були асоційовані з зростанням смертельних/летальних наслідків, комбінованої кінцевої точки та розвитком СН de novo. Отже, дослідники зробили висновок, що вихідний рівень ST2 в плазмі можна використовувати в

якості предиктору прогнозування смертності та СН у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда [189]. У іншому дослідженні продемонстровано, що в пацієнтів, яким проводили перкутанне коронарне втручання з приводу STEMI вихідний рівень ST2 у плазмі був асоційований з короткостроковою смертністю [110].

В. Dieplenger та співавт. (2014) визначили рівень ST2 у плазмі в пацієнтів з стабільною ІХС. Дослідники показали відсутність будь-якого зв'язку між вмістом ST2 і тяжкістю ІХС, оціненої за даними інвазивної коронарографії. Проте ними був показаний статистично вищий рівень біомаркера у померлих (термін спостереження - 9,8 років) порівняно з пацієнтами, які вижили (21,4 проти 18,5 нг/мл відповідно; $p < 0,001$). За даними коваріантного аналізу було отримано, що в пацієнтів із вихідним рівнем $ST2 > 24,6$ нг/мл спостерігається двократне підвищення ризику загальної та серцево-судинної смерті. Негативний вплив підвищеного рівня ST2 на прогноз пацієнтів з ІХС також доведений і на когорті хворих з ЦД II типу [149] та пацієнтів з ЦД II типу і тяжкою хворобою нирок [116].

Результати дослідження пацієнтів, які увійшли до Framingham Study і мали АГ без серйозних супутніх захворювань показали, що чоловіча стать ($p < 0,0001$) та старший вік ($p = 0,004$) виступали в якості предикторів більш високих рівнів ST2 у плазмі. Крім того рівень біомаркера був пов'язаний з величиною систолічного АТ, пульсу та характером антигіпертензивної терапії [82]. Подальші генетичні дослідження встановили зв'язок різних варіантів поліморфізму гена ST2 з ризиком розвитку АГ [230]. Крім того сьогодні існують всі підстави розглядати ST2 як потенційний маркер оцінки характеру структурного ремоделювання міокарда ЛШ та його функціональної здатності в різних категорій пацієнтів, в тому числі і з АГ без суттєвих уражень органів-мішеней [98, 171].

У дослідженні, проведеному Farcas A. D. та співавт. (2017), на амбулаторних пацієнтах з АГ, було показано існування взаємозв'язку між рівнем ST2 та діастолічною дисфункцією ЛШ. Встановлено, що пацієнти з

гіпертрофією ЛШ та порушеннями його діастолічних властивостей мали вищий рівень ST2 у сироватці крові, ніж пацієнти без них. Ці дані підтверджуються результатами низки більш пізніх досліджень [99, 219, 222], які теж встановили предикторну цінність ST2 у прогнозуванні гіпертензивної гіпертрофії ЛШ та порушень його діастолічної функції. Отже, наведені літературні дані свідчать, що вміст ST2 може бути використаний як діагностичний біомаркер ремоделювання ЛШ та діастолічної дисфункції міокарда при АГ, надаючи додаткові дані до ехокардіографічного дослідження.

У проспективному обсерваційному дослідженні A. D. Farcas та співавт. (2020) було також показано, що в пацієнтів з АГ і зареєстрованими серцево-судинними подіями упродовж 1 року спостереження спостерігали достовірно вищі рівні ST2 у плазмі порівняно з пацієнтами без ускладнень. Дослідники стверджують, що на підставі тісного зв'язку рівня біомаркеру з ризиком несприятливих серцево-судинних подій він може бути використаний для стратифікації пацієнтів з АГ без СН.

Також ряд досліджень доводить, що підвищений рівень ST2 асоціюється з різними метаболічними порушеннями, діабетом та підвищеним ризиком його розвитку [26, 150].

Таким чином, наведені дані літератури чітко окреслюють роль ST2 у патологічних станах. По кількості публікацій та інтересу дослідників можна з впевненістю констатувати той факт, що ST2 є перспективним біомаркером в діагностиці та прогнозуванні СН у не залежності від її етіології, форми та фенотипу. Підвищений рівень маркеру у хворих з СН може демонструвати наявність та прогресування процесів фіброзу, структурного ремоделювання міокарда, запалення та об'ємного перевантаження серця. Крім того дослідники дають зрозуміти, що сьогодні розкриваються можливості ST2 не лише при застосуванні в стратифікації ризику пацієнтів з інфарктом міокарда і СН, а і для оцінки ефективності лікування та вибору варіанта ефективної терапії в цієї категорії хворих. Натомість дослідники не заперечують про необхідність подальших досліджень щодо використання біомаркеру ST2 у конкретних

клінічних ситуаціях та інших категорій пацієнтів [26]. У цьому відношенні велика увага дослідників повертається до пацієнтів з ФП як найбільш частого варіанта аритмії в популяції Європи й України.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Нами проведене *відкрите* *обсерваційне* *одномоментне* *рандомізоване* *порівняльне* *дослідження* з включенням **118** пацієнтів, які проходили обстеження і лікування в КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології” впродовж 2018-2022 років.

Дисертаційне дослідження проведене згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 10 від 06.12.2018, протокол №8 від 04.12.2023 р.).

Основний клінічний масив дослідження був представлений **89** пацієнтами з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і різними клінічними варіантами фібриляції передсердь (ФП) віком від 35 до 75 (в середньому $61,1 \pm 9,0$) років. Серед основного масиву 39 (43,8%) обстежених були чоловіки і 50 (56,2%) – жінки відповідно. Співвідношення чоловіків до жінок склало 1,0 до 1,3 ($p=0,26$ за критерієм χ^2), що демонструвало гендерну однорідність вибірки пацієнтів, включеної до основного масиву.

До **групи порівняння** включено **29** пацієнтів з ГХ II стадії без ФП, яка була виключена за анамнестичними даними і результатами холтерівського моніторингу (ХМ) ЕКГ. Вік пацієнтів групи порівняння коливався від 45 до 75 і в середньому склав $63,2 \pm 8,0$ років. Серед них 16 (55,2%) обстежених були чоловіки і 13 (44,8%) – жінки відповідно (*співвідношення 1,2 до 1,0; $p=0,73$ за*

критерієм χ^2).

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Вік пацієнтів від 30 до 75 років;
2. ГХ II стадії за рекомендаціями ESC/ESH, 2018 та оновлених рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH), 2020;
3. Верифікована інструментально стабільна стенокардія напруги I-III ФК згідно рекомендацій ESC, 2019 і уніфікованого клінічного протоколу "Стабільна ішемічна хвороба серця", 2021 (Наказ МОЗ України від 16 лютого 2021 року № 265);
4. Хронічна серцева недостатність (ХСН) I-III ФК за NYHA за рекомендаціями ESC та HFA, 2021;
5. Для пацієнтів з ФП: пароксимальна або персистуюча форма ФП з нападами аритмії не менше 1 нападу в 2-а місяці та постійна форма - у разі загальної тривалості ФП від 1-го до 10-и років з моменту першого епізоду аритмії (ESC, 2020);
6. Інформаційна згода пацієнта приймати участь у дослідженні

У дослідження не включали пацієнтів:

1. < 30 та >75 років;
2. ГХ I або III стадії та симптоматичними АГ;
3. Стабільною стенокардією напруги IV ФК, нестабільною стенокардією, гострим і перенесеним інфарктом міокарда;
4. ХСН IV ФК за NYHA;
5. Гострим та перенесеним міокардитом, кардіоміопатією, вродженими та ревматичними вадами серця;
6. Синдромом слабкості синусового вузла, АВ-блокадами II-III ступеня, імплантованим ШВР;
7. Тяжкими та клінічно значимими коморбідними станами (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, анемії, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функції)
8. У разі зловживання алкоголем та наркотиками.

9. При відсутності інформаційної згоди та небажання пацієнта приймати участь в дослідженні.

Аналіз середнього віку пацієнтів у основному клінічному масиві і групі порівняння показав відсутність суттєвих міжгрупових відмінностей (61,1 і 63,2 років, $p=0,17$ за *t*-критерієм). Цей факт демонстрував, що виділені групи були рандомізовані за віком пацієнтів.

Згідно вікового розподілу за ВООЗ (2015), у проведене дослідження увійшли пацієнти 3-х вікових категорій (рис. 2.1): 5 (4,2%) пацієнтів молодого (25-44 років), 36 (30,5%) – середнього (45-59 років) і 77 (65,3%) - похилого віку (60-74 років) відповідно.



Рис. 2.1. Розподіл за віковими градаціями (у %) у загальному масиві обстежених хворих (n=118).

Спостерігалось, що серед обстежених суттєво переважали пацієнти похилого віку, частка яких склала 65,3%. У дослідження увійшло лише 5 (4,2%) пацієнтів молодого віку, що було зумовлено, на наш погляд, не високою частотою розвитку ФП у цієї категорії хворих.

У свою чергу аналіз розподілу за віковими градаціями в клінічних групах (рис. 2.2) свідчив про відсутність суттєвих міжгрупових розбіжностей ($p>0,10$ за критерієм χ^2). Спостерігалась визначена тенденція для загальної вибірки пацієнтів, а саме суттєво переважали пацієнти похилого віку (61,8% і 75,9%

відповідно) і найменший відсоток мали молоді пацієнти (5,8% і 0 відповідно).

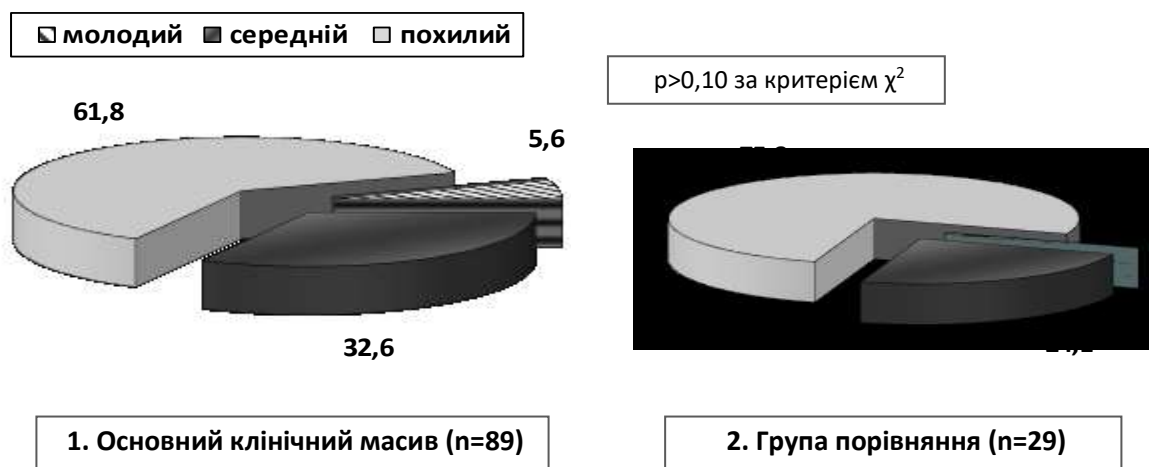


Рис. 2.2. Розподіл за віковими градаціями у різних групах пацієнтів (у %).

Характеристика нозологічного статусу, чинників серцево-судинного ризику і ураження органів-мішеней (табл. 2.1-2.2). Аналіз клінічного перебігу ГХ показав, що в дослідженні переважали пацієнти (68,6%) з помірною АГ (160/100-179/109 мм рт. ст.), у той час як пацієнти з легкою (140/90-159/99 мм рт. ст.) і тяжкою АГ (>180/110 мм рт. ст.) склали 15,3% і 16,1% відповідно. Аналіз розподілу на різні ступені АГ у різних групах не виявив суттєвих розбіжностей ($p > 0,10$ за критерієм χ^2), а характер розподілу був аналогічним такому в загальній виборці хворих.

Тривалість гіпертензивного анамнезу коливалась від 1 до 38 і в середньому склала $9,9 \pm 7,1$ років. Звертало увагу, що практично половину (55,1%) серед обстежених склали пацієнти з тривалістю гіпертензивного анамнезу до 10 років. Пацієнти з тривалістю від 10 до 20 років займали проміжне положення (37,3%), в той час як пацієнти з тривалістю АГ > 20 років спостерігались лише в 7,6% випадків. Міжгруповий аналіз за різною тривалістю АГ та її середньою величиною не виявив статистично значимих відмінностей ($p > 0,80$ за критерієм χ^2). Отже, виходячи з отриманих даних слід було констатувати той факт, що *основний клінічний масив і група порівняння були зіставлені за основними характеристиками АГ – за ступенем підвищення*

Таблиця 2.1

**Клінічні характеристики пацієнтів основного клінічного масиву і
групи порівняння**

Клінічні характеристики (n=118)	Основний клінічний масив (n=89)	Група порівняння (n=29)	P
1	2	3	4
Ступінь АГ (ESC, 2019)			
I ступінь, n (%) 18 (15,3%)	14 (15,7%)	4 (13,8%)	0,80
II ступінь, n (%) 81 (68,6%)	63 (70,8%)	18 (62,1%)	0,38
III ступінь, n (%) 19 (16,1%)	12 (13,5%)	7 (24,1%)	0,18
Гіпертензивний анамнез			
До 10 років, n (%) 65 (55,1%)	49 (55,1%)	16 (55,2%)	0,99
10-20 років, n (%) 44 (37,3%)	33 (37,1%)	11 (37,9%)	0,93
> 20 років, n (%) 9 (7,6%)	7 (7,9%)	2 (6,9%)	0,86
Середня тривалість АГ, роки (M±σ) [min-max] 9,9±7,1 [1-38]	9,7±7,4	10,2±6,3	0,73
Хронічна коронарна хвороба			
Стенокардія напруги I-III ФК, n (%) 36 (30,5%)	24 (27,0%)	12 (41,4%)	0,14
I ФК, n (%) 7 (5,9%)	5 (5,6%)	2 (6,9%)	0,80
II ФК, n (%) 21 (17,8%)	13 (14,6%)	8 (27,6%)	0,11
III ФК, n (%) 8 (6,8%)	6 (6,7%)	2 (6,9%)	0,98

1	2	3	4
Середня тривалість ішемічного анамнезу, роки (M±σ) [min-max] 6,9±4,5 [1-18]	8,3±4,5	4,1±2,6	0,006
ФК ХСН за NYHA			
I ФК, n (%) 11 (9,3%)	7 (7,9%)	4 (13,8%)	0,34
II ФК, n (%) 96 (81,4%)	72 (80,9%)	24 (82,8%)	0,82
III ФК, n (%) 11 (9,3%)	10 (11,2%)	1 (3,4%)	0,21
Середній ФК (M±σ) 2,0±0,4	2,0±0,4	1,9±0,4	0,14

Примітки:

1. АГ – артеріальна гіпертензія; ФК – функціональний клас; ХСН – хронічна серцева недостатність;
2. Величини представлені як n (%) – абсолютна кількість (відсотки) і M±σ - середня значення величини±стандартне відхилення середньої;
3. Порівняння середніх величин між основною групою і групою порівняння проведено за t-критерієм Стьюдента, % - за критерієм χ^2

Згідно розроблених нами показів до включення в дослідження, в нього увійшло 36 (30,5%) пацієнтів з стабільною стенокардією напруги I-III ФК. Остання була верифікована інструментально (стрес-тести) згідно рекомендацій ESC (2019) і уніфікованого клінічного протоколу "Стабільна ішемічна хвороба серця" (Наказ МОЗ України від 16 лютого 2021 року № 265). Серед цих пацієнтів дещо частіше визначали II ФК (14,7%), I і III ФК реєстрували рідше і практично в однаковому % випадків – 5,9% і 6,8% відповідно. Міжгруповий аналіз свідчив про відсутність статистично значимих розбіжностей при порівнянні частоти реєстрації стенокардії і розподілу за різними ФК ($p > 0,10$ за критерієм χ^2). Натомість міжгруповий аналіз середньої тривалості ішемічного

анамнезу продемонстрував її суттєве збільшення в основній клінічній групі порівняно з групою порівняння (8,3 проти 4,1 роки, $p=0,006$ за t -критерієм). Слід звернути увагу, що в цілому по обстеженій вибірці пацієнтів ($n=118$) ішемічний анамнез коливався від 1 до 18 та в середньому склав $6,9\pm 4,5$ років.

Таблиця 2.2

Основні чинники ризику і характер ураження органів-мішеней (ESC, 2019) у пацієнтів основного клінічного масиву і групи порівняння

Фактори ризику і ураження органів-мішеней (n=118)	Основний клінічний масив (n=89)	Група порівняння (n=29)	P
1	2	3	4
Основні фактори ризику			
ПАТ > 60 мм рт. ст., n (%) 12 (13,3%)	8 (9,0%)	4 (13,8%)	0,46
Тютюнопаління, n (%) 16 (17,8%)	13 (14,6%)	3 (10,3%)	0,56
Ожиріння, n (%) 44 (37,3%)	39 (43,8%)	5 (17,2%)	0,04
ІМТ, кг/м ² (M±σ) [min-max] 30,2±4,9 [19,0-48,5]	31,7±5,4	28,6±1,9	0,03
ЦД II типу, n (%) 18 (20,0%)	12 (13,5%)	6 (20,7%)	0,35
Дисліпідемія, n (%) 101 (85,6%)	77 (86,5%)	24 (82,8%)	0,88
Обтяжена серцево-судинна спадковість, n (%) 70 (59,3%)	52 (58,4%)	18 (62,1%)	0,94
Інструментальні ознаки ураження органів-мішеней			
ГЛШ за ЕКГ-даними, n (%) 65 (55,1%)	56 (62,9%)	9 (31,0%)	0,01
ГЛШ за ЕхоКГ-даними, n (%) 113 (95,8%)	86 (96,6%)	27 (93,1%)	0,72

1	2	3	4
АЗС (басейни СА/АНК), n (%) 55 (46,6%)	43 (48,3%)	12 (41,4%)	0,80
ХХН, n (%) 52 (44,1%)	43 (48,3%)	9 (31,0%)	0,26
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ² (М±σ) [min-max] 63,3±13,7 [31,9-111,1]	63,4±15,0	62,8±8,5	0,83

Примітки:

1. ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла, ЦД – цукровий діабет, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ЕхоКГ – ехокардіографія, АЗС – атеросклеротичне захворювання судин, СА – сонні артерії; АНК – артерії нижніх кінцівок, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;

2. Величини представлені як n (%) – абсолютна кількість (відсотки) і М±σ - середня значення величини±стандартне відхилення середньої;

3. Порівняння середніх величин між основною групою і групою порівняння проведено за t-критерієм Стьюдента, % - за критерієм χ^2

За умовами включення в дослідження у нього увійшли пацієнти з I-III ФК ХСН за НУНА. Як свідчать дані табл. 2.1 переважна більшість цих пацієнтів мала II ФК (81,4%), пацієнти з I і III ФК зустрічались значно рідше та однаково часто (9,3% в обох випадках). Середня величина ФК у загальній вибірці склала 2,0±0,4. Аналіз розподілу за різними ФК ХСН у основній клінічній групі та групі порівняння показав відсутність суттєвих статистичних розбіжностей ($p > 0,20$ за критерієм χ^2), аналогічні дані були отримані і при порівнянні середнього ФК (2,0 і 1,9 відповідно, $p = 0,14$ за t-критерієм).

Отже, отримані нами дані свідчили, що основний клінічний масив і група порівняння були зіставлені за частотою реєстрації стенокардії і її ФК, а також за величиною ФК ХСН за НУНА.

Аналіз основних чинників ризику (табл. 2.2) у загальній когорті обстежених свідчив, що високий пульсовий АТ (*у разі > 60 мм рт. ст.*) реєстрували лише в 12 (13,3%), тютюнопаління – у 16 (17,8%), аліментарно-конституційне ожиріння (*у разі індексу маси тіла ≥ 30 кг/м²*) – у 44 (37,3%) пацієнтів. При цьому величина індексу маси тіла (ІМТ) по групі в цілому виявила високу варіабельність і коливалась від 19,0 до 48,5 та в середньому склала $30,2 \pm 4,9$ кг/м².

Крім того ЦД II типу був виявлений у 18 (20,0%), атерогенна дисліпідемія (*у разі рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності > 3 ммоль/л або/і тригліцеридів > 1,7 ммоль/л або/і холестерину ліпопротеїнів високої щільності < 1,0 у чоловіків і < 1,2 ммоль/л у жінок*) – у 101 (85,6%) і обтяжена серцево-судинна спадковість (*у разі наявності серцево-судинних захворювань у сімейному анамнезі до 55 років у чоловіків і до 65 років у жінок*) – у 70 (59,3%) пацієнтів. Слід було визнати той факт, що в більшості обстежених з визнаних факторів ризику мали місце *атерогенна дисліпідемія, обтяжена серцево-судинна спадковість і ожиріння.*

З іншого боку міжгруповий аналіз показав, що в пацієнтів основного клінічного масиву, на відміну від групи порівняння, реєстрували суттєво вищу частоту випадків ожиріння (*43,8% проти 17,2%, $p=0,04$*) і величину ІМТ (*31,7 проти 28,6 кг/м², $p=0,03$*). Останнє наводило на думку, що конституційно-аліментарне ожиріння (як і збільшення ІМТ) може розглядатись у якості передумови розвитку ФП у пацієнтів з ГХ.

Згідно даних табл. 2.2, серед основних інструментальних ознак ураження органів-мішеней у 65 (55,1%) обстежених реєстрували ГЛШ за даними ЕКГ (*у разі величини індексу Соколова-Лайона > 35 мм*). При цьому за даними ЕхоКГ-дослідження ГЛШ (*у разі величини іММЛШ > 115 г/м² у чоловіків і > 95 г/м² – у жінок відповідно*) була виявлена майже у всіх - у 113 (95,8%) пацієнтів. Цей факт вкотре переконував, що ГЛШ за даними ЕхоКГ є домінуючим ураженням органів-мішеней у пацієнтів з ГХ. З іншого боку звертає увагу відносно не висока діагностична цінність ЕКГ у виявленні ГЛШ.

У 55 (46,6%) хворих за даними ультразвукового дослідження судин спостерігали наявність атеросклеротичних бляшок в басейнах сонної або/і артерій нижніх кінцівок. Слід звернути увагу на той факт, що в жодному випадку нами не виявлено гемодинамічно значимих стенозів артерій, які б складали $\geq 50\%$ по відношенню до внутрішнього діаметра судини.

У 52 (44,1%) пацієнтів були зафіксовані клінічно значимі порушення фільтраційної функції нирок (у разі наявності протеїнурії/альбумінурії і/або зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) і наявність хронічної хвороби нирок (ХХН). При цьому величина ШКФ (за формулою СКД-EPI) по групі коливалась від 111,1 до 31,9 та в середньому склала $63,3 \pm 13,7$ мл/хв/1,73 м².

Міжгруповий аналіз показав суттєві статистичні розбіжності лише за частотою реєстрації ГЛШ за ЕКГ-даними (62,9% і 31,1% відповідно, $p=0,01$ за критерієм χ^2). Отже, слід було думати, що наявність ГЛШ за ЕКГ-даними у пацієнтів з ГХ може виступати в якості інструментального маркера розвитку ФП.

Досить принциповим для пацієнтів з АГ є визначення серцево-судинного ризику. Слід сказати, що згідно нових/спрощених уявлень (2020), високий ризик не потребує строгої диференціації на "високий" або "дуже високий", оскільки це майже не впливає на терапевтичні підходи – різниця тільки у цільовому холестерині ліпопротеїдів низької щільності, коли йдеться про первинну та вторинну профілактику (T. Unger, et al. 2020. *International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*). Згідно цих рекомендацій, усі, без виключення, пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, мали високий серцево-судинний ризик.

Характеристика аритмологічного статусу в пацієнтів основного клінічного масиву (n=89). Найбільш принциповим моментом аналізу було виділення різних клінічних варіантів ФП (рис. 2.3) за рекомендаціями (ESC, 2020). Слід звернути увагу, що в дослідження були включені пацієнти з пароксимальною (30/33,7%), персистуючою (30/33,7%) і постійною формою

ФП (29/32,6%), які з позиції реальної практики є найбільш частими та проблемними варіантами ФП.

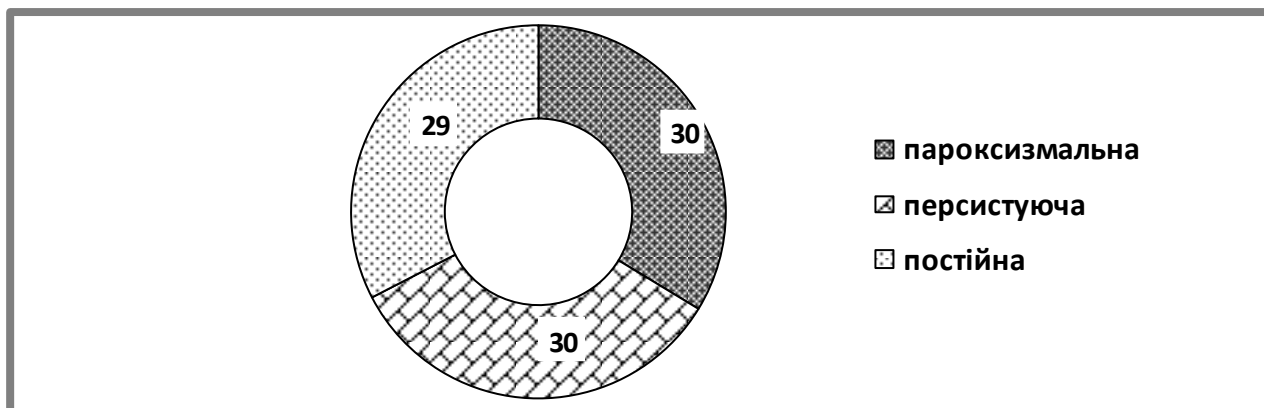


Рис. 2.3. Клінічні варіанти фібриляції передсердь, включені в дослідження (показана абсолютна кількість пацієтів).

Так, до пароксизмальної форми ми відносили випадки аритмії з тривалістю нападів < 7 днів, які, як правило, проходили спонтанно (частіше до 49 год) або преривались кардіоверсією, до персистуючої – випадки аритмії, які не проходили спонтанно, тривалістю >7 днів, ураховуючи епізоди перервані кардіоверсією після 7 днів (ESC, 2020).

Згідно критеріїв включення в дослідження, тривалість аритмії (визначалась від моменту першого нападу ФП) повинна була складати не менше 1-го та не більше 10-и років. Такий підхід був застосований свідомо для зменшення вікового цензу пацієнтів - оскільки при більш тривалому аритмічному анамнезі відповідно зростає і вік пацієнтів і частка пацієнтів з ускладненою ГХ, яка була критерієм не включення в наше дослідження. Отже, тривалість загального аритмічного анамнезу пацієнтів основного клінічного масиву коливалась в межах від 1 до 10 і в середньому склала $3,6 \pm 2,3$ років. При цьому анамнез постійної форми (визначався з моменту трансформації пароксизмальної/персистуючої у постійну) коливався від 1-го до 9-и і в середньому склав $2,8 \pm 2,0$ років.

Як свідчать дані рис. 2.4, у більшій половини обстежених (66,0%)

тривалість анамнезу ФП не перевищувала 5-и років. Це виявило статистичну значиму відмінність порівняно з пацієнтами з тривалістю ФП від 5 до 10 років (66,0% проти 24,0%, $p < 0,0001$ за критерієм χ^2) і демонструвало, що в дослідженні суттєво переважали пацієнти з нетривалим аритмічним анамнезом.

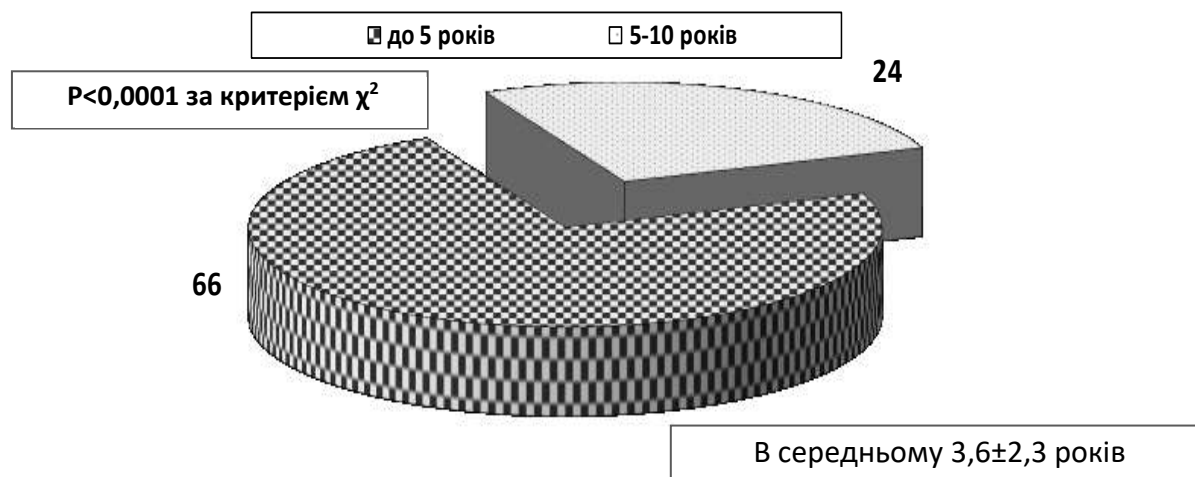


Рис. 2.4. Розподіл за тривалістю аритмологічного анамнезу пацієнтів основного клінічного масиву (у %).

Частота нападів ФП у обстеженій когорті хворих коливалась у діапазоні від щоденних до 1 нападу в 52 дні і в середньому склала – 1 напад у $15,6 \pm 8,2$ днів. Слід зауважити, що в проведене дослідження включені пацієнти з пароксизмальною/персистуючою формою ФП і частими нападами аритмії (1 напад в 2 місяці і частіше). Розподіл за різною частотою нападів ФП (рис. 2.5) проводився за самостійною оцінкою пацієнтів (пацієнтам пропонувались еталони відповідей, серед яких вони відмічали той варіант, який вважали найбільш близьким до власного статусу).

Так, у ході проведенного аналізу було отримано, що у 16 (27,6%) пацієнтів аритмія виникала щодня (у 5 пацієнтів по декілька нападів на добу), у 22 (36,7%) - 1-3 рази на тиждень, у 12 (20,0%) – 1-2 рази на місяць і в 10 (16,6%) – 1-2 рази на 2-а місяці. Спостерігається, що розподіл за різними градаціями частоти нападів ФП був більш менш рівномірним.

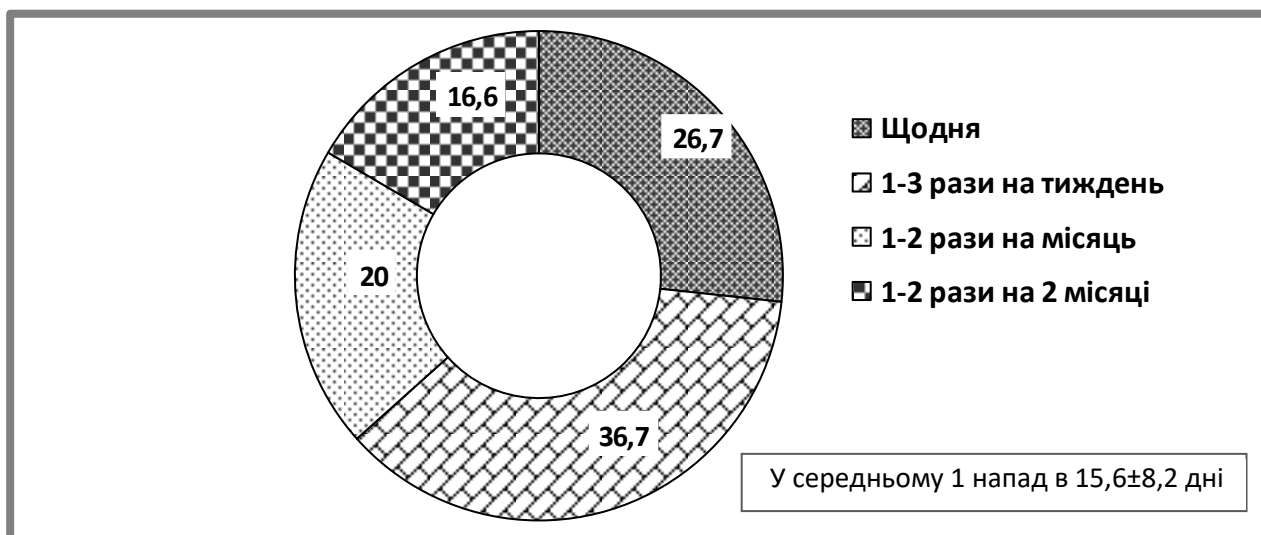


Рис. 2.5. Розподіл частоти нападів фібриляції передсердь у пацієнтів основного клінічного масиву (у %).

Аналіз тяжкості клінічного перебігу ФП проводили за загально визнаною шкалою EHRA (*European Heart Rhythm Association, 2019*) (рис. 2.6). Так, було отримано, що в 27 (30,3%) пацієнтів спостерігався I клас за EHRA, який характеризувався легкими симптомами аритмії, що не порушувало денну активність і працездатність пацієнтів. У 43 (48,3%) обстежених був визначений II (помірні симптоми, щоденна діяльність не порушена), у 16 (18,0%) – III (серйозні симптоми, щоденна діяльність змінена) і лише у 3 (3,4%) – IV клас (наявність інвалідизуючих симптомів і суттєве порушення щоденної професійної та звичайної діяльності пацієнта). Отже, проведений аналіз свідчив, що у проведеному дослідженні суттєво переважали пацієнти з I і II класом за EHRA, що характеризувалось не тяжким клінічним перебігом аритмії.

Згідно сучасних рекомендацій (*ESC, 2020*), основним терапевтичним заходом введення хворих з ФП є стратифікація ризику тромбоемболічних інсультів та їх профілактика. Саме це надає можливість суттєво підвищити тривалість та поліпшити якість життя пацієнтів із ФП. Результати стратифікації ризику інсультів за загально визнаною шкалою CHA₂DS₂-VAS_c показали, що в проведеному дослідженні увійшли пацієнти, які виявили від 1 до 5 (в середньому $2,9 \pm 0,9$) балів. Останнє демонструвало необхідність постійного превентивного

застосування пероральних антикоагулянтів у переважній більшості цих пацієнтів.

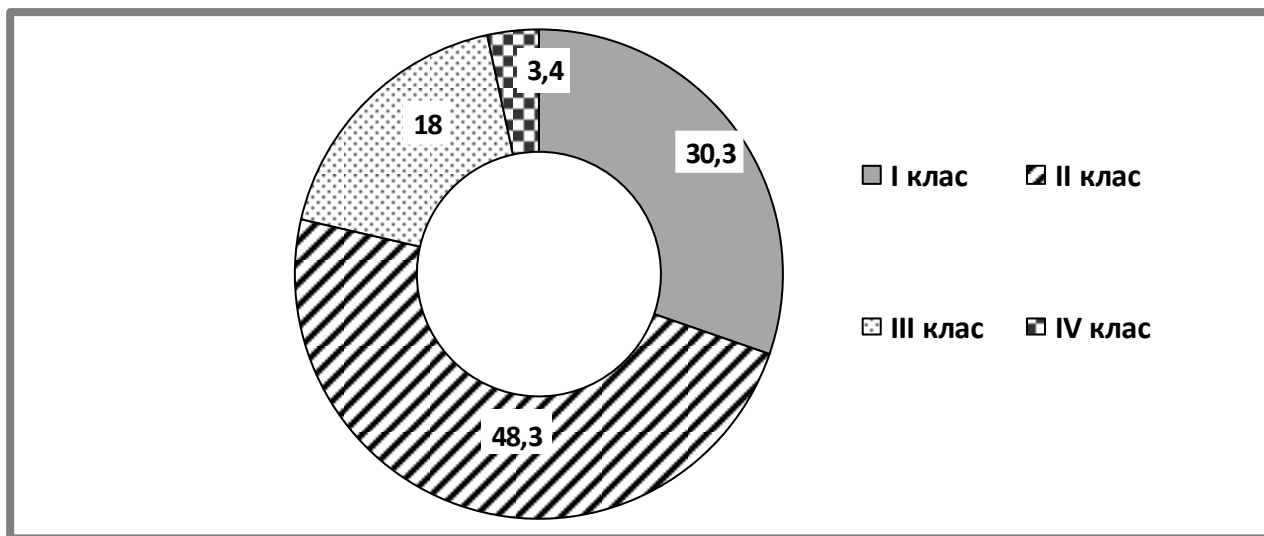


Рис. 2.6. Розподіл класів за EHRA у пацієнтів основного клінічного масиву (у %).

Оцінка умов припинення нападів ФП упродовж останнього року (табл. 2.3) показала, що в 9 (15,0%) пацієнтів синусовий ритм відновлювався спонтанно, у практично половини (32/53,3%) обстежених – на тлі застосування різних антиаритмічних препаратів (фармакологічна кардіоверсія) і в третини (19/31,7%) - при застосуванні електричної кардіоверсії.

Таблиця 2.3

Умови припинення нападів аритмії в пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формою фібриляції передсердь

Умови припинення нападів аритмії (n=60)	К-ть хворих (%)
1	2
Синусовий ритм відновлюється самостійно	9 (15,0%)
Синусовий ритм відновлюється при застосування антиаритмічних препаратів:	32 (53,3%)

1	2
- Бета-адреноблокатори (анаприлін, метопролол, бісопролол)	7 (21,9%)
- Препарати ІС класу (флекаїнід, пропафенон, етацизин)	9 (28,1%)
- Новокаїнамід	4 (12,5%)
- Аміодарон	12 (37,5%)
Синусовий ритм відновлюється при застосуванні електричної кардіоверсії	19 (31,7%)

Серед різних варіантів фармакологічної кардіоверсії дещо частіше використовувались аміодарон (12/37,5%) і препарати ІС класу (9/28,1%), у тому числі і за визнаною методикою *"pills in the pocket"* та дещо рідше – бета-блокатори (7/21,9%) і новокаїнамід (4/12,5%).

Аналіз попередньої фармакотерапії (табл. 2.4). Проведений аналіз показав, що постійну фармакотерапію, призначену лікарем отримувало 102 (86,4%) пацієнта. 16 (13,6%) пацієнтів з різних причин приймали фармакопрепарати за необхідністю і не притримувались постійного лікування.

Аналіз постійної фармакотерапії (n=102) свідчив, що більшість обстежених застосовувало: тіазидові/тіазидоподібні діуретики - 77 (75,5%) у переважної більшості випадків у складі фіксованих комбінацій з блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; різні молекули інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента – 64 (62,8%) і статини - 59 (57,8%). Половина (51/50,0%) пацієнтів використовувала різні бета-блокатори і варфарин. 43 (42,2%) пацієнтів приймали дігідропіридинові блокатори кальцієвих каналів і 37 (36,3%) – препарати метаболічного ряду триметазидин або ранолазин. Усі інші класи препаратів, як свідчать дані табл. 2.4 використовувались більш рідко, менше ніж у 30% випадків.

**Характер фармакотерапії, яку отримували пацієнти до включення їх
у дослідження**

Фармакотерапія (n=118)	Кількість хворих (%)
Постійна фармакотерапія	102 (86,4%)
Епізодична фармакотерапія	16 (13,6%)
Постійна фармакотерапія (n=102)	
Інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента	64 (62,8)
Сартани	30 (29,4%)
Бета-адреноблокатори	51 (50,0%)
Тіазидові/тіазидоподібні діуретики	77 (75,5%)
Петльові діуретики	21 (20,6%)
Дігідропіридинові блокатори кальцієвих каналів	43 (42,2%)
Альфа-адреноблокатори	8 (7,8%)
Блокатори імідазолінових рецепторів	6 (5,9%)
Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів	26 (25,5%)
Нітрати пролонгованої дії	7 (6,9%)
Антиаритмічні препарати I C класу	21 (20,6%)
Антиаритмічні препарати III класу	29 (28,4%)
Антагоністи вітаміну К	51 (50,0%)
Пероральні антикоагулянти	29 (28,4%)
Ацетилсаліцилова кислота	22 (21,6%)
Статини	59 (57,8%)
Триметазидин, ранолазин	37 (36,3%)

Якщо характеризувати застосування різних антиаритмічних препаратів (препарати IC і III класу) у пацієнтів пароксизмальною/персистуючою ФП, то їх частота була доволі високою і склала **83,3%** (50 з 60 випадків, де вони були

показані згідно сучасних рекомендацій). У інших випадках, у якості антиаритмічних засобів, були використані бета-адреноблокатори.

80 з 89 (89,9%) пацієнтів з ФП використовували постійну антикоагулянтну терапію, що демонструвало доволі високий % для нашої популяції (слід врахувати той факт, що переважна більшість обстежених були міськими мешканцями): 29 (32,6%) – нові пероральні антикоагулянти (дабігатран, рівароксабан, епіксабан) і 51 (57,4%) – антагоніст вітаміну К варфарин.

Дизайн і методологія дослідження (табл. 2.5). Нами проведене *відкрите* *обсерваційне* *одномоментне* *рандомізоване* *порівняльне* дослідження, яке передбачало 4 основних етапи, відображених у відповідній табл.

Таблиця 2.5

Дизайн і методологія дослідження

1 етап	
Загальноклінічне обстеження, визначення критеріїв включення і не включення пацієнтів у дослідження	
2 етап	
✓	Формування основного клінічного масиву і групи порівняння
✓	Попередня рандомізація за віком, статтю та основною нозологією (насамперед врахована ступінь ГХ і частота випадків стенокардії)
✓	За необхідністю добір пацієнтів
3 етап	
✓	ЕКГ;
✓	- холтерівське моніторування ЕКГ;
✓	ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах;
✓	Анкетування за опитувальниками SF-36 (<i>The 36-Item Short Form Health Survey</i>) і MLHFQ (<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>)
✓	Біохімічне дослідження, яке включало: NT-proBNP та ST2 у плазмі; показники ліпідтранспортної функції крові (загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої і низької щільності, тригліцеридів); рівень глікованого гемоглобіну; креатинину з визначенням ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, сечової кислоти.

Вихідне клінічне, інструментальне і біохімічне дослідження (дослідження проведені не раніше ніж за день після відміни бета-адреноблокаторів, за 2-а дні після відміни препаратів ІС класу і соталолу та за 2-а тижні після відміни аміодарону);

Оцінка якості життя за вказаними опитувальниками проведена на 2-3 день госпіталізації пацієнтів

4 етап

Аналіз результатів дослідження в групах:

1 аналіз (залежно від наявності ФП)

- Пацієнти з ГХ II стадії з ФП
- Пацієнти з ГХ II стадії без ФП

2 аналіз (залежно від клінічної форми ФП):

- Пацієнти з ГХ II стадії з пароксимальною ФП
- Пацієнти з ГХ II стадії з персистуючою ФП
- Пацієнти з ГХ II стадії з постійною ФП
- Пацієнти з ГХ II стадії без ФП

3 аналіз (залежно від рівня NT-proBNP у плазмі)

- Пацієнти з ГХ II стадії і відносно низьким рівнем NT-proBNP
- Пацієнти з ГХ II стадії і проміжним рівнем NT-proBNP
- Пацієнти з ГХ II стадії і відносно високим рівнем NT-proBNP

4 аналіз (залежно від рівня ST2 у плазмі)

- Пацієнти з ГХ II стадії і відносно низьким рівнем ST2
- Пацієнти з ГХ II стадії і проміжним рівнем ST2
- Пацієнти з ГХ II стадії і відносно високим рівнем ST2

5 аналіз – ранговий кореляційний аналіз Спірмена рівнів біомаркерів з різними клінічними, інструментальними показниками

6 аналіз – ранговий кореляційний аналіз Спірмена показників якості життя з різними клінічними, інструментальними і біохімічними показниками

7 аналіз – множинний лінійний поетапний регресійний аналіз з визначенням клінічного портрету (профілю) пацієнтів з ВВ і ВН рівнями NT-proBNP і ST2 у плазмі

Розрахунок різних рівнів N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (ST2) та виділення груп з відносно низьким, проміжним і відносно високим рівнем. Згідно методів варіаційної статистики

були визначені медіани і інтерквартильні розмахи для рівнів NT-proBNP і ST у плазмі в загальній вибірці пацієнтів (n=118).

Відносно низький рівень для даної вибірки був визначений як значення менше 25-го перцентилу і відносно високий – більше 75-го перцентилу відповідно. Натомість проміжний рівень відповідав діапазону показника, який знахився між 25-им і 75-им перцентилем.

2.2 Методи дослідження та статистичного аналізу

Всім пацієнтам, які були включені до дослідження, проводили одномоментне стаціонарне комплексне клініко-інструментальне обстеження з дотриманням вимог уніфікованих протоколів та рекомендацій по обстеженню хворих ГХ (*ESC/ESH, 2018 та оновлених рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH), 2020*) та ФП (*ESC, 2020*).

Проведене обстеження включало (розділ 2.1, табл. 2.5):

- Загально-клінічне дослідження;
- Анкетування для оцінки якості життя;
- ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах;
- ХМ ЕКГ;
- Ультразвукове дослідження сонних артерій і артерій ніг;
- Стрес-тести (тредміл або велоергометр);
- Біохімічне дослідження крові з визначенням N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2).

Загально-клінічне обстеження передбачало проведення обов'язкових і загальноприйнятих клінічних, лабораторних і інструментальних методів, необхідних для встановлення клінічного діагнозу, визначення характеру клінічного стану пацієнта і оцінки можливості включення хворого у дослідження. Крім того загально-клінічне обстеження включало: детальну оцінку гіпертензивного, аритмічного, ішемічного і медикаментозного

анамнезу, самооцінку частоти нападів ФП у пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формою аритмії; оцінювання за шкалами EHRA і CHA₂DS₂-VAS_c; фізикальне і антропологічне дослідження; стандартну ЕКГ у 12-и відведеннях.

Анкета самооцінки частоти нападів ФП у пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формою аритмії була розроблена власно нами для спрощення процедури оцінки параметру. При цьому пацієнтам пропонувались еталони відповідей, серед яких вони відмічали той варіант, який вважали наближеним до власного статусу (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Самооцінка пацієнтом частоти нападів фібриляції передсердь

Підберіть частоту нападів за останніх півроку, яка найбільше відповідає Вашій	Відмітка
Щодня	<input type="text"/>
1-3 рази на тиждень	<input type="text"/>
1-2 рази на місяць	<input type="text"/>
1-2 рази на 2 місяці	<input type="text"/>

Примітка. Слід відмітити наближену до Вашого статусу відповідь. Відповідь може бути лише одна

Шкала EHRA (European Heart Rhythm Association, 2019) дозволяла оцінювати тяжкість клінічного перебігу ФП (ESC, 2020) в межах IV класів: I клас - легкі симптоми аритмії, що не порушує денну активність і працездатність пацієнтів; II - помірні симптоми, щоденна діяльність не порушена, III - серйозні симптоми, щоденна діяльність змінена і IV клас - наявність інвалідизуючих симптомів і суттєве порушення щоденної професійної та звичайної діяльності пацієнта.

Шкала CHA₂DS₂-VAS_c дозволяла визначати ризик інсульту при ФП та необхідність застосування антикоагулянтів (ESC, 2020). При наявності ≥ 2 балів

у жінок $i \geq 1$ балів у чоловіків ризик інсульту розцінювався як високий і пацієнт потребував постійної антикоагулянтної терапії.

Антропологічне дослідження передбачало визначення росту і ваги пацієнта. Виходячи з цих показників були розраховані величина ІМТ за формулою та розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ за формулою Кетле: $\text{ІМТ} (\text{кг}/\text{м}^2) = \text{маса тіла} (\text{кг})/\text{ріст}^2 (\text{м})$ та площа тіла пацієнтів у м^2 за номограмою Дюбуа [6]. Остання була використана нами для розрахунків індексів ЕхоКГ-показників.

ЕКГ реєстрували на апараті “Мідас 6/12” (ТОВ “Міда”, Україна, серійний номер прибору 4068) при швидкості 50 мм/сек, масштаб 1 мВ = 10 мм. Аналіз ЕКГ-дослідження проводився за загально визначеним протоколом і додатково включав оцінку вольтажного критерію Соколова-Лайона - $S_{V1} + R_{V5}$ в мм [33]. Про наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ говорили у випадку величини критерія Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5}$) > 35 мм.

Оцінку якості життя пацієнтів здійснювали за допомогою спеціальних опитувальників SF-36 (The 36-Item Short Form Health Survey) та MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) згідно рекомендацій [34].

Оцінка ЯЖ за допомогою опитувальника SF-36 складається із 36 питань, об'єднаних у 8 шкал. Опитувальник заповнюється пацієнтами самостійно. Аналізуються шкали: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE), психічне здоров'я (MH). Крім того окремо були розраховані основні складові якості життя – фізична ($PF + RP + BP + GH$) та психічна компоненти ($VT + SF + RE + MH$), як сумарні величини з відповідних шкал. Зменшення величини показників за SF-36 свідчило за погіршення якості життя пацієнтів.

Крім того, проаналізований рівень якості життя пацієнтів за Мінесотським опитувальником (MLHFQ), який саме використовується для визначення якості життя пацієнтів з ХСН [10]. Мінесотський опитувальник є

спеціалізованим і валідним для оцінки впливу серцевої недостатності на якість життя пацієнтів. Запитання стосуються різних суб'єктивних і об'єктивних симптомів – задишки, запаморочення, набряків, порушень сну, психологічних розладів – тривоги та депресії, фізично-соціальної функції, що включає ходьбу, підймання по сходах, роботу по дому, потребу в відпочинку, поїздки, спільну колективну діяльність, розваги, сексуальне життя, харчування, а також психоемоційних функцій – концентрації уваги, пам'яті, емоції, втрати самоконтролю та відчуття неповноцінності. Опитувальник складається з 21 питання, пропонуються відповіді на кожне питання від 0 до 6 за шкалою Лікерта (*Likert Scale*). При цьому оцінка якості життя за Мінесотським опитувальником враховує лише величину сумарного показника, а не окремі складові як для опитувальника SF-36. Величина сумарного балу може коливатись від 0 (свідчить про найкращу якість життя) до 105 балів (найвірогідніше свідчить про катастрофічно низький її рівень).

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда застосовували ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження, яке проводили на діагностичному апараті “Vivid S70” GE “Healthcare” (США, серійний номер прибору 003760370) в М-, В- і Д-режимах за стандартною методикою з визначенням загальновідомих показників згідно до існуючих рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [146]. При цьому були визначені наступні ЕхоКГ-показники: 1) діаметр висхідного відділу аорти (dA) в мм; 2) передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) в мм; 3) співвідношення розміру лівого передсердя до діаметру аорти (ЛП/dA); 4) розмір правого передсердя (ПП) в мм і співвідношення розмірів лівого до правого передсердя (ЛП/ПП); 5) передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ) в мм; 6) кінцево-систоличний розмір лівого шлуночка (КСР) в мм; 7) кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР) в мм; 8) співвідношення кінцево-діастолічного розміру до передньо-заднього розміру правого шлуночка (КДР/ПШ); 9) товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТМд) в мм; 10) товщина міжшлуночкової

перегородки в діастолу (ТМШПд) в мм; 11) відносна товщина міокарда (ВТМ) в ум. од. за формулою $ВТМ = (ТМд + ТМШПд) / КДР$; 12) маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) в г за формулою Pen Convention; 13) індекс маси міокарда лівого шлуночка в $г/м^2$ (іММЛШ) за формулою $іММЛШ = ММЛШ / \text{площа тіла пацієнта в } м^2$; 14) глобальна фракція викиду лівого шлуночка (ФВ) у % за модифікованим методом Сімпсона; 15) середній тиск в легеневій артерії (СТЛА) в мм рт. ст. [163].

Наявність та ступінь гіпертрофії ЛШ визначали згідно з методичними та клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) за величиною іММЛШ. Гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) діагностували при значенні іММЛШ більше $115 г/м^2$ у чоловіків та $95 г/м^2$ у жінок відповідно.

Визначення типу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ проводили за принципом Ganau [33] за показниками іММЛШ і ВТМ. Виділяли наступні структурно-геометричні моделі ЛШ: концентрична гіпертрофія ЛШ (іММЛШ – збільшена, $ВТМ \geq 0,42$); ексцентрична гіпертрофія ЛШ (іММЛШ – збільшена, $ВТМ < 0,42$); концентричне ремоделювання ЛШ (іММЛШ – норма, $ВТМ \geq 0,42$); нормальна геометрія ЛШ (іММЛШ – норма, $ВТМ < 0,42$).

Ураховуючи доволі часту реєстрацію різних клапанних дисфункцій в пацієнтів з ГХ і ФП нами проведена додаткова оцінка помірних клапанних регургітацій (на аортальному, мітральному та трикуспідальному клапанах) за існуючими рекомендаціями [29]. Слід зауважити, що пацієнти з вродженими та ревматичними вадами серця в проведені дослідження не включались, тому виявлені регургітації носили характер відносних (вторинних) і були пов'язані, насамперед, з структурним ремоделюванням серця.

Ехографію зовнішніх і внутрішніх сонних артерій проводили на ультразвуковому діагностичному апараті “Vivid S70” GE “Healthcare” (США, серійний номер прибору 003760370) за допомогою методу дуплексного ультразвукового сканування з використанням датчика 7,5 МГц. При дослідженні сонних артерій визначали, насамперед, наявність

атеросклеротичних бляшок будь-якої величини та локалізації, що свідчило про наявність у пацієнта атеросклеротичного захворювання судин. За таким же принципом проводили вивчення стану периферичних артерій (артерій ніг).

З метою оцінки характеру і структури серцевого ритму проводили добове (холтерівське) моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) за допомогою холтерівського монітору AMEDTEC ECG pro EP 820 (AMEDTEC, Німеччина, серійний номер прибору АС091377) згідно зі стандартним протоколом і існуючими рекомендаціями [17, 155]. При цьому оцінювали: середньоденну, добову і нічну ЧСС (ЧССден, ЧССдоб і ЧССніч, відповідно), циркадний індекс (ЦІ) в ум. од., розрахований за формулою $ЦІ = ЧССден/ЧССніч$; кількість випадків з суправентрикулярними (СЕ) і шлуночковими екстрасистолами (ШЕ) > 100 епізодів за 1 добу (у %); загальну кількість СЕ і ШЕ за добу і 1 годину дослідження відповідно (СЕдоб і ШЕдоб та СЕ1 і ШЕ1 відповідно); кількість випадків з парними та груповими ШЕ (у %) та кількість цих екстрасистол за період дослідження; кількість хворих, у яких реєстрували хоча б один епізод пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії (СВПТ) або/і ФП за 24 години моніторування (у %), максимальну кількість і тривалість (у с) цих епізодів за добу. Крім того оцінювали наявність епізодів безбольової ішемії міокарда (ББІМ), при цьому фіксували: кількість хворих, у яких реєструвався хоча б один епізод ББІМ (у %); добову кількість епізодів ББІМ та їх сумарну тривалість (у хв).

Стрес-тести (велоергометрія, тредміл-тест) проводили для верифікації та виключення хронічної коронарної хвороби серця – стабільної стенокардії напруги I-III ФК згідно *рекомендацій* [19, 118] і уніфікованого клінічного протоколу "Стабільна ішемічна хвороба серця", 2021 (*Наказ МОЗ України від 16 лютого 2021 року № 265*). Дослідження проведено за допомогою велоергометричної системи "Corival", Lode B.V. Medical Technology, Нідерланди, серійний номер прибору 20040698.

У якості лабораторних досліджень всім пацієнтам проведено: загальний аналіз крові і сечі, визначення глюкози крові, плазмового рівня калію і натрію,

загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ) та креатиніну. Лабораторні дослідження проведені на базі біохімічної лабораторії НКЗ “Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології” за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора СЕМ-7 (Erba Lachema S.R.O., Чехія, серійний номер S 2504) за загально прийнятими методиками [37].

Для оцінки функції нирок розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ, згідно рекомендацій (*KDIGO, 2012*) і використанням онлайн-калькулятора (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>).

Окреме лабораторне дослідження з визначенням концентрації ST2 і NT-proBNP у плазмі крові проводили за допомогою імуноферментного методу з використанням відповідних тест-систем (виробник Medical Distribution Agency s.r.o., Чехія) на базі лабораторії “МедіЛаб +” м. Хмельницький, ліцейзійний номер 063718 від 12.07.2012, сайт лабораторії - info@medilab.km.ua

Методи статистичної обробки даних

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel (2019) і Statistica 12.0 (Statsoft, USA) згідно рекомендацій [41]. Абсолютні величини були представлені як середня величина показника (Mean) \pm стандартне відхилення для вибірки (SD, standard deviation), а також математична помилка середньої (m, standard error). У разі відносних величин (відображали частоту ознаки у виборці) вони були представлені в вигляді відсотків (%).

Порівняння кількісних величин незалежних виборок у разі двох груп проводили за t-критерієм Стьюдента (*T-test for independent samples by groups*), 3-х і більше груп за one-way ANOVA & LSD test, відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 .

Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний

непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена (*Spearman Rank Order Correlations*, модуль “*Nonparametric Statistics*” пакета StatSoft “*Statistica*” v. 12.0).

Визначення незалежних предикторів різних рівнів біомаркерів у плазмі проводили за допомогою множинної лінійної покрокової регресії (модуль “*Multiple Linear Regression*”, процедура “*Forward stervise*” – пряма покрокова регресія пакета StatSoft “*Statistica*” v. 12.0) [41].

РОЗДІЛ 3

**ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РІВНЯ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО
НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ І СТИМУЛЮЮЧОГО
ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ В
ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД
НАЯВНОСТІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ, ЇЇ КЛІНІЧНОГО ВАРІАНТУ
ТА РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

3.1. Варіабельність рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів ГХ залежно від наявності ФП, її клінічного варіанту та різних клінічних характеристик

Згідно методів варіаційної статистики рівень N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (**NT-proBNP**) у плазмі в загальній вибірці пацієнтів (n=118) коливався від 90 до 1790 і в середньому склав $534,2 \pm 354,9$, медіана показника – 485 і інтерквартильний розмах – 220 і 810 нг/л відповідно. Отримані дані свідчили, що в половини (50,0%) обстежених рівень NT-proBNP у плазмі знаходився в діапазоні між 220 і 810, у 25% пацієнтів рівень біомаркеру становив ≤ 220 та у інших 25% - ≥ 810 нг/л. Слід зауважити, що саме інтерквартильний розмах величини NT-proBNP у обстеженій когорті хворих і був взятий за основу виділення різних груп (розд. 2.1, табл. 2.5) за рівнем біомаркеру, а саме, груп з відносно низьким (**ВН**) - ≤ 220 , проміжним (**Пр**) - 221-809 і відносно високим (**ВВ**) - ≥ 810 нг/л рівнем NT-proBNP відповідно (рис. 3.1).

Аналіз середніх величин NT-proBNP у плазмі в різних групах залежно від статі та віку пацієнтів (табл. 3.1) показав відсутність статично значимих статевих розбіжностей рівня біомаркеру у всіх, без виключення, групах ($p > 0,05$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Натомість звертала увагу тенденція до збільшення середньої величини NT-proBNP у чоловіків, порівняно з жінками, у всіх проаналізованих групах.

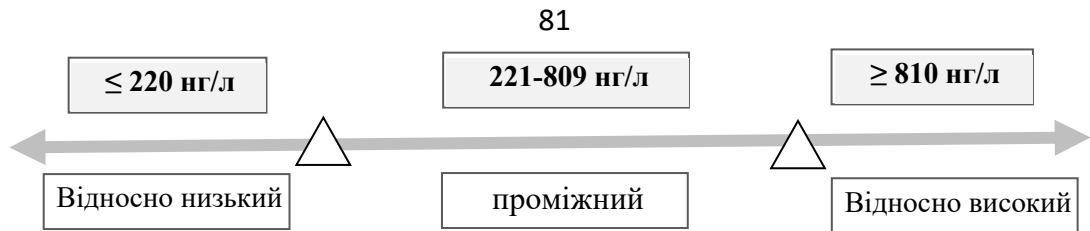


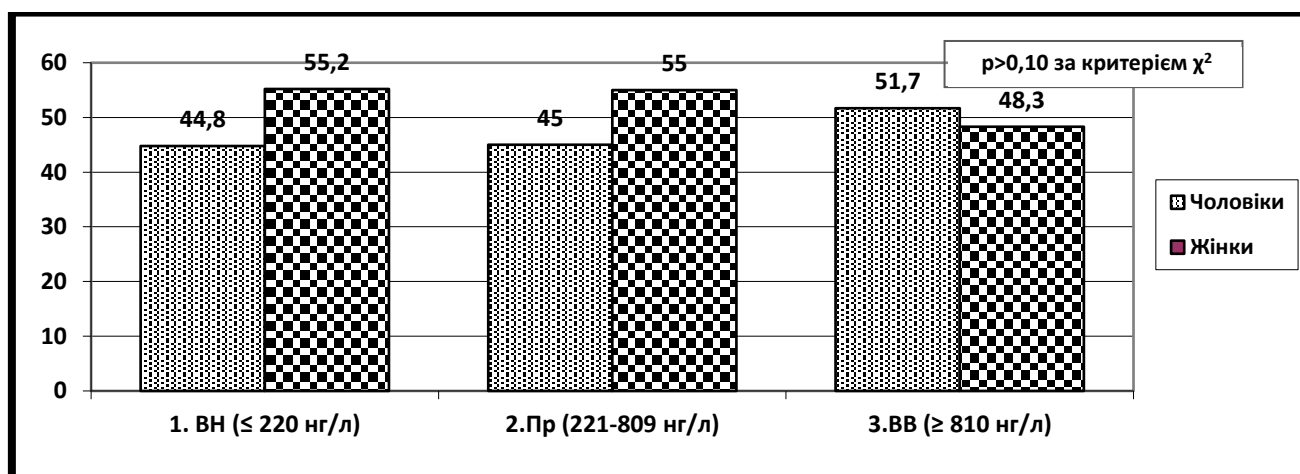
Рис. 3.1. Принцип виділення різних груп за рівнем NT-proBNP у плазмі.

Дещо не очікуваними для нас виявились результати аналізу середнього рівня NT-proBNP у плазмі залежно від вікового цензу. Так, у загальній вибірці пацієнтів ($n=118$) рівень біомаркери в групі молодого віку був суттєво вищим порівняно з групою середнього віку ($792,0$ проти $491,9$ нг/л, $p=0,04$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Подібна закономірність була визначена також і в основному клінічному масиві ($n=89$). Натомість у цих пацієнтів статистична достовірність була визначена не лише при порівнянні груп молодого і середнього, а також й груп молодого і похилого віку ($792,0$ проти $493,1$ і $497,8$ нг/л, $p=0,04$ і $0,03$ відповідно за *one-way ANOVA & LSD test*). Ця закономірність втрачалась в групі порівняння ($n=29$) за рахунок відсутності в ній пацієнтів молодого віку. Проте, як це зазначалось у розділі 2.1, ця група була зіставлена за середнім віком пацієнтів з основним клінічним масивом.

Статевий розподіл залежно від різних рівнів NT-proBNP у плазмі (рис. 3.2) не виявив суттєвих розбіжностей як при порівнянні у окремих групах, так і при міжгруповому аналізі ($p>0,10$ за критерієм χ^2). Звертав увагу лише той факт, що в групах з ВН і Пр рівнях NT-proBNP у плазмі частка жінок була децю вищою порівняно з чоловіками ($55,2\%$ проти $44,8\%$ і $55,0\%$ проти $45,0\%$ відповідно), у той час як у групі з ВВ рівнем біомаркери ця закономірність змінилась на тенденцію до переваги чоловіків над жінками ($51,7\%$ проти $48,3\%$).

У свою чергу аналіз (рис. 3.3) розподілу вікових градацій і середнього віку при різних рівнях NT-proBNP у плазмі свідчив, що ВН рівень біомаркери визначений у $37,9\%$ пацієнтів середнього і $62,1\%$ - похилого віку відповідно. Звертає увагу що ВН рівень NT-proBNP у плазмі в жодному випадку не визначений в пацієнтів молодого віку. У свою чергу ВВ рівень біомаркери

спостерігали в 31,0% пацієнтів середнього, 58,7% - похилого та в 10,3% - молодого віку. Різниця % молодих пацієнтів при ВВ і ВН рівнях NT-proBNP носила тенденцію до достовірності (10,3% проти 0, $p=0,07$ за критерієм χ^2). Крім того аналіз середнього віку пацієнтів при різних рівнях NT-proBNP показав лише тенденцію до його зменшення в пацієнтів з ВВ порівняно з пацієнтами молодого і середнього віку (59,4 проти 62,5 і 62,7 років відповідно, $p>0,20$ за *one-way ANOVA & LSD test*).



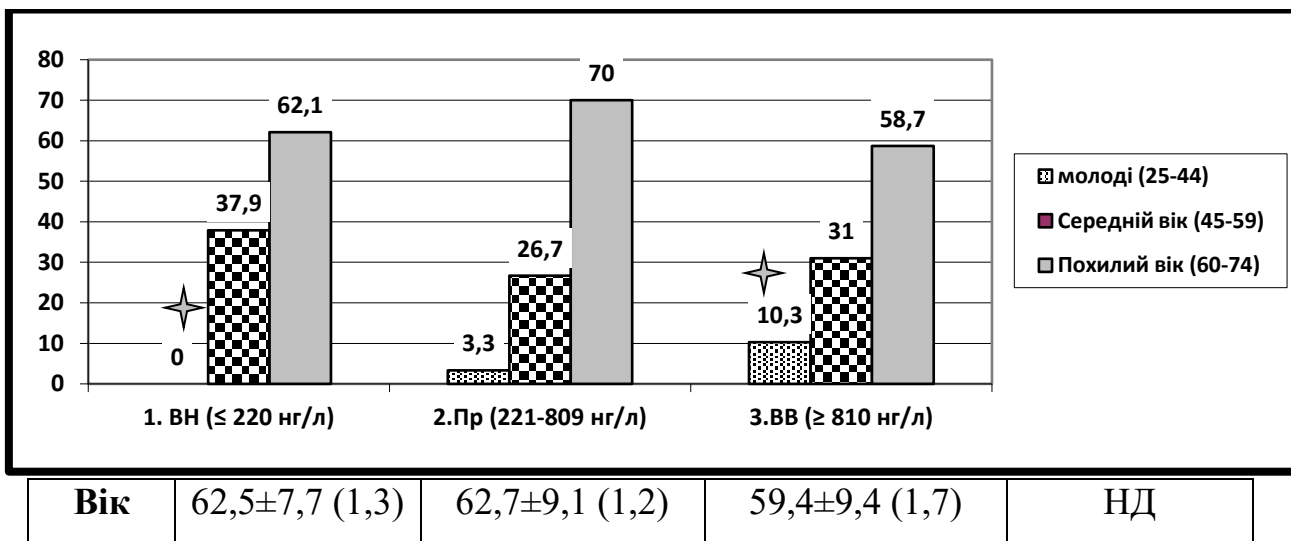
Примітка. *Тут і в наступних рисунках:* ВН і ВВ – відносно низький і відносно високий рівень, Пр – проміжний рівень NT-proBNP у плазмі.

Рис. 3.2. Статевий розподіл (у %) при різних рівнях NT-proBNP у плазмі.

Таким чином, проведений аналіз демонстрував суттєво вищий рівень NT-proBNP у плазмі в пацієнтів молодого віку порівняно з іншими віковими категоріями, що особливо переконливо проявлялось в пацієнтів з наявністю ФП (основний клінічний масив). У пацієнтів молодого віку в переважній більшості випадків визначали ВВ рівень NT-proBNP, а середній вік пацієнтів при цьому рівні біомаркеру був дещо меншим порівняно з Пр і ВН рівнем.

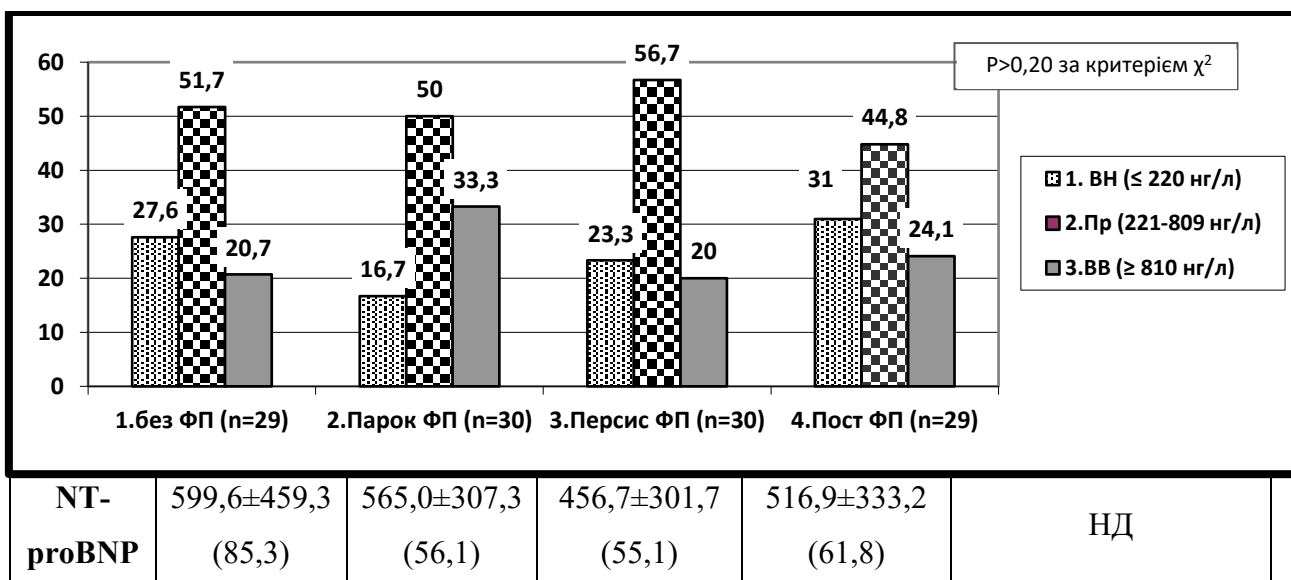
Подальший аналіз середньої величини і % різних рівнів NT-proBNP у плазмі залежно від клінічної форми ФП (рис. 3.4) не виявив статистично значимих розбіжностей. Отримані дані показували практично однаковий характер розподілу різних рівнів біомаркеру при різних клінічних варіантах аритмії та про відсутність певної асоціації рівня NT-proBNP у плазмі з

клінічним перебігом ФП у обстеженої нами категорії хворих.



Примітка. Зірочкою позначена тенденція до достовірності ($p=0,07$) в різниці % між групою з ВВ і ВН рівнем NT-proBNP у плазмі розрахованої за критерієм χ^2 ; міжгрупова достовірність середнього віку розрахована за one-way ANOVA & LSD test.

Рис. 3.3. Розподіл вікових градацій (у %) та середнього віку при різних рівнях NT-proBNP у плазмі.



Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 , середнього віку - за one-way ANOVA & LSD test.

Рис. 3.4. Розподіл різних рівнів (у %) і середнього значення NT-proBNP (нг/л) у плазмі при різних клінічних варіантах фібриляції передсердь.

Таблиця 3.2 демонструє середню величину та розподіл на різні рівні NT-proBNP у плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів. Спостерігається, що принципові статистичні розбіжності були виявлені при аналізі тривалості гіпертензивного анамнезу, ФК стенокардії та ФК ХСН за NYHA. Так, було отримано, що серед пацієнтів з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі суттєво частіше реєстрували анамнез ГХ від 10 до 20 років. Це носило статистичну достовірність як по відношенню до групи з анамнезом до 10 років (38,6% проти 18,5%, $p=0,02$ за критерієм χ^2), так і до групи з анамнезом > 20 років (38,6% проти 0, $p=0,02$ за критерієм χ^2). У свою чергу звертала увагу відсутність в групі з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі пацієнтів з гіпертензивним анамнезом > 20 років.

Крім того в групі пацієнтів з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі спостерігали збільшення випадків з I ФК стенокардії, що носило статистичну достовірність лише по відношенню до випадків з II ФК (57,1% проти 14,3%, $p=0,02$ за критерієм χ^2) і тенденцію до III ФК (57,1% проти 25,0%, $p=0,19$). Звертав увагу той факт, що лише випадки з I ФК стенокардії мали певні логічні зміни залежно від рівня NT-proBNP у плазмі – їх частота поступово зменшувалась від групи з ВН до ВВ рівня біомаркеру в плазмі (57,1%, 28,6% і 14,3% відповідно). Всі інші ФК не виявляли такої закономірності.

З іншого боку спостерігалось, що розподіл на ФК ХСН за NYHA підпадав під певну закономірність при різних рівнях NT-proBNP у плазмі. Так, у групі з ВН рівнем біомаркеру в плазмі домінував I ФК (36,4%), в той час як II ФК зустрічався дещо рідше (26,0%), а випадки з III ФК не визначені в жодному випадку. Останнє носило статистичну достовірність по відношенню до I і II ФК (0 проти 36,4% і 26,0%, $p=0,03$ і $p=0,05$ за критерієм χ^2). Зворотна картина змін була визначена в групі з ВВ рівнем NT-proBNP у плазмі – в цих пацієнтів частіше спостерігали більш тяжкий III ФК (36,4%) та дещо рідше II (24,0%) і ще рідше I ФК (18,2%). Слід зауважити, що зазначені зміни не виявляли статистичної достовірності.

Таблиця 3.2

Середня величина та розподіл на різні рівні N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду в плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів

Клінічні характеристики (n=118)	Рівні NT-proBNP у плазмі			Середній рівень NT-proBNP у плазмі в нг/л
	1.ВН (≤ 220 нг/л) (n=29)	2.Пр (221-809 нг/л) (n=60)	3.ВВ (≥ 810 нг/л) (n=29)	
1	2	3	4	5
Ступінь АГ (ESC, 2019)				
I ступінь, n=18	4 (22,2%)	10 (55,6%)	4 (22,2%)	435,3±316,7 (72,7)
II ступінь, n=81	22 (27,2%)	42 (51,9%)	17 (21,0%)	561,3±367,2 (40,8)
III ступінь, n=19	3 (15,8%)	8 (42,1%)	8 (42,1%)	496,5±332,9 (80,7)
P	НД	НД	НД	НД
Тривалість гіпертензивного анамнезу				
1.До 10 років, n=65	12 (18,5%)	35 (53,8%)	18 (27,7%)	561,5±343,7 (42,6)
2.10-20 років, n=44	17 (38,6%)	19 (43,2%)	8 (18,2%)	462,5±366,9 (55,3)
3.> 20 років, n=9	0 (0)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	665,6±344,5 (114,8)
P	p1-2=0,02 p2-3=0,02	НД	НД	НД
Середня тривалість АГ, роки	10,0±4,3 (0,8)	10,1±7,8 (1,0)	9,1±8,0 (1,4)	НД
Хронічна коронарна хвороба				
Стенокардія напруги I-III ФК, n=36	9 (25,0%)	19 (52,8%)	8 (22,2%)	541,2±381,2 (63,5)
Без ХКХ, n=82	20 (24,4%)	41 (50,0%)	21 (25,6%)	531,1±345,2 (38,1)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Р	НД	НД	НД	НД
ФК стенокардії (ESC, 2019)				
1.І ФК, n=7	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	487,4±583,2 (220,4)
2.ІІ ФК, n=21	3 (14,3%)	13 (61,9%)	5 (23,8%)	551,4±315,8 (68,9)
3.ІІІ ФК, n=8	2 (25,0%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	561,3±382,6 (135,2)
Р	p1-2=0,02	НД	НД	НД
Середня тривалість ішемічного анамнезу, роки	2,4±4,2 (0,8)	2,2±4,0 (0,5)	1,7±3,8 (0,7)	НД
ФК ХСН за NYHA				
1.І ФК, n=11	4 (36,4%)	5 (45,5%)	2 (18,2%)	387,3±231,1 (69,8)
2.ІІ ФК, n=96	25 (26,0%)	48 (50,0%)	23 (24,0%)	529,1±342,5 (34,9)
3.ІІІ ФК, n=11	0 (0)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	725,5±492,0 (148,4)
Р	p1-3=0,03 p2-3=0,05	НД	НД	<i>P1-2=0,08</i> p1-3=0,02

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду в плазмі; АГ – артеріальна гіпертензія; ФК – функціональний клас; ХКХ – хронічна коронарна хвороба, ХСН – хронічна серцева недостатність; НД – недостовірно;

2. Величини представлені як середня величина ± стандарте відхилення середньої (σ) і в дужках середня помилка середньої (m);

3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

Звертав увагу той факт, що в пацієнтів з I ФК ХСН фіксували суттєве зменшення середньої величини NT-proBNP у плазмі порівняно з пацієнтами з III ФК (387,3 проти 725,5 нг/л, $p=0,02$ за *one-way ANOVA & LSD test*) і тенденцію до зменшення порівняно з II ФК (387,3 проти 529,1 нг/л, $p=0,08$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Отримані дані підтвердили певну асоціацію рівня NT-proBNP у плазмі з величиною ФК ХСН за NYHA, що доведено і іншими дослідниками [30].

Аналіз основних чинників ризику і характеру ураження органів-мішеней (ESC, 2019) залежно від рівня NT-proBNP у плазмі (табл. 3.3) продемонстрував, що серед різних чинників ризику певну асоціацію з рівнем біомаркера в плазмі виявило лише аліментарно-конституційне ожиріння. Так, було отримано, що в пацієнтів з ожирінням ($n=44$), порівняно з групою без нього ($n=74$), визначали суттєве зменшення середнього рівня NT-proBNP у плазмі (465,5 проти 579,1 нг/л, $p=0,04$ за *t-критерієм*). Крім того було визначено, що в групі з ВН рівнем біомаркеру переважали пацієнти з ожирінням (38,6% проти 16,2%, $p=0,02$ за критерієм χ^2), в той час як при Пр і ВВ рівнях – пацієнти без нього (55,4% проти 43,2% і 28,4% проти 18,2% відповідно, $p>0,05$ за критерієм χ^2).

З іншого боку результати аналізу демонстрували суттєве зменшення величини ІМТ від групи з ВН до групи з ВВ рівнем NT-proBNP у плазмі – 32,1, 29,9 і 28,9 кг/м² відповідно. При цьому статистична достовірність в різниці величини ІМТ зареєстрована між групою з ВН і Пр та ВН і ВВ рівнями біомаркеру ($p=0,04$ і $0,02$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Отже, результати проведеного аналізу підтверджують відомий факт зниження рівня NT-proBNP у плазмі в пацієнтів з ожирінням, що, насамперед, пов'язано з специфікою метаболізму нейрогормону [23, 26, 30].

Досить цікавим, на наш погляд, виявився факт асоціації рівня NT-proBNP у плазмі з наявністю ЕКГ-ознак ГЛШ (у разі величини індексу Соколова-Лайона > 35 мм), Так, у пацієнтів з наявністю ГЛШ на ЕКГ ($n=65$), порівняно з групою без неї ($n=53$), спостерігали суттєве збільшення середнього рівня в плазмі

Таблиця 3.3

Основні чинники ризику і характер ураження органів-мішеней (ESC, 2019) залежно від рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду в плазмі

Фактори ризику і характер ураження органів-мішеней (n=118)	Рівні NT-proBNP у плазмі			Середній рівень NT-proBNP у плазмі в нг/л
	1.ВН (≤ 220 нг/л) (n=29)	2.Пр (221-809 нг/л) (n=60)	3.ВВ (≥ 810 нг/л) (n=29)	
1	2	3	4	5
Основні фактори ризику				
ПАТ > 60 мм рт. ст., n=12	5 (41,7%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)	523,3±367,5 (106,1)
Відсутній, n=106	24 (22,6%)	56 (52,8%)	26 (24,5%)	535,3±355,3 (34,5)
P	НД	НД	НД	НД
Тютюнопаління, n=16	2 (12,5%)	9 (56,3%)	5 (31,3%)	586,3±336,2 (83,8)
Відсутнє, n=102	27 (26,5%)	51 (50,0%)	24 (23,5%)	526,0±359,8 (35,5)
P	НД	НД	НД	НД
Ожиріння, n=44	17 (38,6%)	19 (43,2%)	8 (18,2%)	465,5±330,5 (49,8)
Відсутнє, n=74	12 (16,2%)	41 (55,4%)	21 (28,4%)	579,1±366,4 (42,6)
P	0,02	НД	НД	0,04
ІМТ, кг/м ² 30,2±4,9	32,1±5,9 (1,1)	29,9±4,5 (0,6)	28,9±4,8 (0,9)	P1-2=0,04 P1-3=0,02
ЦД II типу, n=18	4 (22,2%)	9 (50,0%)	5 (27,8%)	599,4±400,1 (94,3)
Відсутній, n=100	25 (25,0%)	51 (51,0%)	24 (24,0%)	522,4±347,1 (34,7)
P	НД	НД	НД	НД

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Дисліпідемія, n=101	26 (25,7%)	54 (53,5%)	21 (20,8%)	519,4±340,1 (33,8)
Відсутня, n=17	3 (17,6%)	6 (35,3%)	8 (47,1%)	621,8±394,6 (95,6)
P	НД	НД	0,06	НД
Обтяжена серцево-судинна спадковість, n=70	17 (24,3%)	38 (54,3%)	15 (21,4%)	509,4±342,5 (40,9)
Відсутня, n=48	12 (25,0%)	22 (45,8%)	14 (29,2%)	570,3±372,9 (53,8)
P	НД	НД	НД	НД
Інструментальні ознаки ураження органів-мішеней				
ГЛШ за ЕКГ, n=65	12 (18,5%)	31 (47,7%)	22 (33,8%)	603,9±361,5 (44,6)
Відсутня, n=53	17 (32,1%)	29 (54,7%)	7 (13,2%)	475,4±344,6 (47,1)
P	НД	НД	0,03	0,03
ГЛШ за ЕхоКГ, n=113	28 (24,8%)	57 (50,4%)	28 (24,8%)	537,1±355,7 (33,5)
Відсутня, n=5	1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	468,0±370,0 (165,5)
P	НД	НД	НД	НД
АЗС (басейни СА/АНК), n=55	14 (25,5%)	29 (52,7%)	12 (21,8%)	523,1±346,4 (46,7)
Відсутні, n=63	15 (23,8%)	31 (49,2%)	17 (27,0%)	543,8±364,7 (45,9)
P	НД	НД	НД	НД
ХХН, n=52	12 (23,1%)	27 (51,9%)	13 (25,0%)	541,5±361,5 (44,5)
Відсутня, n=66	17 (25,8%)	33 (50,0%)	16 (24,2%)	524,8±349,7 (48,5)
P	НД	НД	НД	НД

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, , 63,3±13,7	67,2±12,9 (2,4)	62,9±14,2 (1,8)	60,2±13,2 (2,5)	P1-3=0,03

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду в плазмі; НД – недостовірно; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЦД II – цукровий діабет II типу; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; АЗС – атеросклеротичне захворювання судин; СА – сонна артерія; АНК – артерії нижніх кінцівок; ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;
2. Величини представлені як середня величина \pm стандарте відхилення середньої (σ) і в дужках середня помилка середньої (m);
3. Достовірність різниці середніх величин в 2-х групах розрахована за t-критерієм Стьдента, в 3-х – за one-way ANOVA & LSD test і % - за критерієм χ^2 .

(603,9 проти 475,4 нг/л, $p=0,03$ за t -критерієм) і % випадків з ВВ рівнем біомаркеру (33,% проти 13,2%, $p=0,03$ за критерієм χ^2). Отримані дані наводять на думку, що наявність ГЛШ на ЕКГ, визначеної за індексом Соколова-Лайона, слід розглядати в якості маркеру більш тяжких гемодинамічних порушень, і, відповідно, більш високого рівня NT-proBNP у плазмі, в пацієнтів з ГХ.

Крім того результати проведеного аналізу продемонстрували суттєве зменшення величини ШКФ у групі з ВВ порівняно з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі (60,2 проти 67,2 мл/хв/1,73м², $p=0,03$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Останні зміни ми також пояснювали більш тяжкими гемодинамічними, не виключено кардіоренальними порушеннями, в пацієнтів з ГХ і ХХН.

Таблиця 3.4 демонструє результати аналізу середньої величини і рівнів NT-proBNP у плазмі залежно від деяких характеристик ФП. Звертає увагу те, що при наявності окремих статистично достовірних розбіжностей (насамперед, у % розподілу на різні рівні біомаркеру) ми не спостерігали певних логічних закономірностей, які можливо було б винести на обговорення і які, на наш погляд, могли виступати в якості математичної випадковості. Тому згідно отриманих даних слід було визнати факт відсутності переконливої залежності рівня NT-proBNP у плазмі від проаналізованих характеристик ФП у обстеженій нами вибірці пацієнтів.

Резюме. Встановлено, що в пацієнтів з ГХ не залежно від наявності ФП, відсутня значима асоціація рівня NT-proBNP у плазмі з статтю. Доведено достовірне збільшення середньої величини біомаркеру в молодих пацієнтів порівняно з пацієнтами середнього і похилого віку. Така закономірність не підтверджена в групі ГХ без ФП.

Показана відсутність залежності рівня NT-proBNP у плазмі з ФП, її клінічним варіантом та такими характеристиками, як тривалість анамнезу, клас за ЕНРА та частота нападів. Проте встановлена залежність рівня біомаркера від тривалості гіпертензивного анамнезу, ФК стенокардії та ФК ХСН за NYHA.

Таблиця 3.4

Середня величина та рівні N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду в плазмі залежно від деяких характеристик фібриляції передсердь

Клінічні характеристики аритмії (n=89)	Рівні NT-proBNP у плазмі			Середній рівень NT-proBNP у плазмі в нг/л
	1.ВН (≤ 220 нг/л)	2.Пр (221-809 нг/л)	3.ВВ (≥ 810 нг/л)	
1	2	3	4	5
Тривалість аритмологічного анамнезу (n=89)				
До 5 років, n=66	18 (27,3%)	29 (43,9%)	19 (28,8%)	513,3 \pm 328,6 (40,4)
5-10 років, n=23	3 (13,0%)	16 (69,6%)	4 (17,4%)	511,4 \pm 273,7 (57,1)
P	НД	НД	НД	НД
Середня тривалість ФП, роки 3,6\pm2,3	3,4 \pm 1,8 (0,4)	3,9 \pm 2,5 (0,4)	3,1 \pm 2,6 (0,5)	НД
Частота нападів аритмії в разі пароксизмальної/персистуючої форм ФП (n=60)				
1.Щодня, n=16	4 (25,0%)	7 (43,8%)	5 (31,3%)	530,0 \pm 312,4 (78,1)
2.1-3 рази на тиждень, n=23	6 (26,1%)	10 (43,5%)	7 (30,4%)	536,5 \pm 328,9 (68,6)
3.1-2 рази на місяць, n=11	1 (9,1%)	9 (81,8%)	1 (9,1%)	493,6 \pm 218,4 (65,9)
4.1-2 рази на 2 місяці, n=10	1 (10,0%)	6 (60,0%)	3 (30,0%)	550,0 \pm 341,1 (107,9)
P	НД	p1-3=0,04 p2-3=0,03	НД	НД

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Клас за EHRA (ESC, 2019)				
I клас, n= 27	4 (14,8%)	19 (70,4%)	4 (14,8%)	543,4±274,9 (52,9)
II клас, n= 42	11 (26,2%)	15 (35,7%)	16 (38,1%)	541,0±349,1 (53,9)
III, клас, n= 17	5 (29,4%)	9 (52,9%)	3 (17,6%)	446,5±284,7 (69,1)
IV клас, n= 3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0)	420,0±88,9 (51,3)
P	НД	P1-2=0,005	P1-2=0,04	НД

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду в плазмі; Д – недостовірно; ФП – фібриляція передсердь;
2. Величини представлені як середня величина ± стандарте відхилення середньої (σ) і в дужках середня помилка середньої (m);
3. Достовірність різниці середніх величин в 2-х групах розрахована за t-критерієм Стьюдента, більше 2-х груп - за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

Підтверджений факт зниження рівня NT-proBNP у плазмі у разі аліментарно-конституційного ожиріння і збільшення ІМТ та показаний факт збільшення рівня біомаркери у разі наявності ГЛШ на ЕКГ, визначеної за індексом Соколова-Лайона, та у разі зменшення величини ШКФ, розрахованої за формулою СКD-EPI.

3.2. Варіабельність рівня стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 у плазмі в пацієнтів з ГХ залежно від наявності ФП, її клінічного варіанту та різних клінічних характеристик

Результати аналізу даного розділу представлені за логістикою попереднього розділу 3.1, як для біомаркери NT-proBNP. Отже, за методами варіаційної статистики рівень стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (**ST2**) у плазмі в загальній вибірці пацієнтів (n=118) коливався від 4,6 до 84,2 і в середньому склав $22,8 \pm 13,1$ нг/л, медіана показника становила – 19,8 і інтерквартильний розмах – 13,4 і 27,3 нг/л відповідно. Таким чином, отримані дані показували, що в половини обстежених рівень ST2 у плазмі знаходився в діапазоні між 13,4 і 27,3, в той час як у 25% пацієнтів рівень біомаркери становив $\leq 13,4$ та в інших 25% - $\geq 27,3$ нг/л відповідно. Як і в попередньому розділі нами були виділені різні групи за рівнем біомаркери (рис. 3.5), а саме, група з відносно низьким (**ВН**) - $\leq 13,4$, проміжним (**Пр**) – 13,5-27,2 і відносно високим (**ВВ**) - $\geq 27,3$ нг/л рівнем ST2 відповідно.

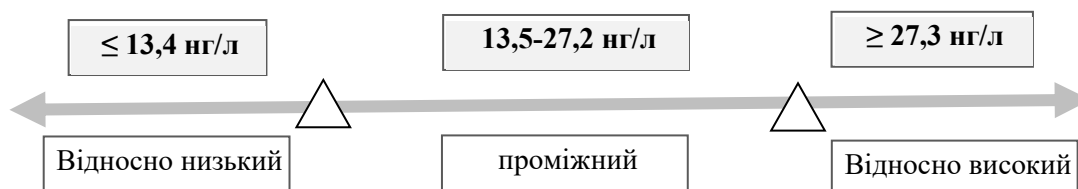
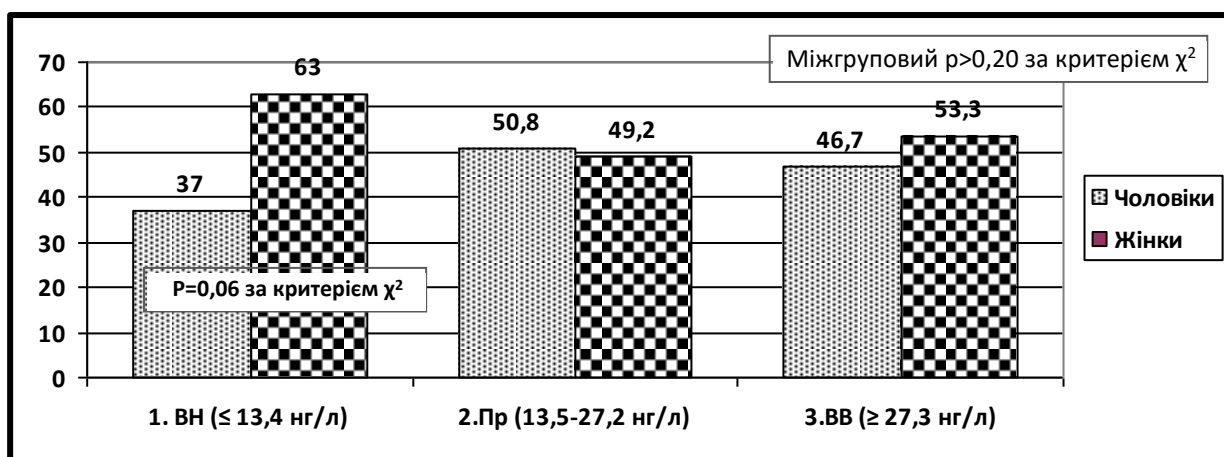


Рис 3.5. Принцип виділення різних груп за рівнем ST2 у плазмі.

Дещо не очікуваними для нас виявились результати аналізу середніх величин ST2 у плазмі в групах залежно від статі та віку пацієнтів (табл. 3.5).

Так, отримані дані свідчили про суттєве підвищення рівня ST2 у плазмі в групі пацієнтів без ФП. Це набувало статистичної достовірності як по відношенню до групи з ФП (30,0 проти 20,5 нг/л, $p=0,0005$), так і до загальної вибірки пацієнтів (30,0 проти 22,8 нг/л, $p=0,02$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Звертало увагу, що ця закономірність була статистично підтверджена лише в жінок (34,4 проти 22,1 і 18,9 нг/л, $p<0,0001$ і $0,01$ відповідно за *one-way ANOVA & LSD test*) і пацієнтів віком 60-74 роки (31,0 проти 23,2 і 20,0 нг/л, $p<0,0001$ і $0,02$ відповідно за *one-way ANOVA & LSD test*) та була відсутня в чоловіків і більш молодих вікових групах обстежених. Крім того визначалась відсутність статистичної достовірності в рівні маркеру між жінками і чоловіками та між різними віковими градаціями у всіх проаналізованих групах хворих.

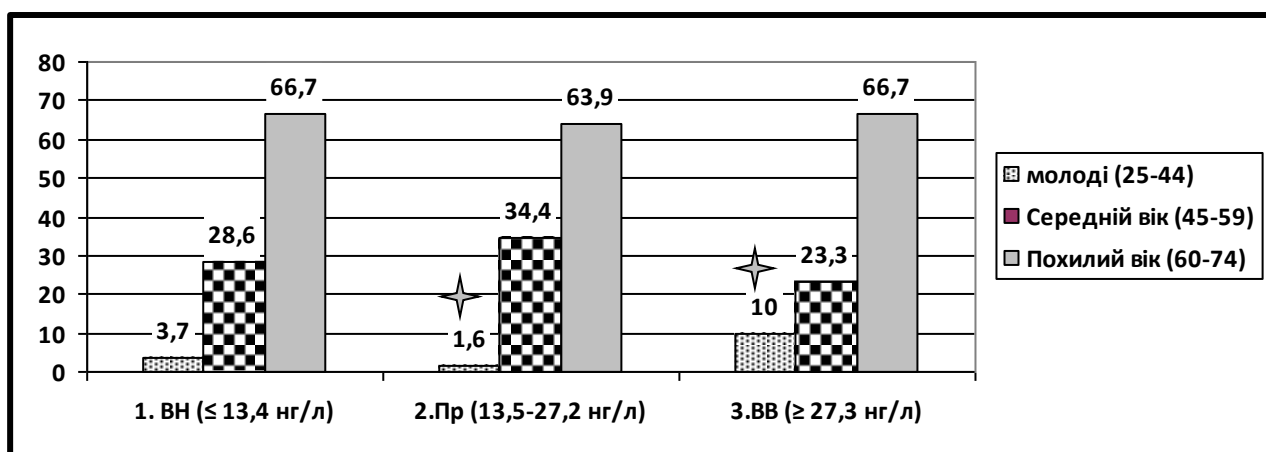
Статевий розподіл залежно від різних рівнів ST2 у плазмі (рис. 3.6) не виявив суттєвих розбіжностей при міжгруповому аналізі ($p>0,20$ за критерієм χ^2). З іншого боку нами була виявлена тенденція до достовірності в переважанні жінок над чоловіками в групі з ВН рівнем біомаркеру (63,0% проти 37,0%, $p=0,06$ за критерієм χ^2), у той час як при інших рівнях ST2 частка чоловіків і жінок була майже однаковою (50,8% і 49,2% та 46,7% і 53,3% відповідно, $p>0,40$ за критерієм χ^2).



Примітка. Тут і в наступних рисунках: ВН і ВВ – відносно низький і відносно високий рівень, Пр – проміжний рівень ST2 у плазмі.

Рис. 3.6. Статевий розподіл (у %) при різних рівнях ST2 у плазмі.

У свою чергу аналіз (рис. 3.7) розподілу вікових градацій і середнього віку при різних рівнях ST2 у плазмі свідчив про відсутність достовірної різниці середнього віку пацієнтів при різних рівнях біомаркеру (61,9, 62,5 і 60,6 років відповідно, $p > 0,30$ за *one-way ANOVA & LSD test*). З іншого боку звертав увагу практично однаковий розподіл за різними віковими градаціями при різних рівнях ST2 у плазмі. Проте нами була визначена тенденція до достовірності в % пацієнтів молодого віку при ПР і ВВ рівнях біомаркеру (10,0% проти 1,6%, $p = 0,06$ за критерієм χ^2).



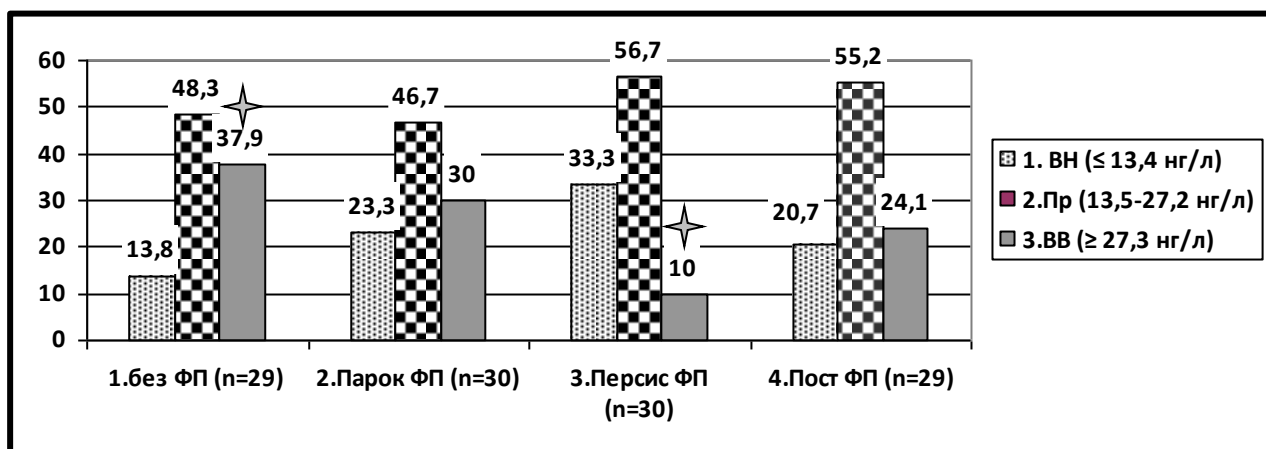
Вік	61,9±7,3 (1,4)	62,5±7,9 (1,0)	60,6±11,6 (2,1)	НД
-----	----------------	----------------	-----------------	----

Примітка. Зірочками позначена тенденція до достовірності ($p = 0,06$) в різниці % між групами з ВВ і Пр рівнем ST2 у плазмі, розрахованої за критерієм χ^2 ; міжгрупова достовірність середнього віку розрахована за *one-way ANOVA & LSD test*, $p > 0,30$.

Рис. 3.7. Розподіл вікових градацій (у %) та середнього віку при різних рівнях ST2 у плазмі.

Аналіз середньої величини ST2 і розподіл різних рівнів біомаркеру у плазмі залежно від клінічної форми ФП (рис. 3.8) показав, що ВВ рівень ST2 у плазмі ($\geq 27,3$ нг/л) частіше спостерігали в групі пацієнтів без ФП, що носило статистичну достовірність лише по відношенню до групи пацієнтів з персистуючою формою ФП (37,9% проти 10,0%, $p = 0,02$ за критерієм χ^2).

Міжгруповий розподіл за іншими рівнями ST2 у плазмі не виявляв значимих статистичних відмінностей.



ST2	30,0±18,6 (3,4)	22,4±12,3 (2,3)	17,9±6,9 (1,3)	21,1±8,8 (1,6)	<p>p1-2=0,03; p1-3=0,0008; p1-4=0,01; p2-3=0,04; p3-4=0,03</p>
-----	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------	--

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 , зірочкою позначена достовірна різниця відсотків між 1 і 3 групами, $p=0,02$; достовірність різниці між середніми величинами ST2 у плазмі розрахована за one-way ANOVA & LSD test.

Рис. 3.8. Розподіл різних рівнів (у %) і середнього значення ST2 (нг/л) у плазмі при різних клінічних варіантах фібриляції передсердь.

Натомість аналіз середніх величини ST2 у плазмі показав, що найвищий рівень біомаркеру спостерігали в пацієнтів без ФП. Останнє носило статистичну достовірність по відношенню до всіх проаналізованих груп (30,0 проти 22,4, 17,9 і 21,1 нг/л, p за one-way ANOVA & LSD test 0,03, 0,0008 і 0,01 відповідно). У пацієнтів з персистою формою ФП величина ST2 у плазмі була найменшою, що в свою чергу носило статистичну достовірність по відношенню до всіх інших проаналізованих груп (17,9 проти 30,0, 22,4 і 21,1 нг/л, p за one-way ANOVA & LSD test 0,0008, 0,04 і 0,03 відповідно).

Таблиця 3.6 демонструє середню величину та розподіл на різні рівні ST2 у плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів. Звертає увагу той факт, що принципові статистичні розбіжності були виявлені лише при аналізі наявності супутньої ХКХ та ФК ХСН за NYHA. Так, середня величина ST2 у плазмі була достовірно вищою в пацієнтів з верифікованою ХКХ (n=36) порівняно з групою без такої (n=82) (27,0 проти 21,4 нг/л, $p=0,04$ за *one-way ANOVA & LSD test*). На додаток до цього в пацієнтів з ХКХ суттєво рідше визначали випадки з ВН рівнем маркеру ($\leq 13,4$ нг/л) (8,3% проти 29,3%, $p=0,01$ за критерієм χ^2).

У свою чергу при тенденції до зростання середньої величини ST2 у плазмі залежно від величини ФК ХСН спостерігали суттєве зростання ВВ рівня маркеру саме в пацієнтів з II (29,2% проти 0, $p=0,03$ за критерієм χ^2) при тенденції до зростання з III ФК (18,2% проти 0, $p=0,14$ за критерієм χ^2). Безперечно така статистична ситуація була обумовлена не великою кількістю пацієнтів в групах (при III ФК їх було 11). Крім того середня величина ST2 у плазмі демонструвала тенденцію до асоціації зі ступенем АГ і була дещо вищою в пацієнтів з III порівняно з I і II ступенем (27,8 проти 20,2 і 22,3 нг/л, p за *one-way ANOVA & LSD test* 0,08 і 0,09 відповідно).

Аналіз основних чинників ризику і характеру ураження органів-мішеней (ESC, 2019) залежно від рівня ST2 у плазмі (табл. 3.7) продемонстрував, що серед різних чинників ризику певну асоціацію з рівнем біомаркера в плазмі виявили ПАТ > 60 мм рт.ст., ЦД II типу і атерогенна дисліпідемія. Отже, нами було виявлено, що середня величина ST2 у плазмі була суттєво вищою в разі наявності ПАТ > 60 мм рт. ст. (31,5 проти 20,0 нг/л, $p=0,04$ за *t-критерієм*) і ЦД II типу (29,3 проти 21,8 нг/л, $p=0,03$ за *t-критерієм*). Крім того в пацієнтів з ЦД II типу спостерігали суттєве зростання випадків з ВВ (44,4% проти 22,0%, $p=0,04$ за критерієм χ^2) і, відповідно, зменшення з ВН рівнем біомаркера (0% проти 27,0%, $p=0,01$ за критерієм χ^2). Крім того в пацієнтів з наявністю

Таблиця 3.5

Середні рівні стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 у плазмі в різних клінічних групах залежно від статі та віку пацієнтів

Стать/вік	Групи пацієнтів з ГХ з/та без ФП			P
	1.Всі (n=118)	2.Пацієнти з ФП (n=89)	3.Пацієнти без ФП (n=29)	
Усі	22,8±13,1 (1,2)	20,5±9,7 (1,0)	30,0±18,5 (3,4)	P1-3=0,02 P2-3=0,0005
Чоловіки	n=55 23,6±13,7 (1,8)	n=39 22,5±11,4 (1,8)	n=16 26,5±18,4 (4,6)	НД
Жінки	n=63 22,1±12,5 (1,6)	n=50 18,9±8,0 (1,1)	n=13 34,4±18,6 (5,2)	<i>P1-2=0,05</i> P1-3=0,01 P2-3<0,0001
P	НД	НД	НД	
Вікові градації за ВООЗ (2005)				
1.25-44 років	n=5 25,8±11,0 (4,9)	n=5 25,8±11,0 (4,9)	-	-
2.45-59 років	n=36 21,6±13,8 (2,3)	n=29 20,4±9,2 (1,7)	n=7 26,9±25,8 (9,8)	НД
3. 60-74 років	n=77 23,2±12,9 (1,5)	n=55 20,0±9,9 (1,3)	n=22 31,0±16,3 (3,5)	<i>P1-2=0,05</i> P1-3=0,02 P2-3<0,0001
P	НД	НД	НД	

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба; ФП – фібриляція передсердь; НД – недостовірно;
2. Величини представлені як середня величина ± стандарте відхилення середньої (σ) і в дужках - середня помилка середньої (m);
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test.

Таблиця 3.6

Середня величина та розподіл на різні рівні стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 в плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів

Клінічні характеристики (n=118)	Рівні ST2 у плазмі			Середній рівень ST2 у плазмі в нг/л
	1.ВН ($\leq 13,4$ нг/л) (n=27)	2.Пр (13,5-27,2 нг/л) (n=61)	3.ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) (n=30)	
1	2	3	4	5
Ступінь АГ (ESC, 2019)				
1.І ступінь, n=18	3 (16,7%)	12 (66,7%)	3 (16,7%)	20,2±6,7 (1,6)
2.ІІ ступінь, n=81	20 (24,7%)	38 (46,9%)	23 (28,4%)	22,3±12,3 (1,4)
3.ІІІ ступінь, n=19	4 (21,1%)	11 (57,9%)	4 (21,1%)	27,8±19,1 (4,4)
P	НД	НД	НД	<i>P1-3=0,08</i> <i>P2-3=0,09</i>
Тривалість гіпертензивного анамнезу				
1.До 10 років, n=65	16 (24,6%)	34 (52,3%)	15 (23,1%)	22,6±13,5 (1,7)
2.10-20 років, n=44	9 (20,5%)	22 (50,0%)	13 (29,5%)	23,3±13,3 (2,0)
3.> 20 років, n=9	2 (22,2%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	21,8±9,8 (3,3)
P	НД	НД	НД	НД
Середня тривалість АГ, роки	9,1±6,5 (1,3)	10,0±7,9 (1,0)	10,2±6,2 (1,1)	НД
Хронічна коронарна хвороба				
Стенокардія напруги І-ІІІ ФК, n=36	3 (8,3%)	22 (61,1%)	11 (30,6%)	27,0±13,9 (2,3)

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
Без ХКХ, n=82	24 (29,3%)	39 (47,6%)	19 (23,2%)	21,4±12,5 (1,4)
P	P=0,01	НД	НД	P=0,04
ФК стенокардії (ESC, 2019)				
1.І ФК, n=7	1 (14,3%)	5 (71,4%)	1 (14,3%)	21,1±8,2 (3,1)
2.ІІ ФК, n=21	1 (4,8%)	12 (57,1%)	8 (38,1%)	27,6±16,0 (3,5)
3.ІІІ ФК, n=8	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25,0%)	26,0±11,9 (4,2)
P	НД	НД	НД	НД
Середня тривалість ішемічного анамнезу, роки	8,0±5,3 (3,1)	7,3±4,5 (1,0)	5,8±4,4 (1,3)	НД
ФК ХСН за NYHA				
1.І ФК, n=11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	0 (0)	17,3±6,9 (2,1)
2.ІІ ФК, n=96	22 (22,9%)	46 (47,9%)	28 (29,2%)	23,3±13,4 (1,4)
3.ІІІ ФК, n=11	1 (9,1%)	8 (72,7%)	2 (18,2%)	24,2±13,9 (4,2)
P	НД	НД	P1-2=0,03	НД

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2; АГ – артеріальна гіпертензія; ФК – функціональний клас; ХСН – хронічна серцева недостатність; НД – недостовірно;

2. Величини представлені як середня величина ± стандарте відхилення середньої (σ) і в дужках середня помилка середньої (m);

3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

Таблиця 3.7

Основні чинники ризику і характер ураження органів-мішеней (ESC, 2019) залежно від рівня стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 в плазмі

Фактори ризику і ураження органів-мішеней (n=118)	Рівні ST2 у плазмі			Середній рівень ST2 у плазмі в нг/л
	1.ВН ($\leq 13,4$ нг/л) (n=27)	2.Пр (13,5-27,2 нг/л) (n=61)	3.ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) (n=30)	
1	2	3	4	5
Основні фактори ризику				
ПАТ > 60 мм рт. ст., n=12	2 (16,7%)	7 (58,3%)	3 (25,0%)	31,5±23,7 (6,8)
Відсутній, n=106	25 (23,6%)	54 (50,9%)	27 (25,5%)	20,0±11,2 (1,1)
P	НД	НД	НД	0,04
Тютюнопаління, n=16	4 (25,0%)	9 (56,3%)	3 (18,8%)	20,4±16,2 (4,1)
Відсутнє, n=102	23 (22,5%)	52 (51,0%)	27 (26,5%)	23,2±12,5 (1,2)
P	НД	НД	НД	НД
Ожиріння, n=44	8 (18,2%)	24 (54,5%)	12 (27,3%)	23,1±11,5 (1,7)
Відсутнє, n=74	19 (25,7%)	37 (50,0%)	18 (24,3%)	22,6±14,0 (1,6)
P	НД	НД	НД	НД
ІМТ, кг/м ² 30,2±4,9	29,8±4,9 (1,0)	30,4±5,5 (0,7)	30,2±3,8 (0,7)	НД
ЦД II типу, n=18	0 (0)	10 (55,6%)	8 (44,4%)	29,3±16,9 (4,0)
Відсутній, n=100	27 (27,0%)	51 (50,0%)	22 (22,0%)	21,8±12,1 (1,2)
P	0,01	НД	0,04	0,03

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
Дисліпідемія, n=101	20 (19,8%)	57 (56,4%)	24 (23,8%)	22,9±13,2 (1,3)
Відсутня, n=17	7 (41,2%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	22,1±12,4 (3,0)
P	<i>0,05</i>	0,01	НД	НД
Обтяжена серцево-судинна спадковість, n=70	19 (27,1%)	32 (45,7%)	19 (27,1%)	23,3±14,3 (1,7)
Відсутня, n=48	8 (16,7%)	29 (60,4%)	11 (22,9%)	22,1±11,2 (1,6)
P	НД	НД	НД	НД
Інструментальні ознаки ураження органів-мішеней				
ГЛШ за ЕКГ, n=65	15 (23,1%)	36 (55,4%)	14 (21,5%)	22,5±13,4 (1,7)
Відсутня, n=53	12 (22,6%)	25 (47,2%)	16 (30,2%)	23,2±12,8 (1,8)
P	НД	НД	НД	НД
ГЛШ за ЕхоКГ, n=113	27 (23,9%)	57 (50,4%)	29 (25,7%)	22,5±12,6 (1,2)
Відсутня, n=5	0 (0)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	30,4±22,6 (10,1)
P	НД	НД	НД	НД
АЗС (басейни СА/АНК), n=55	14 (25,5%)	27 (49,1%)	14 (25,5%)	22,0±12,1 (1,6)
Відсутні, n=63	13 (20,6%)	34 (54,0%)	16 (25,4%)	23,5±13,8 (1,7)
P	НД	НД	НД	НД
ХХН, n=52	15 (28,8%)	25 (48,1%)	12 (23,1%)	21,6±11,7 (1,6)
Відсутня, n=66	12 (18,2%)	36 (54,5%)	18 (27,3%)	23,8±14,1 (1,7)
P	НД	НД	НД	НД

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, , 63,3±13,7	60,2±13,1 (2,5)	62,2±14,3 (1,8)	64,0±12,5 (2,3)	НД

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 в плазмі; НД – недостовірно; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЦД II – цукровий діабет II типу; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; АЗС – атеросклеротичне захворювання судин; СА – сонна артерія; АНК – артерії нижніх кінцівок; ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;

2. Величини представлені як середня величина ± стандартне відхилення середньої (σ) і в дужках середня помилка середньої (m);

3. Достовірність різниці середніх величин в 2-х групах розрахована за t-критерієм Стъдента, в 3-х – за one-way ANOVA & LSD test і % - за критерієм χ^2 .

атерогенної дисліпідемії (*критерії дивись розд. 2.1*) було визначено збільшення Пр (56,4% проти 23,5%, $p=0,01$ за критерієм χ^2) і тенденція до достовірності в зменшенні випадків з ВН рівнем ST2 у плазмі (19,8% проти 41,2%, $p=0,05$ за критерієм χ^2).

Таблиця 3.8 демонструє результати аналізу середньої величини і рівнів ST2 у плазмі залежно від деяких характеристик ФП. Аналіз отриманих даних показує певну залежність рівня біомаркера від частоти нападів аритмії та класу за EHRA (ESC, 2019). Так, середня величина ST2 у плазмі була вищою при наявності частоти нападів 1-2 рази на місяць порівняно як з більш частими нападами (1-3 рази на тиждень) (25,6 проти 17,0 нг/л, $p=0,02$ за *one-way ANOVA & LSD test*), так і з більш рідкими нападами (1-2 рази на 2 місяці) (25,6 проти 17,5 нг/л, $p=0,06$ за *one-way ANOVA & LSD test*). Крім того при наявності частоти нападів 1-2 рази на місяць порівняно з нападами 1-3 рази на тиждень спостерігали достовірне збільшення випадків з ВВ рівнем ST2 у плазмі (45,5 проти 8,7%, $p=0,01$ за критерієм χ^2).

Більш менш логічною вигляділа ситуація стосовно залежності середньої величини ST2 у плазмі від класу за EHRA (ESC, 2019). Так величина маркера була найвищою у пацієнтів з IV класом по відношенню до всіх інших класів (32,0 проти 22,3, 19,4 і 18,1 нг/л, p за *one-way ANOVA & LSD test* 0,009, 0,002 і 0,002 відповідно). Останнє наводило на думку про певну залежність величини ST2 у плазмі від тяжкості клінічного перебігу аритмії.

Резюме. Показано, що в пацієнтів ГХ II стадії підвищення рівня ST2 асоційовано з відсутністю ФП.

У ході дослідження не виявлено залежності рівня ST2 у плазмі від статі та віку пацієнтів у всіх проаналізованих групах хворих.

Таблиця 3.8

Середня величина та рівні стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 у плазмі
залежно від характеристик фібриляцією передсердь

Клінічні характеристики аритмії (n=89)	Рівні ST2 у плазмі			Середній рівень ST2 у плазмі в нг/л
	1.ВН ($\leq 13,4$ нг/л)	2.Пр (13,5-27,2 нг/л)	3.ВВ ($\geq 27,3$ нг/л)	
1	2	3	4	5
Тривалість аритмологічного анамнезу (n=89)				
До 5 років, n=66	18 (27,3%)	35 (53,0%)	13 (19,7%)	20,3±10,3 (1,3)
5-10 років, n=23	5 (21,7%)	12 (52,2%)	6 (26,1%)	21,0±7,9 (1,6)
P	НД	НД	НД	НД
Середня тривалість ФП, роки 3,6±2,3	3,0±2,2 (0,5)	3,8±2,5 (0,4)	3,6±2,2 (0,5)	НД
Частота нападів аритмії в разі пароксизмальної/персистуючої форм ФП (n=60)				
1.Щодня, n=16	2 (12,5%)	10 (62,5%)	4 (25,0%)	22,5±8,7 (2,2)
2.1-3 рази на тиждень, n=23	8 (34,8%)	13 (56,5%)	2 (8,7%)	17,0±6,8 (1,4)
3.1-2 рази на місяць, n=11	3 (27,3%)	3 (27,3%)	5 (45,5%)	25,6±16,2 (4,9)
4.1-2 рази на 2 місяці, n=10	4 (40,0%)	5 (50,0%)	1 (10,0%)	17,5±8,0 (2,5)
P	НД	НД	P2-3=0,01	P2-3=0,02 <i>P3-4=0,06</i>

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
Клас за EHRA (ESC, 2019)				
I клас, n=27	5 (18,5%)	13 (48,1%)	9 (33,3%)	22,3±9,7 (1,9)
II клас, n=42	13 (31,0%)	22 (52,4%)	7 (16,7%)	19,4±7,8 (1,2)
III, клас, n=17	4 (23,5%)	11 (64,7%)	2 (11,8%)	18,1±6,5 (1,6)
IV клас, n=3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	32,0±18,4 (10,8)
P	НД	НД	НД	P1-4=0,009 P2-4=0,002 P3-4=0,002

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 у плазмі; НД – недостовірно; ФП – фібриляція передсердь;
2. Величини представлені як середня величина ± стандарте відхилення середньої (σ) і в дужках середня помилка середньої (m);
3. Достовірність різниці середніх величин в 2-х групах розрахована за t-критерієм Стьюдента, більше 2-х груп - за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

Отримано, що у разі наявності ФП суттєво вищий рівень біомаркеру спостерігається саме при пароксизмальній і постійній формах аритмії.

Показано, що підвищення рівня ST2 у плазмі асоціюється з наявністю супутньої ХКХ та величиною ФК ХСН за НУНА, наявністю таких чинників ризику як ПАТ > 60 мм рт. ст., ЦД II типу, атерогенної дисліпідемії та тяжкістю клінічного перебігу аритмії (клас за EHRA).

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях: [236]

РОЗДІЛ 4**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА, ЦИРКАДНА РЕГУЛЯЦІЯ ЧСС І ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЇЇ КЛІНІЧНОГО ВАРІАНТА, РІВНЯ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ****4.1 Структурно-функціональний стан міокарда за даними ЕхоКГ-дослідження, асоціації з наявністю ФП і її клінічним варіантом, рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі**

Аналіз даних ЕхоКГ-дослідження в обстеженій вибірці пацієнтів залежно від наявності ФП (табл. 4.1) показав дещо неочікувані результати. По-перше, нами не отримано доведеної цілою низкою клінічних досліджень асоціації наявності ФП з розміром і індексом ЛП. По-друге, в пацієнтів без ФП, порівняно з групою з ФП, були визначені ЕхоКГ-ознаки більш тяжкого структурного ремоделювання аорти, що характеризувалось суттєво більшою величиною її передньо-заднього розміру та індексу (32,0 проти 28,7 мм, $p < 0,0001$ та 16,9 проти 14,8 мм/м², $p < 0,0001$ відповідно).

Натомість, що принципово відрізняло групу з ФП від групи без аритмії, то це більш тяжке структурне ремоделювання правих відділів серця, що визначалось суттєвим збільшенням величини розміру і індексу ПП (31,5 проти 28,1 мм, $p < 0,0001$ та 16,2 проти 14,8 мм/м², $p = 0,004$ відповідно) і тиску в ЛА (30,6 проти 25,3 мм рт. ст., $p = 0,02$) та зменшенням співвідношення ЛП до ПП (1,34 проти 1,49, $p = 0,0003$) і КДР до ПШ (1,76 проти 1,85, $p = 0,04$). Як видно, зменшення наведених співвідношень відбувалось саме за рахунок збільшення величин розміру ПП і ПШ.

**Характер структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів з ГХ
залежно від наявності фібриляції передсердь**

ЕхоКГ- показники	Пацієнти без ФП (n=29)	Пацієнти з ФП (n=89)	P
КДР, мм	51,6±4,7 (0,87)	50,5±4,4 (0,47)	0,28
КСР, мм	36,4±5,6 (1,04)	36,1±5,8 (0,62)	0,82
ЛП, мм	41,8±4,5 (0,84)	41,7±3,4 (0,36)	0,91
іЛП, мм/м ²	22,1±2,8 (0,52)	21,5±2,4 (0,26)	0,26
ДА, мм	32,0±3,4 (0,63)	28,7±3,3 (0,35)	<0,0001
іДА, мм/м ²	16,9±1,9 (0,36)	14,8±2,3 (0,25)	<0,0001
ПП, мм	28,1±2,1 (0,40)	31,5±4,2 (0,45)	<0,0001
іПП, мм/м ²	14,8±1,4 (0,26)	16,2±2,3 (0,24)	0,004
ЛП/ПП	1,49±0,18 (0,03)	1,34±0,18 (0,01)	0,0003
ПШ, мм	27,8±2,6 (0,48)	29,1±4,7 (0,49)	0,16
КДР/ПШ	1,85±0,18 (0,03)	1,76±0,24 (0,02)	0,04
ФВ глоб, %	56,4±6,0 (1,1)	55,7±8,8 (0,93)	0,69
Т ЛА, мм рт. ст.	25,3±9,8 (1,8)	30,6±11,6 (1,2)	0,02
ТЗСЛШД, мм	11,7±1,4 (0,27)	11,6±1,9 (0,21)	0,87
ТМШПД, мм	11,7±1,4 (0,26)	11,6±1,9 (0,20)	0,87
ВТМ	0,45±0,05 (0,01)	0,46±0,09 (0,01)	0,62
іММЛШ, г/м ²	131,4±37,8 (7,0)	122,1±35,0 (3,7)	0,22
Характер структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за Ganau			
КГ, абс. к-ть (%)	16 (55,2%)	49 (55,1%)	0,99
ЕГ, абс. к-ть (%)	4 (13,8%)	13 (14,6%)	0,91
НГ, абс. к-ть (%)	3 (10,3%)	8 (9,0%)	0,82

Примітки:

- Тут і в наступних таблицях: результати представлені як середня

величина показника \pm стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої);

2. КГ – концентрична гіпертрофія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія і НГ – нормальна геометрія;

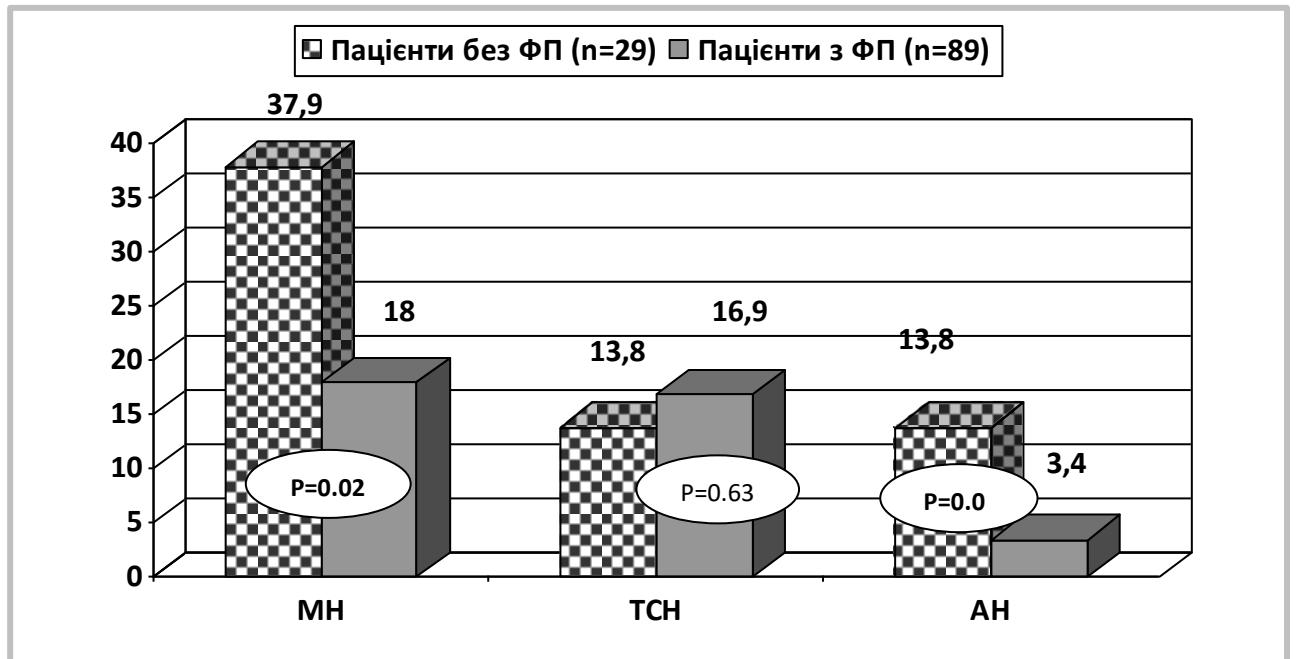
3. Достовірність різниці абсолютних величин розрахована за t-критерієм Стюдента, % - за критерієм χ^2

Звертало увагу, що розподіл за основними геометричними моделями ЛШ за Гапау в групах без та з ФП був практично однаковим і не носив статистичної достовірності (р коливалось від 0,83 до 0,99 за критерієм χ^2). Так, практично в половини пацієнтів (55,2% і 55,1% відповідно) була зареєстрована концентрична (КГ) і лише у 13,8-14,6% - ексцентрична гіпертрофія (ЕГ). Згідно даних проведеного аналізу, у 10,3% і 9,0% обстежених з ГХ II стадії за даними ЕхоКГ реєструвалась нормальна геометрія ЛШ. Слід сказати, що критеріями II стадії ГХ у цих пацієнтів слугували верифіковані інструментально (дані ультразвукового дослідження) атеросклеротичні бляшки в басейні сонних і периферичних артерій.

У таблиці не винесений окремо % пацієнтів з перехідною моделлю – концентричним ремоделюванням ЛШ, однак за розрахунком її частка склала – 20,7% і 21,3% відповідно.

Ураховуючи часте виявлення за даними ЕхоКГ-дослідження різних клапанних дисфункцій (особливо регургітацій) у пацієнтів з ГХ нами була проаналізована частота випадків з помірною мітральною, трикуспідальною і аортальною недостатністю в виділених групах хворих (рис. 4.1). Знову ж таки були отримані дещо не очікувані дані. Так, у групі пацієнтів без ФП, порівняно з групою з ФП, значно частіше визначали випадки з помірною мітральною і аортальною недостатністю (37,9% проти 18,0%, $p=0,02$ та 13,8% проти 3,4%, $p=0,03$ відповідно). При цьому помірна трикуспідальна недостатність була визначена в практично однаковому % випадків (13,8% і 16,9% відповідно, $p=0,63$).

Слід звернути увагу на той факт, що в жодному випадку нами не виявлені помірні стенози клапанів, а легкий кальциноз і стеноз АК діагностований лише в 5 пацієнтів - тому ці порушення не піддавались нами окремому аналізу.



Примітка. ФП – фібриляція передсердь; МН – мітральна, ТСН – трикуспідальна і АН – аортальна недостатність відповідно. Статистична достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Рис. 4.1. Частота випадків помірної мітральної, трикуспідальної і аортальної недостатності залежно від наявності фібриляції передсердь.

Досить цікавими з практичної точки зору виявились результати аналізу даних ЕхоКГ залежно від клінічної форми аритмії (табл. 4.2). Так, спостерігалось, що в пацієнтів без ФП у анамнезі визначали суттєве збільшення величини ДА (32,0 проти 28,2, 29,2 і 28,5 мм, $p < 0,0001$, 0,003 і 0,0002 відповідно), іДА (16,9 проти 14,6, 15,2 і 14,6 мм/м², $p = 0,0002$, 0,006 і 0,0002 відповідно), співвідношення ЛП/ПП (1,49 проти 1,38, 1,31 і 1,33 мм/м², $p = 0,03$, 0,0003 і 0,002 відповідно) та зменшення величини ПП (28,1 проти 30,4, 31,8 і 32,3 мм, $p = 0,02$, 0,0004 і $< 0,0001$ відповідно) і іПП (достовірність доведена лише порівняно з персистуючою і постійною формами – 14,8 проти 16,4 і 16,6

мм/м², p=0,005 і 0,003 відповідно). Крім того в пацієнтів без ФП реєстрували суттєве збільшення величини співвідношення КДР/ПШ (1,85 проти 1,73, p=0,04) і іММЛШ (131,4 проти 112,8 г/м², p=0,04) порівняно лише з пацієнтами з пароксизмальною формою ФП.

У свою чергу було отримано, що в пацієнтів з постійною формою ФП спостерігали достовірне зменшення величини ФВ глоб (51,2 проти 56,4, 57,1 і 58,7%, p=0,01, 0,005 і 0,0004 відповідно) порівняно з всіма проаналізованими групами і збільшення величини КСР (38,5 проти 35,5 і 34,5 мм, p=0,04, і 0,007 відповідно) порівняно з пацієнтами з пароксизмальною і персистуючою формами аритмії, величини ТЗСЛШд (12,2 проти 11,1 мм, p=0,04), іММЛШ (133,9 проти 112,8 г/м², p=0,02), частоти випадків з КГ (69,0 проти 43,3%, p=0,04) і зменшення, відповідно, випадків з ЕГ ЛШ (6,9 проти 26,7%, p=0,04) порівняно з пацієнтами з пароксизмальною формою ФП.

Аналіз клапанних дисфункцій відображений на рис. 4.2 показав, що помірні МН і АН суттєво частіше реєструвались у пацієнтів без ФП (37,9% проти 10,0 і 16,7%, p=0,02 і 0,06 та 13,8% проти 0 і 0, p=0,03 і 0,03 відповідно) порівняно з групами з пароксизмальною і персистуючою формами ФП. У той же час помірні ТСН були частіше зареєстровані в пацієнтів з постійною формою ФП порівняно з пароксизмальною і персистуючою формами ФП (31,0 проти 10,0 і 10,0%, p=0,03 і 0,03 відповідно).

У таблиці 4.3 наведені результати аналізу змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня NT-proBNP у плазмі. Отримані дані свідчили, що ВВ (≥ 810 нг/л) рівень нейrogормону асоціювався з суттєвим збільшенням величини ЛП (42,9 проти 40,8 і 41,1 мм/м², p=0,03 і 0,04 відповідно), іЛП (22,4 проти 21,1 і 21,3 мм/м², p=0,04 і 0,04 відповідно), ПП (32,2 проти 28,7 і 30,4 мм/м², p=0,004 і 0,04 відповідно) і іПП (16,7 проти 15,2 і 15,8 мм/м², p=0,006 і 0,04 відповідно) і частоти випадків КГ ЛШ (65,5% проти 24,1 і 50,0%, p=0,02 і 0,002 відповідно) порівняно з ВН і Пр рівнями NT-proBNP у плазмі. Збільшення величини Т ЛА

Таблиця 4.2

**Характер структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів ГХ залежно
від клінічної форми фібриляції передсердь**

ЕхоКГ- показники	1.Без ФП (n=29)	2.Пароксизмальна ФП (n=30)	3.Персистуюча ФП (n=30)	4.Постійна ФП (n=29)	Р
1	2	3	4	5	6
КДР, мм	51,6±4,7 (0,87)	50,4±4,2 (0,77)	49,5±3,7 (0,68)	51,6±5,2 (0,97)	НД
КСР, мм	36,4±5,6 (1,04)	35,5±4,7 (0,86)	34,5±5,7 (1,0)	38,5±6,4 (1,1)	P2-4=0,04 P3-4=0,007
ЛП, мм	41,8±4,5 (0,84)	41,6±4,2 (0,77)	41,2±2,3 (0,43)	42,3±3,4 (0,63)	НД
іЛП, мм/м ²	22,1±2,8 (0,52)	21,4±3,0 (0,55)	21,4±2,0 (0,37)	21,7±2,3 (0,42)	НД
ДА, мм	32,0±3,4 (0,63)	28,2±2,8 (0,52)	29,3±4,2 (0,77)	28,5±2,8 (0,52)	P1-2<0,0001 P1-3=0,003 P1-4=0,0002
іДА, мм/м ²	16,9±1,9 (0,36)	14,6±2,4 (0,44)	15,2±2,8 (0,52)	14,6±1,6 (0,31)	P1-2=0,0002 P1-3=0,006 P1-4=0,0002
ПП, мм	28,1±2,1 (0,40)	30,4±4,1 (0,75)	31,8±3,5 (0,65)	32,3±4,9 (0,92)	P1-2=0,02 P1-3=0,0004 P1-4<0,0001
іПП, мм/м ²	14,8±1,4 (0,26)	15,6±2,0 (0,38)	16,4±1,9 (0,35)	16,6±2,7 (0,51)	P1-3=0,005 P1-4=0,003

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
ЛП/ПП	1,49±0,18 (0,03)	1,38±0,19 (0,03)	1,31±0,15 (0,02)	1,33±0,21 (0,03)	P1-2=0,03 P1-3=0,0003 P1-4=0,002
ПШ, мм	27,8±2,6 (0,48)	29,8±6,0 (1,1)	28,4±4,3 (0,80)	29,1±3,2 (0,60)	НД
КДР/ПШ	1,85±0,18 (0,03)	1,73±0,28 (0,05)	1,77±0,26 (0,04)	1,78±0,17 (0,03)	P1-2=0,04
ФВ глоб, %	56,4±6,0 (1,1)	57,1±8,2 (1,5)	58,7±7,6 (1,3)	51,2±9,0 (1,6)	P1-4=0,01 P2-4=0,005 P3-4=0,0004
Т ЛА, мм рт. ст.	25,3±9,8 (1,8)	30,8±12,8 (2,3)	27,6±11,4 (2,0)	30,4±10,5 (1,9)	НД
ТЗСЛШД, мм	11,7±1,4 (0,27)	11,1±1,4 (0,27)	11,7±1,7 (0,31)	12,2±2,5 (0,47)	P2-4=0,02
ТМШПД, мм	11,7±1,4 (0,26)	11,2±1,4 (0,27)	11,8±1,9 (0,35)	12,0±2,3 (0,43)	НД
ВТМ	0,45±0,05 (0,01)	0,44±0,08 (0,01)	0,47±0,07 (0,01)	0,47±0,12 (0,02)	НД
іММЛШ, г/м ²	131,4±37,8 (7,0)	112,8±21,3 (3,9)	120,1±32,3 (5,9)	133,9±45,3 (8,4)	P1-2=0,04 P2-4=0,02
Характер структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за Ganau					
КГ, абс. к-ть (%)	16 (55,2%)	13 (43,3%)	16 (53,3%)	20 (69,0%)	P2-4=0,04
ЕГ, абс. к-ть (%)	4 (13,8%)	8 (26,7%)	3 (10,0%)	2 (6,9%)	P2-4=0,04
НГ, абс. к-ть (%)	3 (10,3%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1 (3,4%)	НД

Примітки:

1. Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої) і як частота ознаки у вибірці (у %);
2. КГ – концентрична гіпертрофія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія і НГ – нормальна геометрія відповідно;
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2

Таблиця 4.3

Характер структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів ГХ залежно від рівня NT-proBNP у плазмі

ЕхоКГ- показники	1.ВН (≤ 220 нг/л) (n=29)	2.Пр (221-809 нг/л) (n=60)	3.ВВ (≥ 810 нг/л) (n=29)	Р
1	2	3	4	5
КДР, мм	52,3 \pm 4,7 (0,88)	50,2 \pm 4,4 (0,57)	50,2 \pm 4,4 (0,81)	P1-2=0,04
КСР, мм	37,5 \pm 6,5 (1,2)	36,9 \pm 5,7 (0,74)	35,5 \pm 4,8 (0,90)	НД
ЛП, мм	40,8 \pm 3,3 (0,61)	41,1 \pm 3,3 (0,42)	42,9 \pm 4,1 (0,77)	P1-3=0,03 P2-3=0,04
іЛП, мм/м ²	21,1 \pm 2,7 (0,50)	21,3 \pm 2,1 (0,28)	22,4 \pm 3,0 (0,57)	p1-3=0,04 P2-3=0,04
ДА, мм	29,1 \pm 3,8 (0,71)	29,9 \pm 3,5 (0,46)	29,1 \pm 3,7 (0,69)	НД
іДА, мм/м ²	15,2 \pm 2,5 (0,47)	15,5 \pm 2,4 (0,31)	15,0 \pm 2,4 (0,45)	НД
ПП, мм	28,7 \pm 4,0 (0,74)	30,4 \pm 3,6 (0,43)	32,2 \pm 5,2 (0,98)	P1-2=0,03 P1-3=0,004 P2-3=0,04
іПП, мм/м ²	15,2 \pm 1,9 (0,37)	15,8 \pm 2,1 (0,27)	16,7 \pm 2,4 (0,44)	P1-3=0,006 P2-3=0,04
ЛП/ПП	1,36 \pm 0,23 (0,04)	1,36 \pm 0,18 (0,02)	1,42 \pm 0,18 (0,03)	НД
ПШ, мм	29,2 \pm 4,1 (0,77)	28,7 \pm 4,6 (0,59)	28,5 \pm 3,8 (0,72)	НД
КДР/ПШ	1,81 \pm 0,23 (0,04)	1,77 \pm 0,24 (0,03)	1,77 \pm 0,21 (0,04)	НД
ФВ глоб, %	55,0 \pm 7,1 (1,3)	55,7 \pm 9,1 (1,1)	57,3 \pm 7,4 (1,3)	НД
Т ЛА, мм рт. ст.	26,3 \pm 12,0 (2,2)	28,9 \pm 10,8 (1,3)	31,5 \pm 11,6 (2,1)	p1-3=0,04

Продовження таблиці 4.3

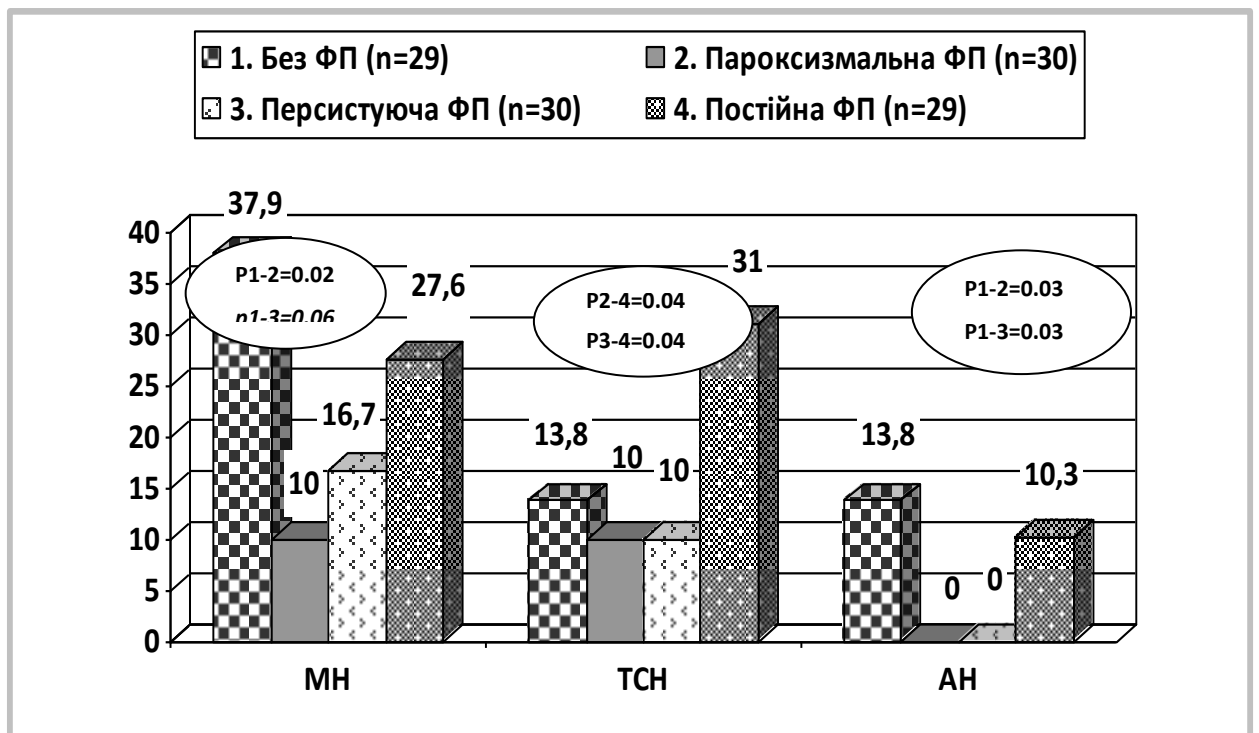
1	2	3	4	5
ТЗСЛШД, мм	11,7±2,0 (0,38)	11,6±1,3 (0,17)	11,6±2,5 (0,47)	НД
ТМШПД, мм	11,5±1,6 (0,30)	11,7±1,4 (0,19)	11,8±2,5 (0,47)	НД
ВТМ	0,44±0,07 (0,01)	0,46±0,07 (0,009)	0,47±0,12 (0,02)	НД
іММЛШ, г/м ²	132,8±45,8 (8,5)	121,2±26,2 (3,3)	122,8±41,3 (7,6)	НД
Характер структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за Ganau				
КГ, абс. к-ть (%)	7 (24,1%)	30 (50,0%)	19 (65,5%)	P1-2=0,02 P1-3=0,002
ЕГ, абс. к-ть (%)	5 (17,2%)	10 (16,7%)	3 (10,3%)	НД
НГ, абс. к-ть (%)	2 (6,9%)	3 (5,0%)	3 (10,3%)	НД

Примітки:

1. Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої) і як частота ознаки у вибірці (у %);
2. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейrogормона; КГ – концентрична гіпертрофія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія і НГ – нормальна геометрія відповідно;
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

(31,5 проти 26,3 мм рт. ст., $p=0,04$) в пацієнтів з ВВ рівнем носило статистичну достовірність лише по відношенню до групи з ВН рівнем нейрого르몬у.

Крім того в пацієнтів з Пр рівнем спостерігали суттєве збільшення величини ПП (30,4 проти 28,7 мм/м², $p=0,03$) і зменшення величини КДР ЛШ (50,2 проти 52,3 мм, $p=0,04$) порівняно з групою з ВН рівнем NT-proBNP у плазмі.



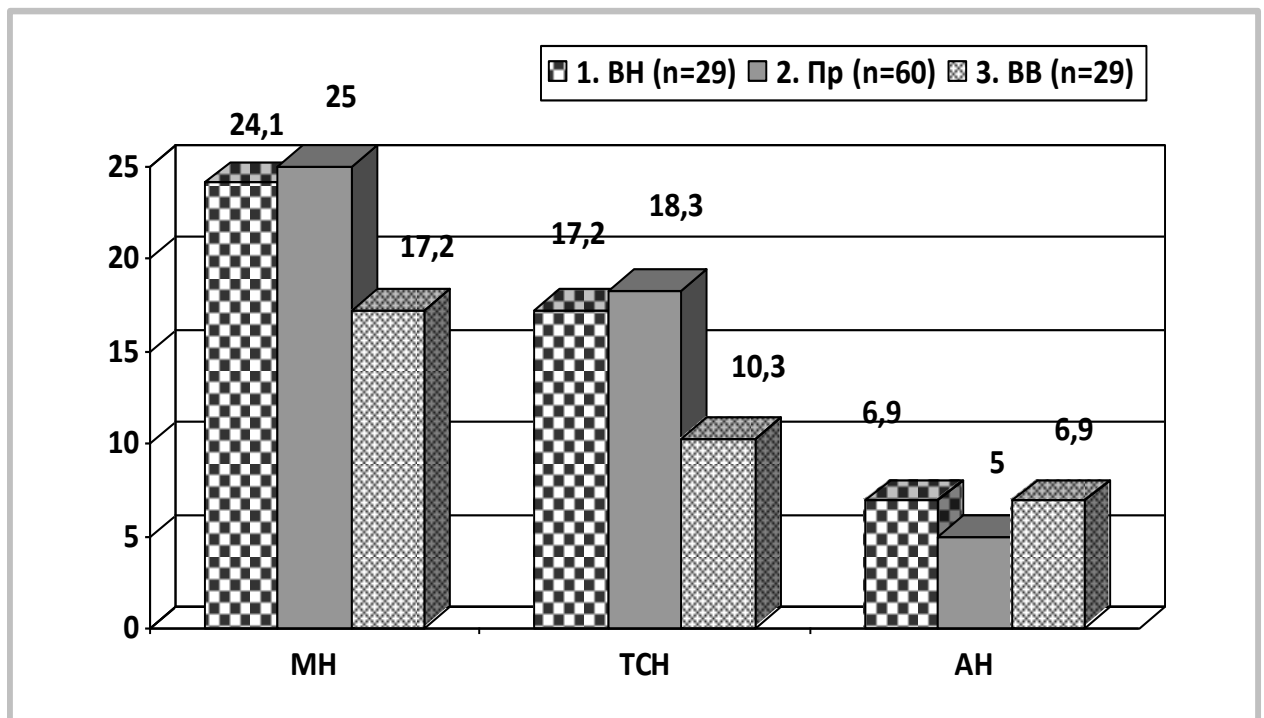
Примітка. ФП – фібриляція передсердь; МН – мітральна, ТСН – трикуспідальна і АН – аортальна недостатність відповідно. Статистична достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Рис. 4.2. Частота помірної мітральної, трикуспідальної і аортальної недостатності залежно від клінічної форми фібриляції передсердь.

У свою чергу аналіз частоти випадків різних клапанних дисфункцій не виявив суттєвих розбіжностей в групах пацієнтів з різним рівнем NT-proBNP у плазмі. Звертало увагу, що в 25,0-17,2% пацієнтів виявляли помірну МН, у 18,3-10,3% - ТСН і лише в 5,0-6,9% - помірну аортальну недостатність.

Абсолютно не очікуваним для нас виявились результати аналізу змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі (табл. 4.4), які продемонстрували повну відсутність будь-яких достовірних змін між виділеними групами.

Аналогічно аналіз частоти випадків різних клапанних дисфункцій (рис. 4.4) залежно від рівня ST2 у плазмі свідчив про відсутність логічних змін. Так, було отримано збільшення випадків помірної МН у хворих з Пр порівняно з групами з ВН і ВВ рівнем ST2 (36,1 проти 7,4 і 10,0%, $p=0,005$ і $0,009$ відповідно), що можливо було пояснити лише більшою кількістю пацієнтів у групі з Пр рівнем нейрогормону.



Примітка. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормона; МН – мітральна, ТСН – трикуспідальна і АН – аортальна недостатність відповідно. Статистична достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Рис. 4.3. Частота випадків помірної мітральної, трикуспідальної і аортальної недостатності залежно від рівня NT-proBNP у плазмі.

Характер структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів ГХ залежно від рівня ST2 у плазмі

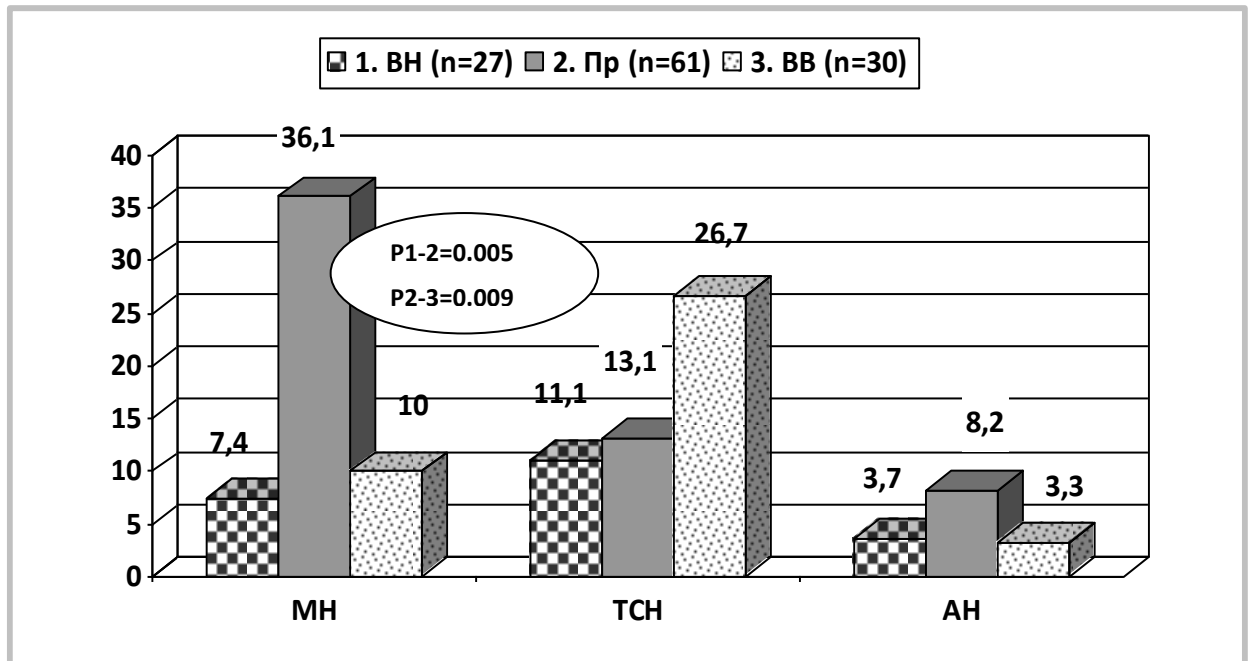
ЕхоКГ- показники	1.ВН ($\leq 13,4$ нг/л) (n=27)	2.Пр (13,5-27,2 нг/л) (n=61)	3.ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) (n=30)	Р
1	2	3	4	5
КДР, мм	50,1 \pm 4,3 (0,84)	50,9 \pm 4,5 (0,58)	50,9 \pm 4,7 (0,87)	НД
КСР, мм	35,0 \pm 5,0 (0,97)	36,8 \pm 6,3 (0,81)	36,0 \pm 5,0 (0,91)	НД
ЛП, мм	41,5 \pm 3,4 (0,66)	41,6 \pm 3,3 (0,43)	42,1 \pm 4,6 (0,84)	НД
іЛП, мм/м ²	21,7 \pm 2,9 (0,57)	21,5 \pm 2,1 (0,28)	21,7 \pm 2,9 (0,54)	НД
ДА, мм	28,6 \pm 3,7 (0,72)	29,7 \pm 3,6 (0,46)	29,8 \pm 3,6 (0,66)	НД
іДА, мм/м ²	15,0 \pm 2,6 (0,50)	15,4 \pm 2,4 (0,31)	15,4 \pm 2,3 (0,42)	НД
ПП, мм	30,7 \pm 4,2 (0,82)	30,9 \pm 4,3 (0,55)	30,2 \pm 3,6 (0,67)	НД
іПП, мм/м ²	16,0 \pm 2,5 (0,49)	15,9 \pm 2,1 (0,27)	15,5 \pm 1,9 (0,35)	НД
ЛП/ПП	1,37 \pm 0,19 (0,03)	1,36 \pm 0,19 (0,02)	1,41 \pm 0,21 (0,03)	НД
ПШ, мм	28,2 \pm 3,7 (0,71)	29,0 \pm 4,9 (0,63)	28,8 \pm 3,4 (0,62)	НД
КДР/ПШ	1,79 \pm 0,24 (0,04)	1,78 \pm 0,23 (0,03)	1,78 \pm 0,22 (0,04)	НД
ФВ глоб, %	58,1 \pm 6,2 (1,1)	55,5 \pm 8,9 (1,1)	54,9 \pm 8,3 (1,5)	НД
Т ЛА, мм рт. ст.	27,4 \pm 11,3 (2,1)	29,5 \pm 11,8 (1,5)	27,5 \pm 10,2 (1,8)	НД

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
ТЗСЛШд, мм	11,9±2,8 (0,54)	11,4±1,4 (0,18)	12,0±1,4 (0,26)	НД
ТМШПд, мм	11,9±2,7 (0,53)	11,4±1,4 (0,18)	12,1±1,2 (0,23)	НД
ВТМ	0,48±0,13 (0,02)	0,45±0,06 (0,008)	0,47±0,07 (0,01)	НД
іММЛШ, г/м ²	127,5±48,3 (9,3)	120,3±28,9 (3,7)	129,9±35,4 (6,4)	НД
Характер структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за Ganau				
КГ, абс. к-ть (%)	17 (63,0%)	29 (47,5%)	19 (63,3%)	НД
ЕГ, абс. к-ть (%)	3 (11,1%)	11 (18,0%)	3 (10,0%)	НД
НГ, абс. к-ть (%)	4 (14,8%)	5 (8,2%)	2 (6,7%)	НД

Примітки:

1. Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої) і як частота ознаки у вибірці (у %)
2. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрого르몬у; КГ – концентрична гіпертрофія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія і НГ – нормальна геометрія відповідно;
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .



Примітка. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормона; МН – мітральна, ТСН – трикуспідальна і АН – аортальна недостатність відповідно. Статистична достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Рис. 4.4. Частота випадків помірної мітральної, трикуспідальної і аортальної недостатності залежно від рівня ST2 у плазмі.

Резюме. У пацієнтів з ГХ II стадії показана відсутність асоціації ФП з розміром і індексом ЛП, розмірами порожнини ЛШ і клапанними дисфункціями, а саме помірною мітральною і аортальною недостатністю. У свою чергу доведена асоціація аритмії з більш тяжким структурним ремоделюванням правих відділів серця, що характеризувалось суттєвим збільшенням величини розміру і індексу ПП і тиску в ЛА та зменшенням співвідношень ЛП/ПП і КДР/ПШ.

З'ясовано, що постійна, на відміну від пароксизмальної і персистуючої форм ФП, асоціюється зі зменшенням скоротливої здатності міокарда (зменшення величини ФВ глоб і збільшення КСР) і зростанням частоти випадків з помірною ТСН, а порівняно з пароксизмальною ФП, додатково - з більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ (збільшення величини

ТЗСЛШД, іММЛШ та частоти випадків КГ та зменшенням, відповідно, ЕГ ЛШ).

Показано, що ВВ (≥ 810 нг/л) рівень NT-proBNP асоціюється з суттєвим збільшенням величини обох передсердь та їх індексів (ЛП, іЛП, ПП, іПП), Т ЛА, частоти випадків КГ і зменшенням величини КДР ЛШ.

Продемонстрована відсутність будь-яких достовірних змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі.

4.2. Циркадна регуляція ЧСС, характер порушень серцевого ритму та провідності, асоціації з клінічним варіантом ФП, рівнем NT-proBNP і ST2 в плазмі

У зв'язку з тим, що група пацієнтів з ФП є доволі різноплановою за фоновим ритмом, структурою ЧСС і характером порушень серцевого ритму ми порахували за недоцільне проводити аналіз залежно від наявності ФП, без урахування її форми, як це представлено в попередньому розділі 4.1. Тому аналіз даних ХМ ЕКГ, який представлений у розділі 4.2, був проведений залежно від клінічного варіанту ФП (табл. 4.5) та рівнів нейрогормонів (табл. 4.6-4.7).

Слід сказати, що ХМ ЕКГ проведено всім пацієнтам на 2-3-й день госпіталізації - до підбору ефективного антиаритмічного лікування. Пацієнтам з пароксизмальною і персистою формами ФП дослідження проводилось лише на тлі синусового ритму, після його конверсії.

Так, аналіз добової регуляції ЧСС показав цілком очікувані результати, а саме суттєво вищий рівень середньо-нічної ЧСС у пацієнтів з постійною ФП порівняно з групою без ФП і персистою формою аритмії (58 проти 54 і 53, $p=0,05$ і $0,007$ за one-way ANOVA & LSD test відповідно), а також середньо-добової ЧСС, порівняно лише з пацієнтами з персистою ФП (89 проти 83, $p=0,05$) при відсутності значимих розбіжностей у величині Ці в проаналізованих групах. Останнє свідчило за збереження балансу в рівнях

Таблиця 4.5

Циркадна регуляція ЧСС та характер порушень серцевого ритму в пацієнтів ГХ залежно від клінічної форми фібриляції передсердь

Показники ХМ ЕКГ	1.Без ФП (n=29)	2.Пароксизмальна ФП (n=30)	3.Персистуюча ФП (n=30)	4.Постійна ФП (n=29)	P
1	2	3	4	5	6
ЧСС ден, за 1 хв	115±13,1 (2,4)	115±28,2 (5,1)	114±22,3 (4,0)	121±23,3 (4,3)	НД
ЧСС ніч, за 1 хв	54±4,4 (0,8)	55±8,0 (1,4)	53±7,1 (1,3)	58±8,3 (1,5)	P1-4=0,05 P3-4=0,007
ЧСС доб, за 1 хв	84±7,5 (1,4)	85±14,7 (2,7)	83±12,0 (2,1)	89±11,9 (2,2)	P3-4=0,05
Ці, ум. од.	2,11±0,24 (0,04)	2,12±0,60 (0,11)	2,17±0,48 (0,08)	2,11±0,51 (0,09)	НД
Кількість випадків СЕ > 100 за добу (%)	10 (34,5%)	14 (46,7%)	18 (60,0%)	-	P1-3=0,04
Середня кількість СЕ за добу	834±2242,6 (579,0)	1914±2240,7 (459,8)	1550±2126,1 (453,2)	-	P1-2=0,01
Середня кількість СЕ за 1 годину	34±83,4 (21,5)	79±75,8 (18,9)	64±88,5 (18,8)	-	P1-2=0,01
Кількість пацієнтів з епізодами ФП (%)	-	21 (70,0%)	26 (86,7%)	-	НД
Середня кількість епізодів ФП за добу	-	3,8±2,8 (0,61)	3,6±3,9 (0,78)	-	НД
Загальна тривалість епізодів ФП за добу, хв	-	61,0±103,3 (22,5)	27,1±34,3 (6,7)	-	НД

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6
Кількість випадків ШЕ > 100 за добу (%)	10 (34,5%)	16 (53,3%)	19 (63,3%)	16 (51,7%)	P1-3=0,03
Середня кількість ШЕ за добу	1352±2127,7 (531,9)	2429±5789,7 (1234,3)	4995±11352,5 (2371,3)	2574±4819,0 (1051,6)	НД
Середня кількість ШЕ за 1 годину	56±88,6 (22,1)	101±241,2 (51,4)	208±473,0 (96,5)	107,2±200,7 (43,8)	НД
Кількість випадків парних і групових ШЕ (%)	3 (10,3%)	9 (30,0%)	20 (66,7%)	13 (44,8%)	P1-2=0,05 P1-3<0,0001 p1-4=0,003 p2-3=0,005
Середня кількість парних і групових ШЕ за добу	27±15,3 (8,8)	91±99,4 (33,1)	66±94,6 (21,1)	177±547,8 (151,9)	НД
Кількість пацієнтів з епізодами ББІМ	11 (37,9%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	11 (37,9%)	НД
Середня кількість епізодів ББІМ за добу	2,6±1,4 (0,4)	3,4±2,0 (0,78)	2,6±1,1 (0,41)	3,3±1,8 (0,56)	НД
Загальна тривалість епізодів ББІМ за добу, хв	23,6±10,3 (3,1)	20,8±7,7 (2,9)	20,6±9,8 (3,4)	21,0±10,5 (3,1)	НД

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ЦІ – циркадний індекс, СЕ і ШЕ – суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистолія, ФП – фібриляція передсердь, ББІМ – безбольова ішемія міокарда, НД – недостовірно;
2. Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої) і як частота ознаки у вибірці (у %);
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

Таблиця 4.6

Циркадна регуляція ЧСС та характер порушень серцевого ритму в пацієнтів ГХ залежно від рівня NT-proBNP у плазмі

Показники ХМ ЕКГ	1.ВН (≤ 220 нг/л) (n=29)	2.Пр (221-809 нг/л) (n=60)	3.ВВ (≥ 810 нг/л) (n=29)	Р
1	2	3	4	5
ЧСС ден, за 1 хв	108 \pm 21,9 (4,0)	117 \pm 21,5 (2,7)	122 \pm 22,8 (4,2)	<i>P</i> 1-2=0,06 P1-3=0,02
ЧСС ніч, за 1 хв	56 \pm 7,2 (1,3)	55 \pm 7,4 (0,96)	55 \pm 7,2 (1,3)	НД
ЧСС доб, за 1 хв	82 \pm 11,0 (2,0)	86 \pm 12,0 (1,5)	88 \pm 12,1 (2,2)	P1-3=0,04
Ці, ум. од.	1,95 \pm 0,46 (0,08)	2,16 \pm 0,43 (0,05)	2,25 \pm 0,51 (0,09)	P1-2=0,05 P1-3=0,02
Кількість випадків СЕ > 100 за добу (%)	9 (31,0%)	24 (40,0%)	9 (31,0%)	НД
Середня кількість СЕ за добу	1710 \pm 2532,2 (730,9)	979 \pm 1143,7 (212,2)	2398 \pm 3258,9 (984,5)	P2-3=0,02
Середня кількість СЕ за 1 годину	71 \pm 105,5 (30,4)	40 \pm 60,9 (11,3)	100 \pm 118,2 (35,6)	P2-3=0,02
Кількість пацієнтів з епізодами ФП (%)	11 (37,9%)	24 (40,0%)	12 (41,4%)	НД
Середня кількість епізодів ФП за добу	3,3 \pm 3,3 (1,02)	3,8 \pm 3,9 (0,80)	3,8 \pm 2,6 (0,77)	НД
Загальна тривалість епізодів ФП за добу, хв	28,0 \pm 29,4 (8,5)	27,2 \pm 31,9 (6,5)	90,8 \pm 137,6 (41,5)	P1-3=0,04 P2-3=0,02

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5
Кількість випадків ШЕ > 100 за добу (%)	14 (48,3%)	27 (45,0%)	20 (69,0%)	P2-3=0,03
Середня кількість ШЕ за добу	4021±6634,9 (1383,4)	3082±8855,1 (1400,1)	1662±3726,0 (833,1)	НД
Середня кількість ШЕ за 1 годину	167±276,4 (57,6)	128±368,9 (58,3)	69±155,2 (34,7)	НД
Кількість випадків парних і групових ШЕ (%)	14 (48,3%)	19 (31,7%)	12 (41,4%)	НД
Середня кількість парних і групових ШЕ за добу	198±522,6 (139,6)	46±57,4 (13,1)	73±120,5 (34,8)	НД
Кількість пацієнтів з епізодами ББІМ	5 (17,2%)	19 (31,7%)	13 (44,8%)	P1-3=0,02
Середня кількість епізодів ББІМ за добу	2,6±1,3 (0,36)	3,3±1,8 (0,43)	2,8±1,3 (0,58)	НД
Загальна тривалість епізодів ББІМ за добу, хв	18,7±8,7 (2,4)	24,6±10,0 (2,3)	18,0±6,6 (2,9)	НД

Примітки:

- ГХ – гіпертонічна хвороба, ЦІ – циркадний індекс, СЕ і ШЕ – суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистолія, ФП – фібриляція передсердь, ББІМ – безбольова ішемія міокарда, НД – недостовірно, ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейrogормона;
- Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої) і як частота ознаки у вибірці (у %);
- Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2 .

**Циркадна регуляція ЧСС та характер порушень серцевого ритму в пацієнтів ГХ
залежно від рівня ST2 у плазмі**

Показники ХМ ЕКГ	1.ВН ($\leq 13,4$ нг/л) (n=27)	2.Пр (13,5-27,2 нг/л) (n=61)	3.ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) (n=30)	Р
1	2	3	4	5
ЧСС ден, за 1 хв	112 \pm 18,7 (3,6)	117 \pm 23,0 (2,9)	118 \pm 24,2 (4,4)	НД
ЧСС ніч, за 1 хв	54 \pm 8,5 (1,6)	56 \pm 6,6 (0,84)	55 \pm 7,6 (1,3)	НД
ЧСС доб, за 1 хв	83 \pm 11,7 (2,2)	86 \pm 11,4 (1,4)	86 \pm 13,2 (2,4)	НД
Ці, ум. од.	2,10 \pm 0,36 (0,06)	2,12 \pm 0,49 (0,06)	2,18 \pm 0,52 (0,09)	НД
Кількість випадків СЕ > 100 за добу (%)	12 (44,4%)	19 (31,1%)	11 (36,7%)	НД
Середня кількість СЕ за добу	1261 \pm 1656,4 (427,6)	1710 \pm 2412,8 (492,5)	1181 \pm 2739,2 (757,2)	НД
Середня кількість СЕ за 1 годину	52 \pm 69,0 (17,8)	71 \pm 100,5 (20,5)	49 \pm 113,7 (31,5)	НД
Кількість пацієнтів з епізодами ФП (%)	13 (48,1%)	23 (37,7%)	11 (36,7%)	НД
Середня кількість епізодів ФП за добу	3,0 \pm 2,3 (0,65)	4,5 \pm 4,2 (0,88)	2,9 \pm 2,5 (0,75)	НД
Загальна тривалість епізодів ФП за добу, хв	30,9 \pm 44,7 (12,4)	46,5 \pm 98,6 (20,5)	47,0 \pm 39,6 (11,9)	НД
Кількість випадків ШЕ > 100 за добу (%)	16 (59,3%)	33 (54,1%)	12 (40,0%)	НД

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5
Середня кількість ШЕ за добу	3171±5907,1 (1289,0)	3424±8876,1 (1323,1)	1664±3030,9 (735,1)	НД
Середня кількість ШЕ за 1 годину	132±246,1 (53,7)	142±369,8 (55,1)	69±126,6 (30,6)	НД
Кількість випадків парних і групових ШЕ (%)	11 (40,7%)	27 (44,3%)	7 (23,3%)	НД
Середня кількість парних і групових ШЕ за добу	141±392,1 (118,5)	51±70,6 (13,5)	72±86,7 (32,8)	НД
Кількість пацієнтів з епізодами ББІМ	9 (33,3%)	16 (26,2%)	12 (40,0%)	НД
Середня кількість епізодів ББІМ за добу	2,7±1,0 (0,36)	2,8±1,2 (0,30)	3,4±2,3 (0,67)	НД
Загальна тривалість епізодів ББІМ за добу, хв	24,0±8,9 (2,9)	19,2±6,0 (1,5)	21,7±11,3 (3,2)	НД

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ЦІ – циркадний індекс, СЕ і ШЕ – суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистолія, ФП – фібриляція передсердь, ББІМ – безбольова ішемія міокарда, НД – недостовірно, ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормона;

2. Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (середня помилка середньої) і як частота ознаки у вибірці (у %);

3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test, % - за критерієм χ^2

денної і нічної ЧСС у цих пацієнтів (а саме, підвищення рівня денної передбачало відповідне зростання і нічної ЧСС та навпаки).

Аналіз суправентрикулярних порушень серцевого ритму (оцінені СЕ і епізоди ФП, при цьому останні аналізувались лише в групах з пароксизмальною/персистуючою формою ФП) свідчив про суттєво вищу частоту випадків з СЕ > 100 за добу в групі з персистуючою формою ФП порівняно з групою без ФП (60,0% проти 34,5%, $p=0,04$ за критерієм χ^2). При цьому в пацієнтів без ФП спостерігали, як і слід було очікувати, суттєво меншу кількість СЕ за добу і за 1 год дослідження відповідно порівняно лише з пацієнтами з пароксизмальною формою ФП (834 проти 1914 та 34 проти 79 відповідно, $p=0,01$).

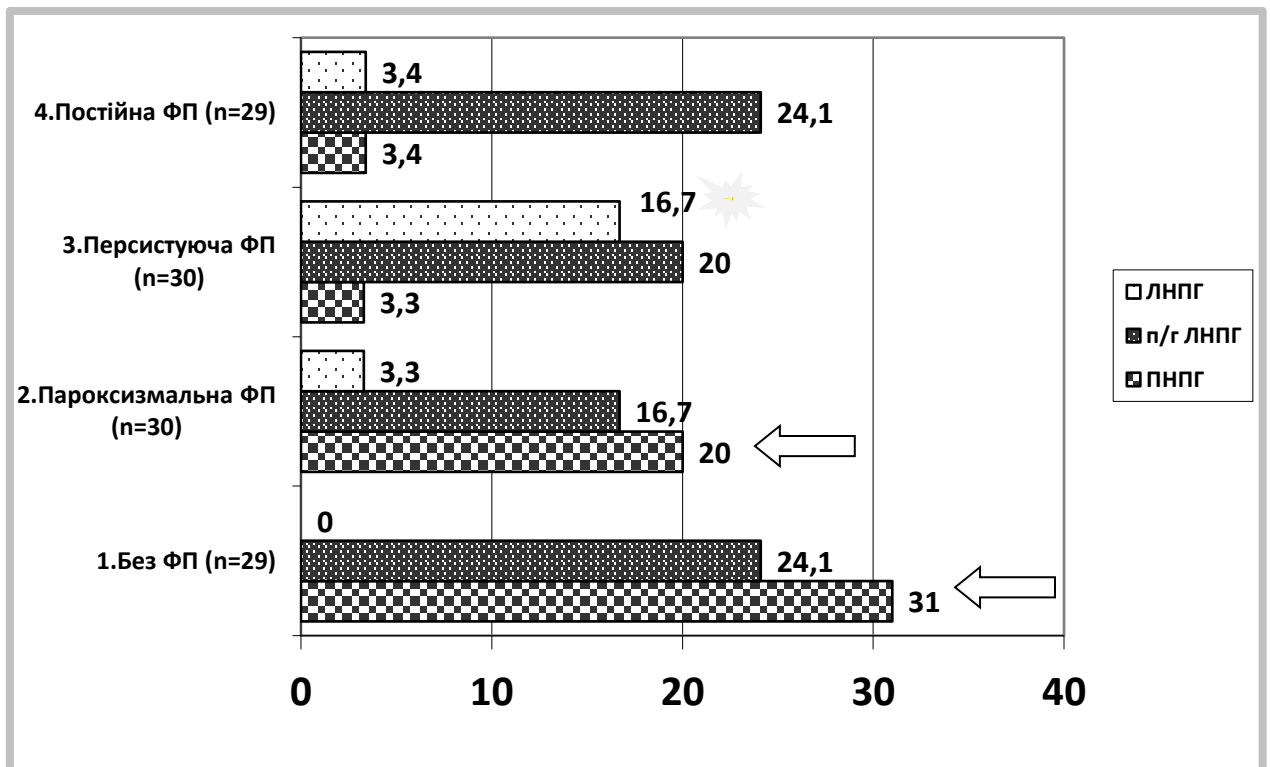
Аналогічно з СЕ вигляділа ситуація і по відношенню до ШЕ. Так, у пацієнтів без ФП реєстрували суттєво меншу частоту випадків з ШЕ > 100 за добу порівняно з групою з персистуючою формою аритмії (34,5% проти 63,3%, $p=0,03$). Натомість за кількістю ШЕ статистично значимих розбіжностей в проаналізованих групах зареєстровано не було.

У свою чергу нами визначені суттєві розбіжності в частоті випадків реєстрації парних і групових ШЕ в проаналізованих групах пацієнтів, останні були зареєстровані від 10,3 до 66,7% пацієнтів різних груп. При цьому найменша кількість випадків парних і групових ШЕ визначена в пацієнтів без ФП, що носило статистично значиму різницю по відношенню до всіх інших груп хворих (10,3% проти 30,0, 66,7 і 44,8%, $p=0,05$, $<0,0001$ і $0,003$ відповідно), в той час як найбільша кількість випадків парних і групових ШЕ спостерігалась в групі з персистуючою формою ФП, що носило статистичну достовірність по відношенню до групи без ФП і пароксизмальною формою аритмії (66,7% проти 10,3 і 30,0%, $p<0,0001$ і $0,005$ відповідно).

Нами не визначено суттєвих розбіжностей в середній кількості і загальній тривалості епізодів ББІМ в проаналізованих групах хворих.

Безперечний практичний інтерес викликав аналіз порушень провідності серця в системі Гіса-Пуркінє за даними стандартної ЕКГ (рис. 4.5). Так, було

визначено, що в групі з персистуючою формою ФП спостерігали суттєве збільшення випадків повної блокади ЛНПГ порівняно з групою без ФП (16,7% проти 0, $p=0,02$). У свою чергу в пацієнтів без ФП і пароксизмальною формою аритмії реєстрували суттєво вищий % реєстрації повної блокади ПНПГ порівняно з хворими з персистуючою і постійною формою (31,0 і 20,0% проти 3,3 і 3,4%, $p=0,004$ і $0,005$ та $0,04$ і $0,04$ відповідно).



Примітки:

1. ЛНПГ – ліва ножка пучка Гіса, п/г ЛНПГ – передня гілка лівої ніжки пучка Гіса і ПНПГ – права ніжка пучка Гіса;
2. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2
3. Білими стрілками показана достовірність по відношенню до 3- і 4-ої груп ($p_{1-3}=0,004$; $p_{1-4}=0,005$; $p_{2-3}=0,04$; $p_{2-4}=0,04$) і зірочкою - до 1-ої групи ($p_{1-3}=0,02$)

Рис. 4.5. Частота блокад в системі Гіса-Пуркінє залежно від клінічного варіанта фібриляції передсердь.

Результати аналізу даних ХМ ЕКГ залежно від рівня NT-proBNP у плазмі (табл. 4.6) показали, що ВВ (≥ 810 нг/л) рівень нейрогормону був асоційований з зростанням величини ЧСС ден (122 проти 108 і 117, $p=0,06$ і $0,02$ відповідно), ЧСС доб (88 проти 82, $p=0,04$ виявлена достовірність лише по відношенню до ВН рівня) і ЦІ (2,25 проти 1,95 і 2,16, $p=0,05$ і $0,02$ відповідно).

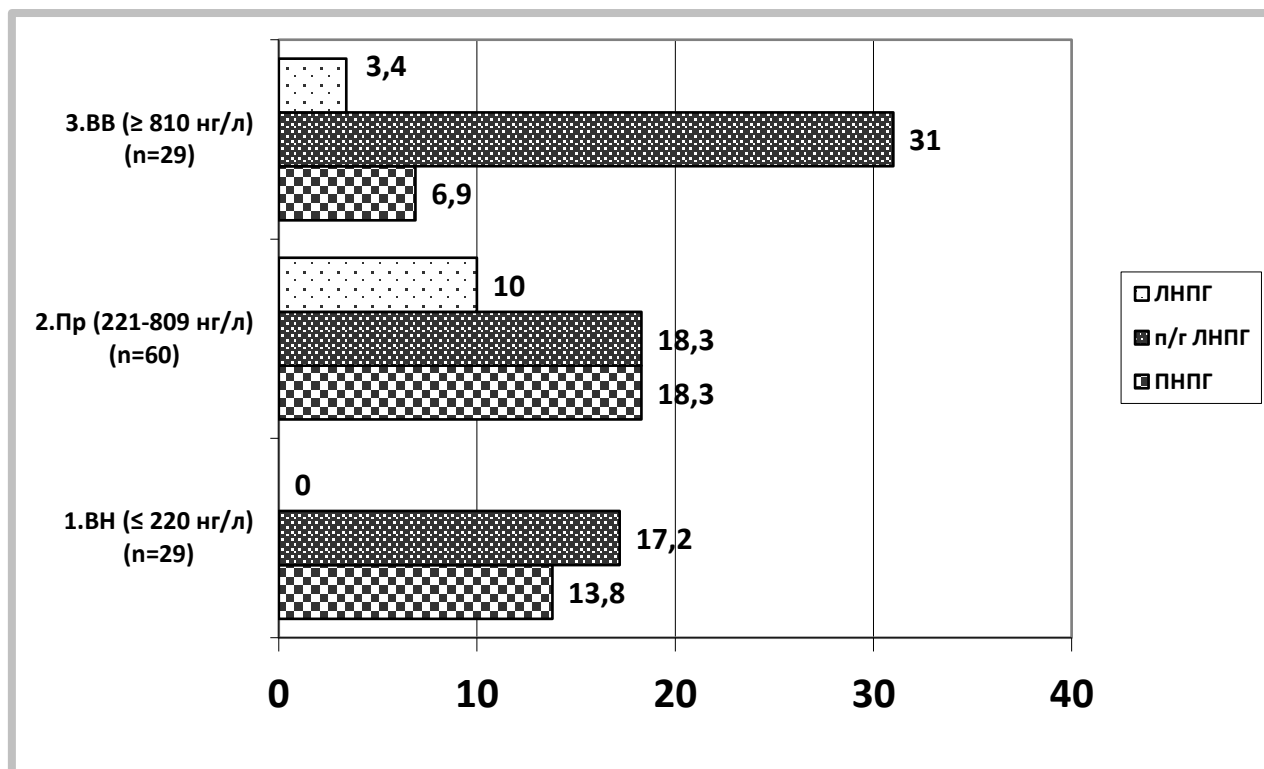
Крім того отримані дані свідчили про певну асоціацію ВВ рівня NT-proBNP у плазмі зі збільшенням середньої кількості СЕ за добу та за 1 годину дослідження відповідно (2398 проти 979 і 100 проти 40 відповідно, $p=0,02$ достовірність визначена лише по відношенню до Пр рівня), загальної тривалості епізодів ФП за добу (90,8 проти 28,0 і 27,2 хв, $p=0,04$ і $0,02$ відповідно достовірність визначена по відношенню до Пр і ВВ рівнів), кількості випадків ШЕ > 100 за добу (69,0% проти 45,0%, $p=0,03$ достовірність визначена по відношенню до Пр рівня) і кількості випадків з епізодами ББІМ (44,8% проти 17,2%, $p=0,02$ достовірність визначена по відношенню до ВН рівня).

У свою чергу аналіз характеру порушень провідності серця в системі Гіса-Пуркіньє (рис. 4.6) не виявив суттєвих міжгрупових відмінностей - у 17,2-31,0% обстежених реєстрували ЕКГ-ознаки блокади п/г

Аналіз показників ХМ ЕКГ залежно від рівня ST2 у плазмі (табл. 4.7) свідчив про відсутність статистично значимих відмінностей в показниках ХМ ЕКГ між виділеними групами пацієнтів. Спостерігали лише чітку тенденцію до зростання активності шлуночкового аритмогенезу (збільшення випадків з ШЕ > 100 за добу, середньої кількості ШЕ за добу і за 1 годину, кількості випадків та середньої кількості парних і групових ШЕ) в пацієнтів з ВН ($\leq 13,4$ нг/л) порівняно з ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) рівнем ST2 у плазмі.

ЛНПГ, у 6,9-18,3% - ПНПГ і у 0-10,0% - повної блокади ЛНПГ відповідно.

Натомість аналіз характеру порушень провідності по системі Гіса-Пуркіньє (рис. 4.7) показав, що ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) рівень ST2 у плазмі супроводжувався збільшенням частоти випадків блокади ПНПГ порівняно з ВН рівнем нейрогормону (26,7% проти 3,7%, $p=0,02$).



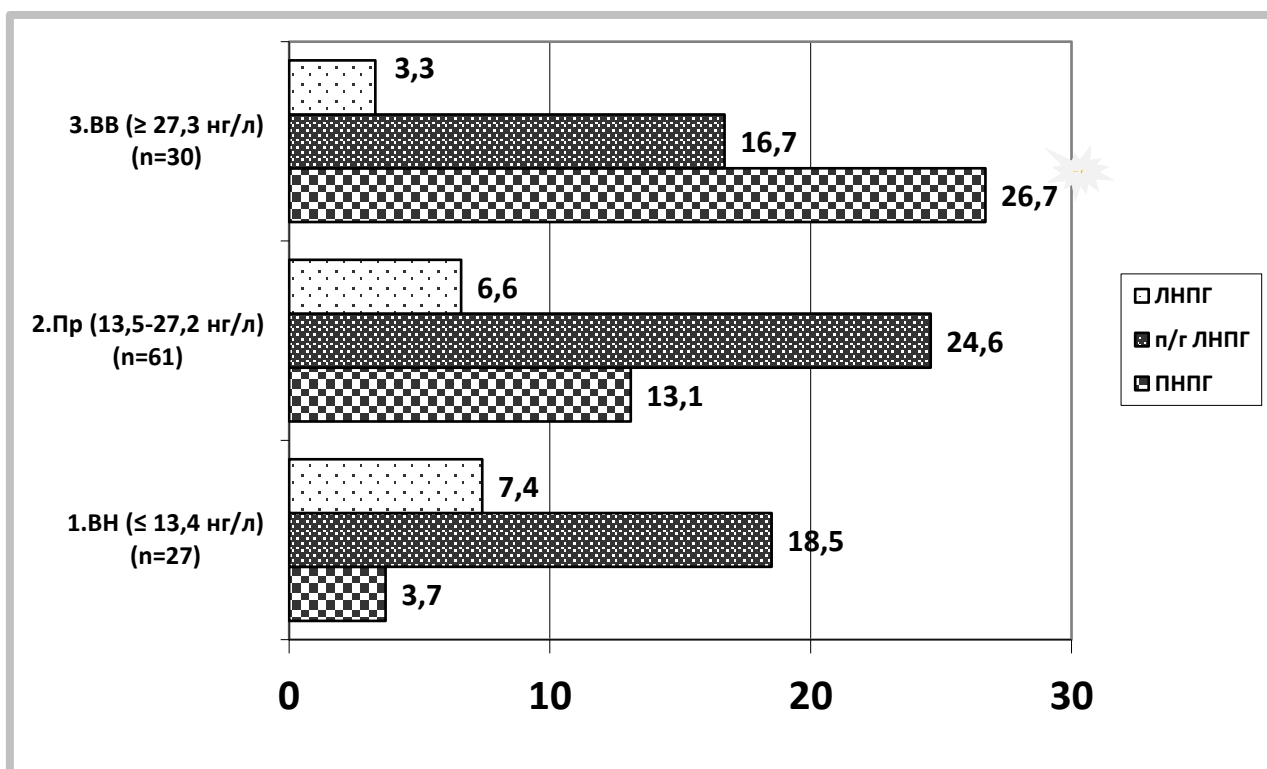
Примітка. ЛНПГ – ліва ножка пучка Гіса, п/г ЛНПГ – передня гілка лівої ніжки пучка Гіса і ПНПГ – права ніжка пучка Гіса, ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормона. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 значимих міжгрупових відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Рис. 4.6. Частота блокад в системі Гіса-Пуркінє залежно від рівня NT-proBNP у плазмі.

Резюме. Показано, що в пацієнтів з ГХ II стадії з/та ФП за даними ХМ ЕКГ найбільш переконливі зміни в регуляції фонові ЧСС притаманні пацієнтам з постійною формою ФП. Останнє проявляється статистично значимим підвищенням величин середньо-нічної і середньо-добової ЧСС порівняно з хворими без ФП і персистуючою формою аритмії при відсутності суттєвих змін у величині Ці.

У дослідженні підтверджений факт більш високої електричної нестабільності міокарда передсердь (збільшення частоти випадків з $CE > 100$ за добу, їх середньої кількості за добу і 1 годину дослідження відповідно) у

пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формою ФП порівняно з групою без неї. З іншого боку продемонстровані принципово нові дані, які свідчать про більш високу електричну нестабільність міокарда шлуночків (збільшення частоти випадків парної і групової ШЕ) в пацієнтів з різними варіантами ФП порівняно з групою без аритмії та в пацієнтів з персистуючою порівняно з пароксизмальною формою ФП.



Примітки:

1. ЛНПГ – ліва ножка пучка Гіса, п/г ЛНПГ – передня гілка лівої ніжки пучка Гіса і ПНПГ – права ніжка пучка Гіса, ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрого르몬а;

2. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 ;

3. Зірочкою позначена достовірна різниця % з 1-ою групою ($p1-3=0,02$).

Рис. 4.7. Частота блокад в системі Гіса-Пуркінє залежно від рівня ST2 у плазмі

Показано, що в пацієнтів з персистуючою формою ФП реєструється суттєво вища кількість випадків блокад ЛНПГ порівняно з групою без ФП, в той час як у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП – блокад ПНПГ порівняно з персистуючою і постійною формою аритмії.

З'ясовано, що ВВ (≥ 810 нг/л) рівень NT-proBNP у плазмі асоційований з зростанням величини середньо-денної і середньо-добової ЧСС та величини ЦІ, а також зі збільшенням середньої кількості СЕ за добу та за 1 годину дослідження відповідно, загальної тривалості епізодів ФП за добу, випадків з ШЕ > 100 за добу та епізодів ББІМ.

Отримано, що ВН ($\leq 13,4$ нг/л) рівень ST2 був асоційований з тенденцією до зростання активності шлуночкового аритмогенезу, що характеризувалось збільшенням випадків ШЕ > 100 за добу, середньою кількістю парних і групових ШЕ за добу, в той час як ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) рівень - зі збільшенням випадків блокади ПНПГ.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях: [239]

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗА ОПИТУВАЛЬНИКАМИ SF-36 І MLHFQ, АСОЦІАЦІЇ З НАЯВНІСТЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ І ЇЇ КЛІНІЧНИМ ВАРІАНТОМ, РІВНЕМ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ

5.1 Залежність якості життя пацієнтів ГХ від наявності ФП та її клінічного варіанту, рівнів NT-proBNP і ST2 у плазмі

Оцінку якості життя пацієнтів проводили за опитувальниками SF-36 (*The 36-Item Short Form Health Survey*) і MLHFQ (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) на 2-3 день після госпіталізації в стаціонар. Результати аналізу за опитувальником SF-36, що включало оцінювання за 8 відповідними шкалами [34], залежно від наявності ФП наведені у таблиці 5.1. У свою чергу аналіз основних складових якості життя – *фізичної і психічної компонент*, які були розраховані як сумарні величини з відповідних шкал, наведений на рис. 5.1.

Спостерігається, що суттєві міжгрупові відмінності визначені нами лише за шкалою інтенсивності болю (*Bodily Pain - BP*) – 97,1 для пацієнтів без ФП проти 94,1 балів для групи з ФП відповідно, $p=0,03$ за t-критерієм Стьюдента. Інтенсивність болю – це параметр, який характеризує вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Зниження величини показника свідчить про те, що біль значно обмежує активність пацієнта. Отже, відповідно до отриманих нами даних слід було думати, що інтенсивність болю була більш суттєвою саме в пацієнтів з ФП.

З іншого боку звертала увагу відсутність статистично значимих ($p>0,10$) відмінностей у величині фізичної і психічної компонент здоров'я за SF-36 у проаналізованих групах (рис. 5.1). Останнє чітко демонструвало, що в пацієнтів

з ГХ наявність ФП (без урахування її клінічного варіанту) не чинить суттєвого впливу на якість життя пацієнтів. Безперечно, ми не виключаємо того факту, що таке заключення є доволі умовним оскільки на рівень якості життя пацієнтів буде впливати достатньо велика кількість різних чинників, таких як клінічний варіант ФП, характер перебігу ГХ основного захворювання, наявність і тяжкість супутньої ХКХ, рівень міокардіальної дисфункції, супутні захворювання і стани, тощо.

Таблиця 5.1

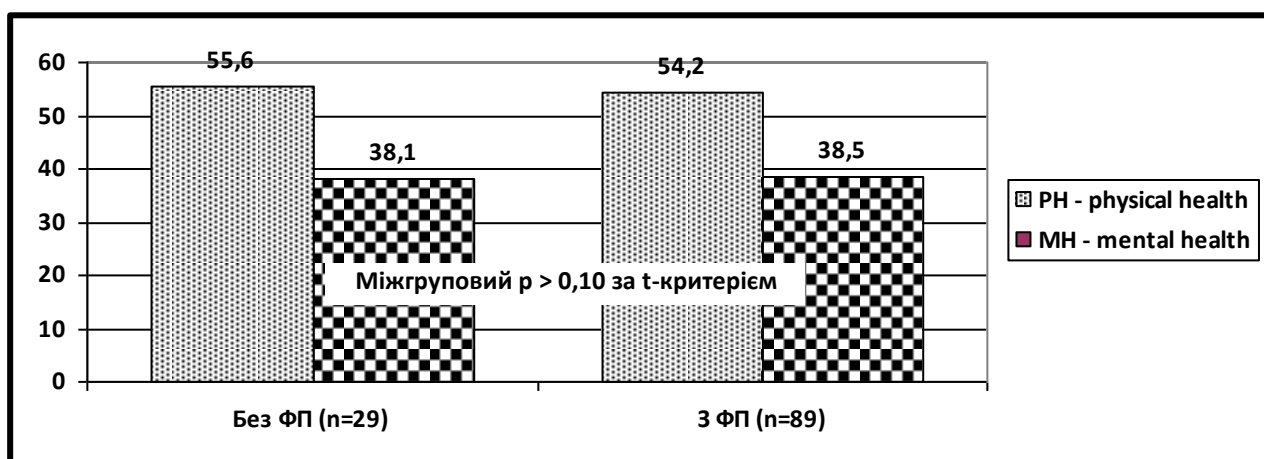
Оцінка якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів з ГХ залежно від наявності фібриляції передсердь

Шкали за SF-36	Пацієнти без ФП (n=29)	Пацієнти з ФП (n=89)	P
1	2	3	4
Фізичне функціонування (Physical Functioning - PF)	89,6±5,8 (1,0)	87,3±11,3 (1,2)	0,28
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role Physical Functioning - RP)	87,9±25,5 (4,7)	82,3±24,1 (2,5)	0,29
Інтенсивність болю (Bodily Pain - BP)	97,1±5,9 (1,0)	94,1±9,3 (0,98)	0,03
Загальний стан здоров'я (General Health - GH)	51,8±8,2 (1,5)	52,7±7,9 (0,84)	0,58
Життєздатність (Vitality - VT)	49,3±6,2 (1,1)	48,2±7,2 (0,76)	0,45
Соціальне функціонування (Social Functioning - SF)	78,8±19,2 (3,5)	77,9±18,5 (1,9)	0,81

1	2	3	4
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role Emotional - RE)	79,3±25,8 (4,7)	75,2±22,2 (2,3)	0,41
Психічне здоров'я (Mental Health - MH)	45,3±3,7 (0,69)	47,4±10,8 (1,1)	0,32

Примітки:

1. Результати представлені як середня величина показника \pm стандартне відхилення середньої (стандартна помилка середньої);
2. Достовірність різниці величин розрахована за t-критерієм Стьюдента



Примітка. РН – фізична і МН – психічна компоненти здоров'я відповідно.

Рис. 5.1. Фізична і психічна компоненти якості життя за опитувальником SF-36 залежно від наявності фібриляції передсердь.

Крім того, враховуючи, що в усіх, обстежених мала місце міокардіальна дисфункція і клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) ми додатково проаналізували рівень якості життя пацієнтів за Мінесотським опитувальником (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire - MLHFQ*), який саме використовується для визначення якості життя пацієнтів з ХСН [10].

Мінесотський опитувальник є спеціалізованим і валідним для оцінки впливу серцевої недостатності на якість життя пацієнтів. Запитання стосуються різних суб'єктивних і об'єктивних симптомів – задишки, запаморочення, набряків, порушень сну, психологічних розладів – тривоги та депресії, фізично-соціальної функції, що включає ходьбу, підймання по сходах, роботу по дому, потребу в відпочинку, поїздки, спільну колективну діяльність, розваги, сексуальне життя, харчування, а також психоемоційних функцій – концентрації уваги, пам'яті, емоції, втрати самоконтролю та відчуття неповноцінності. Опитувальник складається з 21 питання, пропонуються відповіді на кожне питання від 0 до 6 за шкалою Лікерта (*Likert Scale*). Слід сказати, що оцінка якості життя за Мінесотським опитувальником враховує лише величину сумарного показника, а не окремі складові як для опитувальника SF-36. Величина сумарного балу може коливатись від 0 (свідчить про найкращу якість життя) до 105 балів (найвірогідніше свідчить про катастрофічно низький її рівень).

Звертає увагу, що за умовами включення в наше дослідження у нього увійшли пацієнти з I-III ФК ХСН за NYHA (розділ 2.1, табл. 2.1). При цьому переважна більшість цих пацієнтів мала II ФК (81,4%), пацієнти з I і III ФК спостерігались значно рідше та однаково часто (у 9,3% в обох випадках). Крім того пацієнти основного клінічного масиву і групи порівняння (без ФП) були зіставлені за різними ФК ХСН ($p > 0,20$ за критерієм χ^2). Останнє виключало факт наявності ФП - як чинника більш тяжкої ХСН.

Отже, аналіз величини загального балу за MLHFQ-опитувальником залежно від наявності ФП (рис. 5.2) не виявив статистично значимих відмінностей в групах – 23,6 і 25,5 балів відповідно, $p = 0,15$ за t-критерієм. Останнє можливо було пов'язано з рандомізацією проаналізованих груп за ФК ХСН.

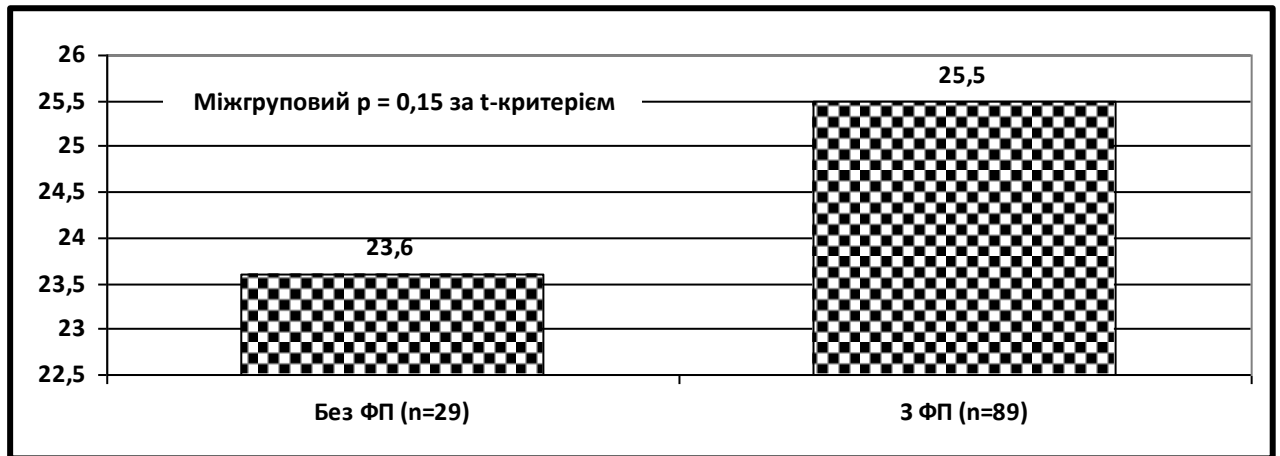


Рис. 5.2. Якість життя за опитувальником MLHFQ залежно від наявності фібриляції передсердь.

Результати оцінки якості життя за опитувальником SF-36 залежно від клінічного варіанту ФП (табл. 5.2) показали, що не дивлячись на попередній аналіз, у якому не було отримано суттєвої різниці при оцінці якості життя пацієнтів без/та з ФП, все ж таки в групі без ФП спостерігали суттєво вищі параметри якості життя за окремими шкалами порівняно з різними клінічними варіантами аритмії. Так, у групі без ФП реєстрували суттєво вищий бал фізичного функціонування (PF) (89,6 проти 86,1 балів, $p=0,01$ за one-way ANOVA & LSD test), рольового функціонування, обумовленого фізичним (RP) (87,9 проти 77,5 балів, $p=0,048$) і емоційним станом (RE) (80,3 проти 70,0 балів, $p=0,04$) порівняно з групою пацієнтів з персистуючою формою аритмії. Крім того в групі без ФП визначали суттєво вищий бал інтенсивності болю (BR) порівняно як з пацієнтами з пароксизмальною, так і постійною формою аритмії (97,1 проти 93,3 і 94,2 бали, $p=0,04$ і $0,05$ відповідно). Таким чином, отримані дані свідчили, що фізична активність пацієнтів, а також щоденна діяльність, пов'язана як з фізичною активністю, так і емоційним станом були суттєво вищі в пацієнтів без ФП порівняно з групою з найбільш проблемною (у клінічному відношенні) персистуючою формою аритмії. З іншого боку отримані дані показали, що різний біль та дискомфорт у групі без ФП, в меншій мірі, обмежував активність пацієнтів порівняно з такими формами як пароксизмальна і постійна.

Таблиця 5.2

**Оцінка якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів ГХ залежно від
клінічної форми фібриляції передсердь**

Шкали за опитувальником SF-36	1.Без ФП (n=29)	2.Пароксизмальна ФП (n=30)	3.Персистуюча ФП (n=30)	4.Постійна ФП (n=29)	P
1	2	3	4	5	6
Фізичне функціонування (<i>Physical Functioning - PF</i>)	89,6±5,8 (1,0)	88,3±10,6 (1,9)	86,1±6,8 (1,2)	87,4±12,2 (2,2)	p1-3=0,01
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (<i>Role Physical Functioning - RP</i>)	87,9±25,5 (4,7)	83,3±22,1 (4,0)	77,5±25,7 (4,6)	86,2±24,6 (4,5)	P1-3=0,05
Інтенсивність болю (<i>Bodily Pain - BP</i>)	97,1±5,9 (1,0)	93,3±11,2 (2,0)	94,7±8,1 (1,4)	94,2±8,3 (1,5)	P1-2=0,04 P1-4=0,05
Загальний стан здоров'я (<i>General Health - GH</i>)	51,8±8,2 (1,5)	53,7±6,6 (1,2)	52,8±7,1 (1,3)	51,6±9,9 (1,8)	НД
Життєздатність (<i>Vitality - VT</i>)	49,3±6,2 (1,1)	48,5±7,7 (1,4)	47,6±6,2 (1,1)	48,4±7,6 (1,4)	НД
Соціальне функціонування (<i>Social Functioning - SF</i>)	78,8±19,2 (3,5)	75,4±20,0 (3,6)	81,2±16,3 (2,9)	77,1±19,2 (3,5)	НД
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (<i>Role Emotional - RE</i>)	80,3±25,8 (4,6)	77,7±23,7 (4,3)	70,0±22,0 (4,0)	78,1±20,4 (3,7)	P1-3=0,04

Продовження таблиці 5.2

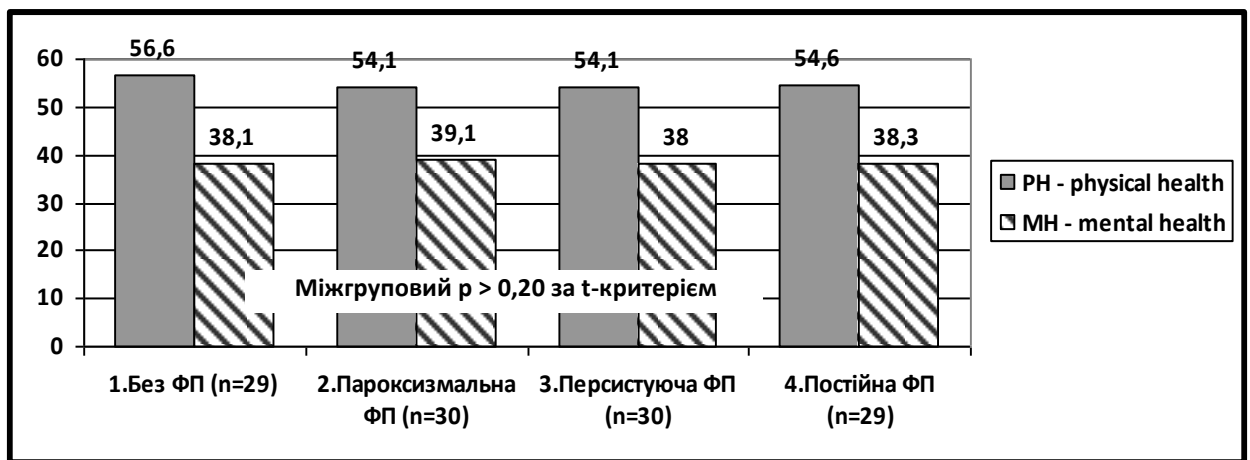
1	2	3	4	5	6
Психічне здоров'я (<i>Mental Health - MH</i>)	45,3±3,7 (0,69)	50,1±7,4 (1,3)	46,0±4,5 (0,83)	46,0±4,7 (0,87)	P1-2=0,001 P2-3=0,005 P2-4=0,005

Примітки:

1. Результати представлені як середня величина показника \pm стандартне відхилення середньої (стандартна помилка середньої);
2. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test.

Натомість звертав увагу той факт, що показник психічного здоров'я (МН) був суттєво вищим у пацієнтів з пароксизмальною ФП порівняно з усіма іншими групами, в тому числі і пацієнтами без ФП (50,1 проти 45,3, 46,0 і 46,0 балів, $p=0,001$, $0,005$ і $0,005$ відповідно). Безперечно ці результати було важко інтерпретувати і надати їм певного логічного пояснення. Можливо було б думати, що пацієнти з пароксизмальною ФП, як правило, мають високу симпато-адреналову активність, що і може обумовлювати їх високу емоційно-психічну та соціальну діяльність.

Подальший окремий аналіз фізичної та психічної компонент якості життя за опитувальником SF-36 залежно від клінічного варіанту ФП (рис. 5.3) не показав суттєвих міжгрупових відмінностей ($p > 0,20$ за t-критерієм). Звертала увагу лише тенденція до зростання величини інтегральної фізичної компоненти здоров'я в пацієнтів без ФП порівняно з іншими групами пацієнтів.



Примітка. PH – фізична і MH – психічна компоненти здоров'я відповідно.

Рис. 5.3. Фізична і психічна компоненти якості життя за опитувальником SF-36 залежно від клінічного варіанту фібриляції передсердь

У свою чергу аналіз сумарного балу за опитувальником MLHFQ залежно від клінічного варіанту ФП (рис. 5.4) свідчив, що в пацієнтів з персистуючою та постійною формою ФП реєстрували суттєве зниження якості життя пов'язане з ХСН порівняно з пацієнтами без ФП і пароксизмальною формою аритмії

(згідно умов інтерпретації результатів опитувальника має місце зворотній зв'язок величини загального балу з рівнем якості життя). Так, згідно отриманих даних - 28,4 для постійної форми проти 23,6 і 22,0 балів для групи без ФП і пароксизмальної форми аритмії ($p=0,02$ і $0,003$ відповідно за one-way ANOVA & LSD test) та 27,0 для персистуючої форми аритмії проти 23,6 балів для групи без ФП ($p=0,03$).

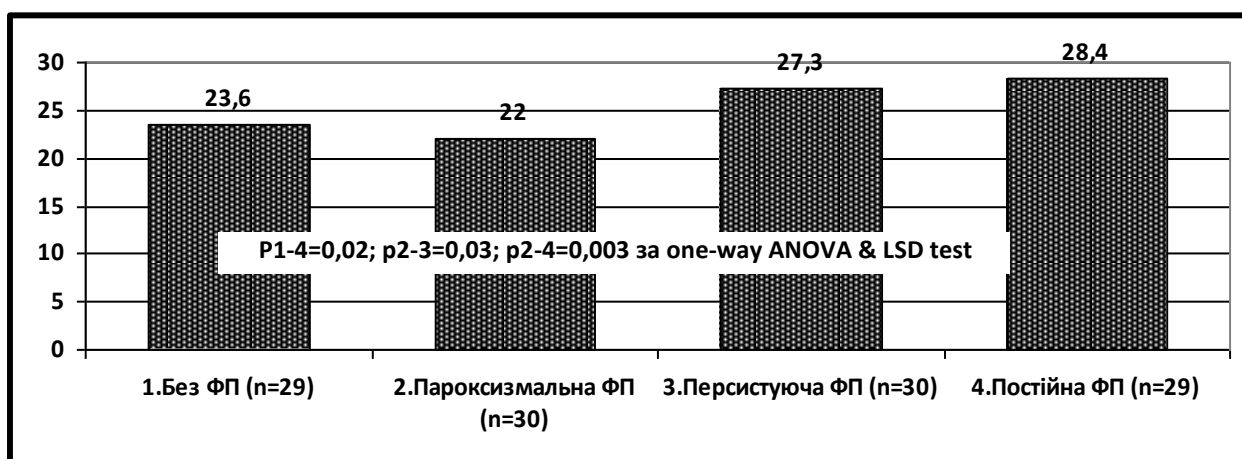


Рис. 5.4. Якість життя за опитувальником MLHFQ залежно від клінічного варіанту фібриляції передсердь.

Безумовно, великий академічний і практичний інтерес викликали дані аналізу показників якості життя з рівнем біомаркерів у плазмі. Так, аналіз якості життя за опитувальником SF-36 залежно від виділених рівнів NT-proBNP у плазмі (табл. 5.3) показав, що при ВН і Пр рівнях спостерігали збільшення показників рольового функціонування, обумовленого фізичним (RP) і емоційним станом (RE) порівняно з ВВ рівнем нейрого르몬у – 88,7 і 84,1 проти 77,2 балів, $p=0,01$ і $0,06$ відповідно та 78,1 і 78,3 проти 70,1 балів, p за one-way ANOVA & LSD test $=0,03$ і $0,02$ відповідно. Отже, отримані дані показали, що в пацієнтів ГХ ВВ (≥ 810 нг/л) рівень NT-proBNP у плазмі асоційований зі зниженням щоденної активності за рахунок як погіршення фізичного, так і емоційного стану пацієнтів.

Таблиця 5.3

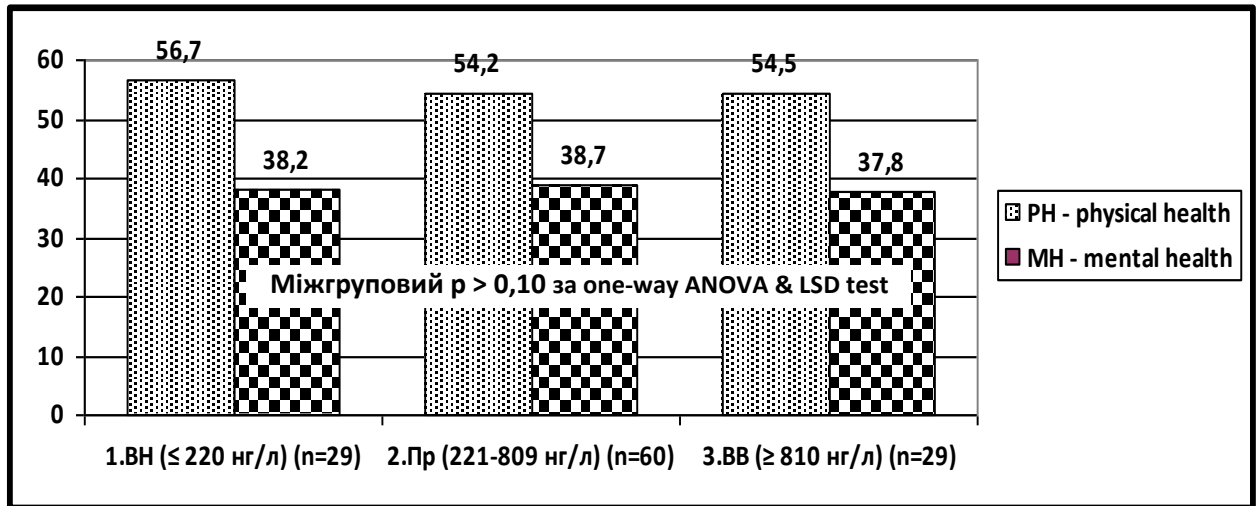
Оцінка якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів ГХ залежно від рівня NT-proBNP у плазмі

Шкали за опитувальником SF-36	1.ВН (≤ 220 нг/л) (n=29)	2.Пр (221-809 нг/л) (n=60)	3.ВВ (≥ 810 нг/л) (n=29)	Р
Фізичне функціонування (<i>Physical Functioning - PF</i>)	88,6 \pm 11,8 (2,2)	87,8 \pm 8,3 (1,0)	87,2 \pm 12,5 (2,3)	НД
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (<i>Role Physical Functioning - RP</i>)	88,7 \pm 17,5 (3,2)	84,1 \pm 16,0 (2,0)	77,5 \pm 20,3 (3,7)	P1-3=0,01 P2-3=0,06
Інтенсивність болю (<i>Bodily Pain - BP</i>)	95,2 \pm 9,3 (1,7)	94,1 \pm 8,9 (1,1)	96,0 \pm 7,5 (1,3)	НД
Загальний стан здоров'я (<i>General Health - GH</i>)	54,0 \pm 10,6 (1,9)	51,3 \pm 7,1 (0,92)	53,5 \pm 6,4 (1,1)	НД
Життєздатність (<i>Vitality - VT</i>)	49,8 \pm 6,8 (1,2)	47,5 \pm 6,7 (0,87)	48,9 \pm 7,3 (1,3)	НД
Соціальне функціонування (<i>Social Functioning - SF</i>)	77,1 \pm 20,3 (3,7)	78,9 \pm 17,2 (2,2)	77,5 \pm 20,1 (3,7)	НД
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (<i>Role Emotional - RE</i>)	78,1 \pm 16,7 (3,1)	78,3 \pm 23,6 (3,0)	70,1 \pm 16,5 (4,1)	P1-3=0,03 P2-3=0,02
Психічне здоров'я (<i>Mental Health - MH</i>)	46,7 \pm 4,4 (0,82)	47,0 \pm 12,9 (1,6)	47,0 \pm 3,3 (0,61)	НД

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормону;
2. Результати представлені як середня величина показника \pm стандартне відхилення середньої (стандартна помилка середньої);
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test.

Натомість аналіз величини фізичної і психічної компонент якості життя залежно від рівня NT-proBNP у плазмі (рис. 5.5) свідчив лише про тенденцію до зростання величини фізичної компоненти здоров'я в пацієнтів з ВН порівняно з ВВ рівнем NT-proBNP у плазмі (56,7 проти 54,5, $p=0,13$ за one-way ANOVA & LSD test).



Примітка. РН – фізична і МН – психічна компоненти здоров'я; ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормона відповідно.

Рис. 5.5. Фізична і психічна компоненти якості життя за опитувальником SF-36 залежно від рівня NT-proBNP у плазмі.

З іншого боку проведений аналіз продемонстрував певну залежність рівня NT-proBNP у плазмі з величиною сумарного балу якості життя за опитувальником MLHFQ (рис. 5.6). Так, у групі з ВВ рівнем реєстрували суттєве зростання величини сумарного балу порівняно з Пр і ВН рівнем чинника (28,6 проти 22,8 і 24,5 балів, $p=0,007$ і $0,02$ відповідно). Отримані нами дані виглядали цілком логічними, якщо врахувати що рівень NT-proBNP у плазмі пов'язаний з тяжкістю ХСН.

Результати оцінки якості життя за опитувальником SF-36 залежно від рівня ST2 у плазмі (табл. 5.4) показали, що в пацієнтів з ВВ

Таблиця 5.4

Оцінка якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів ГХ залежно від рівня ST2 у плазмі

Шкали за опитувальником SF-36	1.ВН ($\leq 13,4$ нг/л) (n=27)	2.Пр (13,5-27,2 нг/л) (n=61)	3.ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) (n=30)	Р
1	2	3	4	5
Фізичне функціонування (<i>Physical Functioning - PF</i>)	88,3 \pm 9,0 (1,7)	88,5 \pm 10,2 (1,3)	84,2 \pm 9,5 (1,7)	p1-3=0.04 p2-3=0.02
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (<i>Role Physical Functioning - RP</i>)	86,1 \pm 27,1 (5,2)	83,6 \pm 23,6 (3,0)	81,6 \pm 24,5 (4,4)	НД
Інтенсивність болю (<i>Bodily Pain - BP</i>)	96,5 \pm 6,8 (1,3)	95,7 \pm 7,6 (0,98)	91,5 \pm 11,1 (2,0)	P1-3=0,02 P2-3=0,03
Загальний стан здоров'я (<i>General Health - GH</i>)	52,3 \pm 10,3 (1,9)	53,0 \pm 7,7 (0,99)	51,6 \pm 6,1 (1,1)	НД
Життєздатність (<i>Vitality - VT</i>)	48,7 \pm 5,9 (1,1)	49,3 \pm 6,4 (0,82)	45,5 \pm 8,5 (1,5)	P1-3=0,04 P2-3=0,02
Соціальне функціонування (<i>Social Functioning - SF</i>)	76,3 \pm 17,1 (3,2)	82,1 \pm 18,4 (2,3)	71,6 \pm 18,8 (3,4)	P2-3=0,007

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (<i>Role Emotional - RE</i>)	83,3±26,1 (5,0)	77,0±21,5 (2,7)	66,6±20,9 (3,8)	P1-3=0,005
Психічне здоров'я (<i>Mental Health - MH</i>)	45,9±4,0 (0,77)	46,4±4,2 (0,54)	49,2±17,7 (3,2)	НД

148

Примітки:

1. ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейрогормона;
2. Результати представлені як середня величина показника ± стандартне відхилення середньої (стандартна помилка середньої);
3. Достовірність різниці середніх величин розрахована за one-way ANOVA & LSD test.

($\geq 27,3$ пг/мл) порівняно з групами з ВН і Пр рівнем нейрогормону спостерігається суттєве зменшення фізичного функціонування (PF) (84,2 проти 88,3 і 88,5 балів, $p=0,04$ і $0,02$ відповідно) і життєздатності (VT) (45,5 проти 48,7 і 49,3 бали, $p=0,04$ і $0,02$ відповідно) та збільшення інтенсивності болю (BP - 91,5 проти 96,5 і 95,7 балів, $p=0,02$ і $0,03$ відповідно). Зменшення величини соціального функціонування (SF) у групі з ВВ визначали лише по відношенню до Пр рівня (71,6 проти 82,1 бали, $p=0,007$), а рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE) лише по відношенню до групи з ВВ рівнем ST2 у плазмі (66,6 проти 83,3 балів, $p=0,005$).

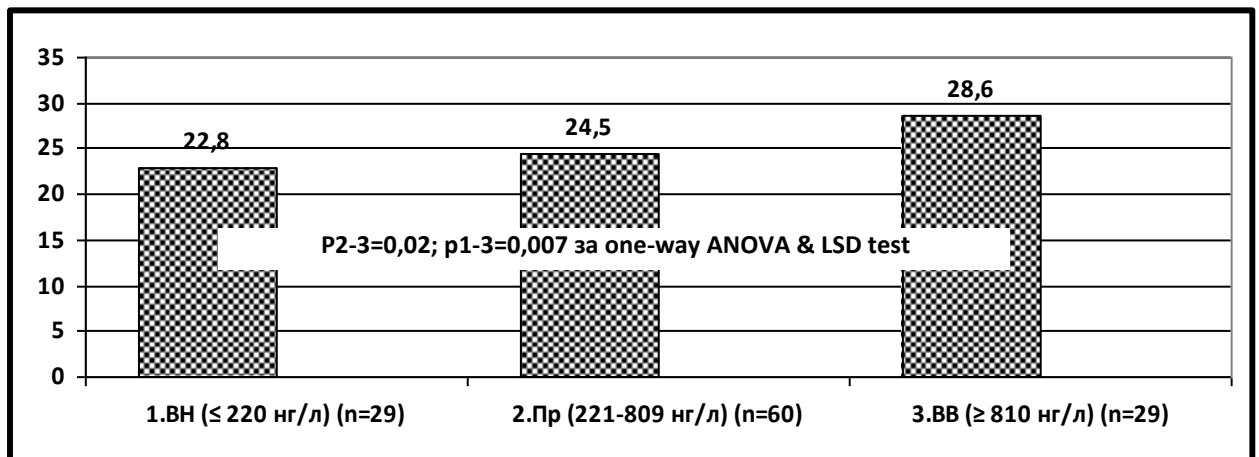
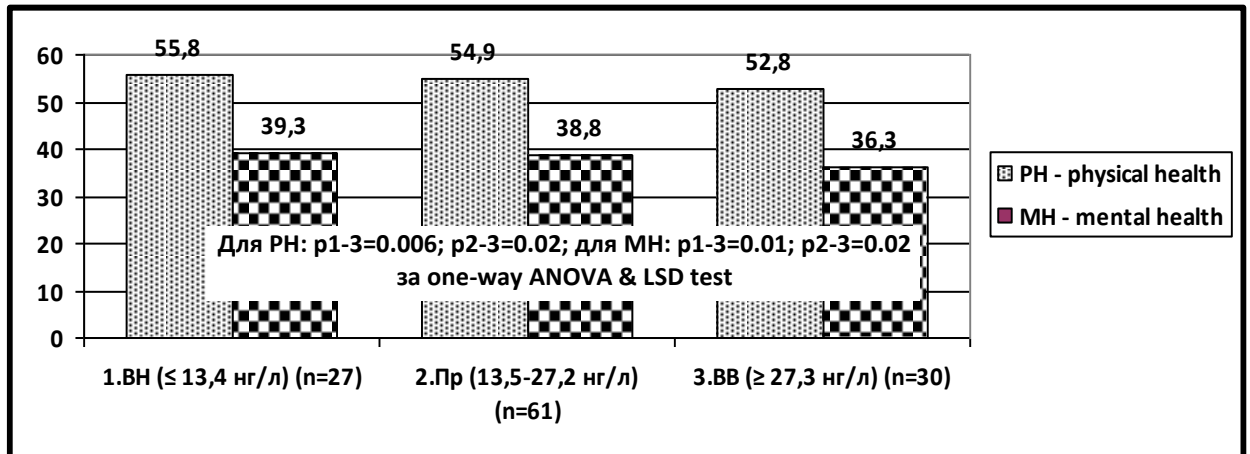


Рис. 5.6. Якість життя за опитувальником MLHFQ залежно від рівня NT-proBNP у плазмі.

Практично аналогічною вигляділа ситуація і при аналізі фізичної і психічної компонент якості життя за опитувальником SF-36 залежно від рівня ST2 у плазмі (рис. 5.7). Спостерігали, що величина цих компонент була суттєво нижчою у пацієнтів з ВВ порівняно з ВН і Пр рівнем біомаркеру (для РН – 52,8 проти 55,8 і 54,9 балів, $p=0,006$ і $0,02$ відповідно та для МН – 36,2 проти 39,3 і 38,8 балів, $p=0,01$ і $0,02$ відповідно).

Крім того, у підтвердження вищенаведеним даним, величина сумарного балу за опитувальником MLHFQ (рис. 5.8) залежно від рівня ST2 у плазмі демонструвала суттєво вищий рівень показника в групі ВВ порівняно з ВН

рівнем чинника (27,2 проти 23,3 бали, $p=0,04$).



Примітка. PH – фізична і MH – психічна компонента здоров'я; ВН – відносно низький, Пр – проміжний і ВВ – відносно високий рівень нейrogормону відповідно.

Рис. 5.7. Фізична і психічна компонента якості життя за опитувальником SF-36 залежно від рівня ST2 у плазмі.

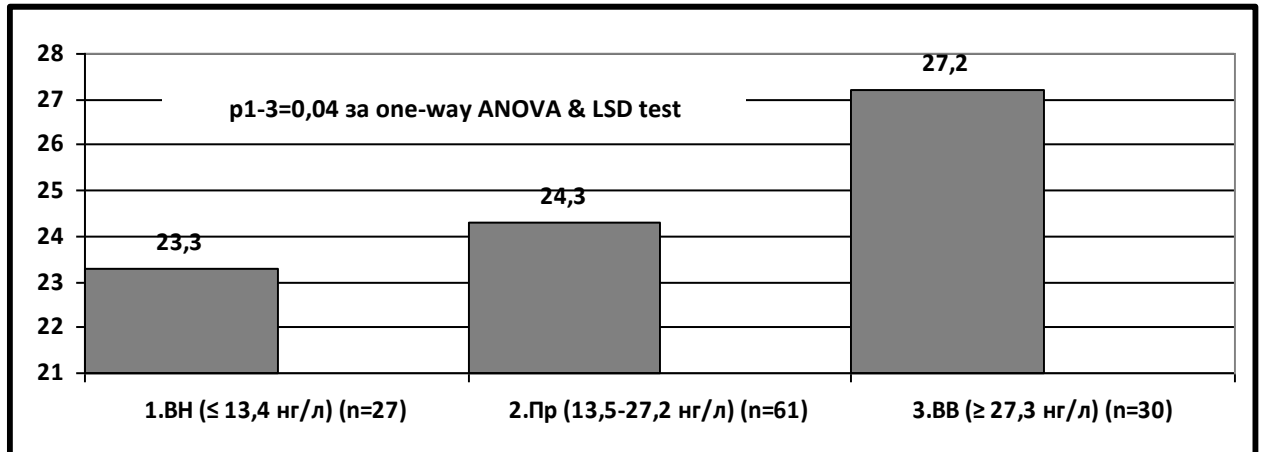


Рис. 5.8. Якість життя за опитувальником MLHFQ залежно від рівня ST2 у плазмі.

Резюме. Результати дослідження демонструють певний зв'язок рівня якості життя пацієнтів ГХ, оціненої за опитувальниками SF-36 і MLHFQ, з клінічним варіантом ФП, а також рівнем біомаркерів у плазмі. Показано, що в пацієнтів ГХ наявність аритмії, без урахування її клінічного варіанту, не

виявляє суттєвого впливу на якість життя пацієнтів, оціненої за опитувальниками SF-36 і MLHFQ.

Доведено, що в пацієнтів з персистуючою формою ФП фізична активність (шкала PF), а також щоденна діяльність, пов'язана як з фізичною активністю, так і емоційним станом (RP і RE) були суттєво нижчі, у той час як при пароксизмальній і постійній ФП інтенсивність болю (BR) - суттєво вищою порівняно з групою без ФП при оцінюванні за SF-36. Показано, що при оцінюванні за MLHFQ в пацієнтів з персистуючою і постійною ФП реєструється суттєве зниження якості життя, пов'язане з ХСН (збільшення сумарного балу за умовами опитувальника), порівняно з пацієнтами без ФП і пароксизмальною формою аритмії.

Отримано, що в пацієнтів ГХ і ФП ВВ рівень NT-proBNP у плазмі (≥ 810 нг/л) асоційований з суттєвим зниженням щоденної активності за рахунок як погіршення фізичного, так і емоційного стану пацієнтів (RP і RE) за шкалою SF-36 та суттєвим зростанням величини сумарного балу за MLHFQ.

З'ясовано, що в пацієнтів ГХ і ФП ВВ рівень ST2 у плазмі ($\geq 27,3$ пг/мл) асоційований з суттєвим зменшенням фізичного функціонування (PF), життєздатності (VT), соціального функціонування (SF) і рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE) та збільшенням інтенсивності болю (BR); зниженням фізичної (PH) і психічної (MH) компонент здоров'я за SF-36, а також суттєвим зростанням величини сумарного балу за MLHFQ.

5.2 Асоціації показників якості життя пацієнтів ГХ з/та без ФП з різними клінічними та інструментальними показниками (результати рангового кореляційного аналізу Спірмена)

У цьому розділі дисертації ми визначили асоціації між показниками якості життя пацієнтів та різними клінічними і інструментальними параметрами за допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена. Із

показників якості життя до аналізу нами були залучені, насамперед, інтегральні показники - фізична (ФКЗ) і психічна (ПКЗ) компоненти здоров'я, визначені за опитувальником SF-36, та сумарний бал якості життя, розрахований за Мінесотським опитувальником MLHFQ.

У табл. 5.5 наведені результати рангового кореляційного аналізу ФКЗ з різними клінічними і інструментальними показниками. Спостерігається, що статистично значима зворотна асоціація ФКЗ була визначена з тривалістю гіпертензивного анамнезу в роках ($R=-0,25$; $p=0,02$); вмістом біомаркеру ST2 в нг/л ($R=-0,35$; $p=0,001$) і його відносним рівнем у плазмі ($R=-0,37$; $p=0,0009$) – показник закодований в балах за принципом наведеним в табл.; величиною ТЗСЛШд і ТМШПд в мм ($R=-0,23$; $p=0,03$ і $R=-0,27$; $p=0,01$ відповідно), а також ВТМ ($R=-0,25$; $p=0,02$), визначеними за даними ЕхоКГ-дослідження. Натомість позитивний асоціативний зв'язок ФКЗ з наявністю ЕГ ЛШ за даними ЕхоКГ ($R=0,22$; $p=0,04$) демонстрував, що ексцентричні моделі структурно-геометричного ремоделювання ЛШ, порівняно з концентричними, призводять до менш суттєвого погіршення ЯЖ пацієнтів ГХ. Саме ця думка і була підтверджена отриманим негативним кореляційним зв'язком ФКЗ з величинами ТЗСЛШд, ТМШПд і ВТМ – зменшення величини ФКЗ, а саме погіршення якості життя пацієнтів, було асоційовано зі збільшенням величин наведених показників, що і характеризувало саме концентричні моделі ремоделювання ЛШ.

Крім того позитивні асоціативні зв'язки ФКЗ були знайдені з іншими показниками якості життя за опитувальником SF-36, які згідно умов розрахування ФКЗ є пов'язаними з цим розрахунком – PF (Physical Functioning - фізичне функціонування) ($R=0,61$; $p<0,0001$), RP (Role Physical Functioning - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом) ($R=0,65$; $p<0,0001$), BP (Bodily Pain - інтенсивність болю) ($R=0,46$; $p<0,0001$) і VT (Vitality – життєздатність) ($R=0,23$; $p=0,02$).

Результати рангової кореляції Спірмена між фізичною компонентою здоров'я за опитувальником SF-36 і різними клінічними та інструментальними показниками

Клінічні і інструментальні показники	Spearman R	T(N-2)	P-value
Тривалість гіпертензивного анамнезу, роки	-0,25	-2,34	0,02
Вміст ST2 у плазмі, нг/л	-0,35	-3,47	0,001
Рівень ST2 у плазмі, бали (1 бал – ВН, 2 – Пр і 3 бали – ВВ рівень біомаркера)	-0,37	-3,84	0,0009
ТЗСЛШД за даними ЕхоКГ, мм	-0,23	-2,17	0,03
ТМШПД за даними ЕхоКГ, мм	-0,27	-2,54	0,01
ВТМ за даними ЕхоКГ	-0,25	-2,33	0,02
ЕГ за даними ЕхоКГ, бали (0 – ні, 1 – так)	0,22	2,08	0,04
РФ за шкалою SF-36	0,61	7,12	<0,0001
РР за шкалою SF-36	0,62	7,29	<0,0001
ВР за шкалою SF-36	0,46	4,74	<0,0001
VT за шкалою SF-36	0,23	2,14	0,02
ПКЗ за шкалою SF-36	0,38	3,84	0,0002

Примітка. ST2 - стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 у плазмі; ВН, Пр і ВВ – відносно низький, проміжний і відносно високий рівень біомаркера відповідно; ТЗСЛШД і ТМШПД – товщина задньої стінки лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки в діастолу; ВТМ – відносна товщина міокарда; ЕхоКГ – ехокардіографія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка; РФ - фізичне функціонування (Physical Functioning); РР - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role Physical Functioning); ВР - інтенсивність болю (Bodily Pain); VT - життєздатність (Vitality); ПКЗ – психічна компонента здоров'я.

Звертає увагу, що величина розрахованого інтегрального показника ФКЗ, в більшій мірі була пов'язана з такими характеристиками якості життя як RE і RP (максимальні R), порівняно з іншими. Крім того певний інтерес також викликав факт наявності прямого рангового кореляційного зв'язку між ФКЗ і ПКЗ ($R=0,38$; $p=0,0002$), визначених за одним опитувальником. Останнє наглядно демонструвало про наявний зв'язок порушень фізичного і ментального статусу пацієнтів з ГХ і ФП.

Результати аналізу величини ПКЗ за шкалою SF-36 і різними клінічними та інструментальними показниками (табл. 5.6) показали невелику кількість отриманих зв'язків.

Таблиця 5.6

Результати рангової кореляції Спірмена між психічною компонентою здоров'я за опитувальником SF-36 і різними клінічними та інструментальними показниками

Клінічні і інструментальні показники	Spearman R	T(N-2)	P-value
Вміст ST2 у плазмі, нг/л	-0,22	-2,07	0,04
Рівень ST2 у плазмі, бали (1 бал – ВН, 2 – Пр і 3 бали – ВВ рівень біомаркера)	-0,26	-2,45	0,01
ЧСС ніч за даними ХМ ЕКГ	-0,24	-2,23	0,02
VT за шкалою SF-36	0,42	4,28	<0,0001
SF за шкалою SF-36	0,55	5,58	<0,0001
RE за шкалою SF-36	0,62	7,27	<0,0001
MH за шкалою SF-36	0,48	5,00	<0,0001
ФКЗ за шкалою SF-36	0,38	3,84	0,0002

Примітка. ST2 - стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 у плазмі; ВН, Пр і ВВ – відносно низький, проміжний і відносно високий рівень біомаркера відповідно; ЧСС ніч – середньо-нічна частота серцевих скорочень, ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ; VT - життєздатність (Vitality); SF

- соціальне функціонування (Social Functioning); RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role Emotional); МН - психічне здоров'я (Mental Health) і ФКЗ – фізична компонента здоров'я.

Так, спостерігається, що зворотні кореляційні зв'язки між ПКЗ, як і у випадку ФКЗ, були визначені з вмістом біомаркеру ST2 в нг/л ($R=-0,22$; $p=0,04$) і його відносним рівнем у плазмі ($R=-0,26$; $p=0,01$), що за силою впливу (за величиною R відповідно) демонструвало менш переконливу асоціацію ніж у випадку ФКЗ. Крім того був визначений зворотний зв'язок ПКЗ з величиною середньо-нічної ЧСС, розрахованої за даними ХМ ЕКГ ($R=-0,24$; $p=0,02$), а також, як і при попередньому аналізі, низка позитивних кореляційних зв'язків з взаємопов'язаними за умовами розрахунку показниками якості життя за опитувальником SF-36 – VT (Vitality – життєздатність) ($R=0,42$; $p<0,0001$), SF (Social Functioning - соціальне функціонування) ($R=0,55$; $p<0,0001$), RE (Role Emotional – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом) ($R=0,62$; $p<0,0001$), МН (Mental Health – психічне здоров'я) ($R=0,48$; $p<0,0001$) та ФКЗ ($R=0,38$; $p=0,0002$). Отже, найбільший вплив у формуванні величини балу ПКЗ за опитувальником SF-36 мають такі складові як Role Emotional (RE) і Social Functioning (SF). У свою чергу зв'язок ПКЗ з величиною середньо-нічної ЧСС може демонструвати асоціацію між гіперактивацією симпато-адреналової системи і погіршенням психічного здоров'я обстежених.

Слід сказати, що досить не очікуваними для нас виявились результати рангового кореляційного аналізу між величиною сумарного балу за опитувальником MLHFQ і різними клінічними та інструментальними показниками (табл. 5.7). Так, результати аналізу свідчили про наявність статистично значимих асоціативних зв'язків сумарного балу за MLHFQ з великою кількістю різнопланових показників.

По-перше, звертає увагу принциповий факт – відсутність статистично значимих зв'язків з вмістом і рівнем у плазмі біомаркеру ST2 і наявність - з вмістом ($R=0,41$, $p<0,0001$) і рівнем ($R=0,42$, $p<0,0001$) у плазмі іншого

біомаркеру NT-proBNP. Останній за даними більшості досліджень характеризує рівень біомеханічного стресу міокарда [30].

Таблиця 5.7

Результати рангової кореляції Спірмена між величиною сумарного балу за опитувальником MLHFQ і різними клінічними та інструментальними показниками

Клінічні і інструментальні показники	Spearman R	T(N-2)	P-value
1	2	3	4
Вміст NT-proBNP в нг/л	0,41	4,56	<0,0001
Рівень NT-proBNP у плазмі, бали (1 бал – ВН, 2 – Пр і 3 бали – ВВ рівень біомаркеру)	0,42	4,57	<0,0001
Наявність ФП, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,24	2,25	0,02
Тривалість гіпертензивного анамнезу, роки	0,32	3,09	0,003
ФК ХСН за NYHA	0,29	2,76	0,007
ІМТ, кг/м ²	0,28	2,68	0,009
Наявність ЦД, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,22	2,05	0,04
Наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,29	2,74	0,008
Клас за EHRA (шкала European Heart Rhythm Association, 2019)	0,30	2,87	0,005
Медикаментозна терапія як умова припинення пароксизмів ФП, в балах (1 – так, 0 – ні,)	-0,34	-3,31	0,001
Бал за шкалою CHA ₂ DS ₂ VASc (ризик тромболічних ускладнень)	0,31	3,12	0,002
ПП за даними ЕхоКГ, мм	0,31	2,95	0,005
ФВ ЛШ за даними ЕхоКГ, %	-0,26	-2,41	0,01
Т ЛА за даними ЕхоКГ, мм рт. ст.	0,34	3,28	0,001

1	2	3	4
ТМШПд за даними ЕхоКГ, мм	0,25	2,33	0,02
ВТМ за даними ЕхоКГ	0,22	2,00	0,04
Блокада ЛНПГ за даними ЕКГ, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,29	2,74	0,007
Добова к-ть парних і групових ШЕ за даними ХМ ЕКГ	0,22	2,05	0,04
РФ за шкалою SF-36	-0,25	-2,36	0,02

Примітка. NT-proBNP - N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду; ВН, Пр і ВВ – відносно низький, проміжний і відносно високий рівень біомаркера відповідно; ФП – фібриляція передсердь; ФК ХСН – функціональний клас хронічної серцевої недостатності; ІМТ – індекс маси тіла; ЦД – цукровий діабет; ЛШ – лівий шлуночек; ЕКГ – електрокардіографія; ПП – передньо-задній розмір правого передсердя; ЕхоКГ – ехокардіографія; ФВ ЛШ – глобальна фракція викиду лівого шлуночка; Т ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ВТМ – відносна товщина міокарда; ЛНПГ – ліва ніжка пучка Гіса; ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування електрокардіограми; РФ - фізичне функціонування (Physical Functioning).

Із клінічних даних пряму статистично значиму асоціацію з величиною сумарного балу за опитувальником MLHFQ виявили: наявність ФП ($R=0,24$, $p=0,02$) і ЦД ($R=0,22$, $p=0,04$), тривалість гіпертензивного анамнезу в роках ($R=0,32$, $p=0,003$), величина ФК ХСН за NYHA ($R=0,29$, $p=0,007$), ІМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$ ($R=0,28$, $p=0,009$), балу за шкалою CHA₂DS₂VASc ($R=0,31$, $p=0,002$) і класу за шкалою EHRA ($R=0,30$, $p=0,005$). Останні шкали, як відомо, характеризують ризик тромбоемболічних ускладнень (мозкових інсультів) і тяжкість клінічного перебігу аритмії. Інтерес викликав факт наявності негативного кореляційного зв'язку сумарного балу з умовами припинення нападу ФП ($R=-0,34$, $p=0,001$), що демонструвало зростання резистентності до стандартної антиаритмічної терапії і,

відповідно, збільшення частоти застосування електроімпульсної терапії для конверсії синусового ритму, в разі збільшення величини сумарного балу.

Серед показників, отриманих при ЕКГ-дослідженні прямий кореляційний зв'язок з сумарним балом за MLHFQ виявили наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона ($R=0,29$, $p=0,008$), наявність блокади ЛНПГ ($R=0,29$, $p=0,007$) і величина добової кількості парних і групових ШЕ за даними ХМ ЕКГ ($R=0,22$, $p=0,04$). Отже, отримані дані показували, що погіршення якості життя пацієнтів ГХ, визначене за опитувальником MLHFQ, слід було очікувати в разі наявності ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ і блокади ЛНПГ, а також у разі появи або збільшення частоти реєстрації парних і групових ШЕ впродовж доби.

Крім того наведені в табл. дані свідчать, що позитивний кореляційний зв'язок з сумарним балом за опитувальником MLHFQ виявила низка ЕхоКГ-показників, а саме – величина розміру ПП в мм ($R=0,31$, $p=0,005$), Т ЛА у мм рт. ст. ($R=0,34$, $p=0,001$), ТМШПд ($R=0,25$, $p=0,02$) і ВТМ ($R=0,22$, $p=0,04$). Натомість величина глобальної ФВ ЛШ у % виявила негативний кореляційний зв'язок з сумарним балом ($R=-0,26$, $p=0,01$), що демонструвало статистично значимий зв'язок погіршення якості життя пацієнтів зі зниженням скорочувальної здатності ЛШ. Отже, спостерігалось що зниження якості життя пацієнтів, оцінене за опитувальником MLHFQ, асоційоване з гемодинамічним перевантаженням правих відділів серця (збільшення ПП і Т ЛА), зниженням скорочувальної здатності ЛШ (зменшення ФВ ЛШ) і формуванням концентричної моделі ЛШ (збільшення ТМШПд і ВТМ).

Певний практичний інтерес викликала наявність зворотної асоціації величини сумарного балу за MLHFQ з PF за SF-36 (фізичне функціонування - Physical Functioning) ($R=-0,25$, $p=0,02$).

Резюме. Показано, що в пацієнтів ГХ інтегральний показник – фізична компонента здоров'я (ФКЗ) за опитувальником SF-36, в більшій мірі, пов'язана з такими характеристиками якості життя як фізичне функціонування ($R=0,61$; $p<0,0001$) і рольове функціонування, обумовлене фізичним станом ($R=0,65$;

$p < 0,0001$), а також з психічною компонентою здоров'я (ПКЗ) ($R = 0,38$; $p = 0,0002$), визначеним за тим же опитувальником. З'ясовано, що погіршення ФКЗ за SF-36 асоційовано з більш тривалим гіпертензивним анамнезом, збільшенням вмісту біомаркеру ST2 у плазмі та наявністю концентричної моделі ЛШ (збільшення показників ТЗСЛШд, ТМШПд і ВТМ, а також зменшення частоти випадків ЕГ ЛШ за даними ЕхоКГ).

Доведено, що в пацієнтів ГХ інтегральний показник – психічна компонента здоров'я (ПКЗ) за опитувальником SF-36, насамперед, пов'язана з такими характеристиками якості життя як соціальне функціонування ($R = 0,55$; $p < 0,0001$) і рольове функціонування, обумовлене емоційним станом ($R = 0,62$; $p < 0,0001$). Визначено, що погіршення ПКЗ за SF-36 асоційовано зі збільшенням вмісту біомаркеру ST2 у плазмі і величини середньо-нічної ЧСС за даними ХМ ЕКГ.

Продемонстровано, що в пацієнтів ГХ погіршення якості життя, яке визначається збільшенням сумарного балу за опитувальником MLHFQ, асоційовано зі зменшенням фізичного функціонування ($R = -0,25$, $p = 0,02$) за опитувальником SF-36, збільшенням вмісту біомаркеру NT-proBNP у плазмі (при відсутності зв'язку з ST2), наявністю ФП і ЦД, більш тривалим гіпертензивним анамнезом, зростанням величини ФК ХСН за NYHA, ІМТ, балу за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ і класу за шкалою EHRA, зростанням резистентності до стандартної антиаритмічної терапії і, відповідно, збільшення частоти застосування електроімпульсної терапії для конверсії синусового ритму, у разі наявності ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ і блокади ЛНПГ, збільшення частоти реєстрації парних і групових ШЕ впродовж доби, наявності ЕхоКГ-ознак гемодинамічного перевантаження правих відділів серця (збільшення ПП і ТЛА), зниженням скорочувальної здатності ЛШ (зменшення ФВ ЛШ) і формуванням концентричної моделі ЛШ (збільшення ТМШПд і ВТМ).

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях: [238, 240]

РОЗДІЛ 6

МОДЕЛЮВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПРОФІЛЮ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ЗА ВМІСТОМ БІОМАРКЕРІВ N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ І СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ

З погляду на те, що біомаркери NTpro-BNP і ST2, які використані в нашому дослідженні, відповідають за певні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи, логічно допустити, що їх рівень асоціюється з різним перебігом і прогнозом захворювання та, відповідно, з різним клінічним профілем пацієнтів. Тому в розділі 6 дисертації було здійснено моделювання клінічного профілю пацієнтів з ГХ і ФП з різним рівнем NTpro-BNP і ST2 у плазмі. Останні були умовно виділені для обстеженої нами вибірки пацієнтів з урахуванням величини медіани показників (див. розділи 3.1-3.2). Моделювання здійснювалось окремо для кожного біомаркеру.

6.1 Моделювання клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП за вмістом біомаркеру NTpro-BNP у плазмі

На 1-му етапі аналізу (з метою “фільтрації” і відбору найбільш інформативних показників) був використаний ранговий кореляційний аналіз Спірмена (Spearman Rank Order Correlations, модуль “Nonparametric Statistics” пакета StatSoft “Statistica” v. 12.0) між фактичним вмістом біомаркеру NTpro-BNP у плазмі (в нг/л) і різними клінічними і інструментальними показниками. У табл. 6.1 наведені результати проведеного аналізу.

Результати рангової кореляції Спірмена між вмістом NTpro-BNP у плазмі (в нг/л) і різними клінічними та інструментальними показниками

Клінічні і інструментальні показники	Spearman R	T(N-2)	P-value
Тривалість гіпертензивного анамнезу, роки	0,23	2,14	0,03
Гіпертрофія ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона в балах (1 бал – так, 0 – ні)	0,32	3,10	0,002
ФК за NYHA	0,27	2,61	0,01
ІМТ, кг/м ²	-0,25	-2,42	0,02
ПП за даними ЕхоКГ, мм	0,30	2,79	0,006
Т ЛА за даними ЕхоКГ, мм рт. ст.	0,29	2,75	0,007
Блокада ПГ ЛНПГ на ЕКГ в балах (1 бал – так, 0 – ні)	0,24	2,22	0,02
ЧСС ден за даними ХМ ЕКГ, за 1 хв	0,32	3,08	0,002
ЧСС доб за даними ХМ ЕКГ, за 1 хв	0,31	3,03	0,003
Ці за даними ХМ ЕКГ, ум. од.	0,26	2,46	0,01
Добова кількість ШЕ за даними ХМ ЕКГ	0,27	2,54	0,01
ШКФ за формулою СКD-EPI, мл/хв/1,73м ²	-0,28	-2,71	0,008
Сумарний бал за опитувальником MLHFQ	0,41	4,56	<0,0001

Примітка. Тут і в наступних таблицях: ЛШ – лівий шлуночок, ЕКГ – електрокардіографія, ЕхоКГ – ехокардіографія, ХМ – холтерівське моніторування, ФК – функціональний клас, ІМТ – індекс маси тіла, ПП – розмір правого передсердя, Т ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ПГ ЛНПГ – передня гілка лівої ніжки пучка Гіса, ЧСС ден і ЧСС доб – середньо-денна і середньо-добова частота серцевих скорочень відповідно, Ці – циркадний індекс, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Слід звернути увагу, що в табл. 6.1 внесені лише ті показники, які показали статистично значущі рангові кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) з вмістом біомаркеру в плазмі. Саме ці показники і були взяті для наступного аналізу – множинної лінійної регресії (Multiple Linear Regression модуль “Multiple Regression” пакета StatSoft “Statistica” v. 12.0), результати якого наведені в табл. 6.2. Виключення склали показники ХМ ЕКГ (ЧСС ден, ЧСС доб і ЦІ – співвідношення ЧСС ден до ЧСС ніч), які мали однакову клінічну інтерпретацію, тому до подальшого регресійного аналізу був взятий лише показник ЧСС ден, який мав найбільший коефіцієнт кореляції.

У якості вихідного параметру множинної лінійної регресії був взятий рівень NTpro-BNP у плазмі в балах, де 1 бал – рівень біомаркеру ≤ 485 і 2 бали - > 485 нг/л відповідно.

При проведенні множинного регресійного аналізу з метою визначення найбільш інформативної комбінації показників була використана процедура (“*Forward sterwise*”) покрокового включення ознак, що дозволило нам визначити комбінацію з найбільшим коефіцієнтом множинної регресії - коефіцієнтом детермінації (R^2) (табл. 6.2). Крім того в таблиці наведені *beta-коефіцієнти* для отриманих параметрів моделі, які демонструють характер і силу зв'язку з вихідним параметром, рівень їх статистичної значимості (*p-value*) та *сила впливу* параметрів на вихідний параметр в балах. Останній розраховували як відношення бета-коефіцієнту параметру до суми бета-коефіцієнтів усіх параметрів моделі, помноженої на 100 і округленої до цілих.

У примітці таблиці наведена також інформативність отриманої моделі. Звертає увагу доволі високий коефіцієнт множинної регресії ($R^2=0,64$) з рівнем значущості $p=0,00002$.

Отже, аналізуючи отримані дані спостерігалось, що в модель клінічного профілю пацієнта за рівнем NTpro-BNP в плазмі увійшло 7 клінічних і інструментальних параметрів, які виявили статистично значущі регресійні зв'язки з рівнем біомаркеру ($p < 0,05$): 1) тривалість гіпертензивного анамнезу в роках ($\text{beta}=0,008$; $p=0,048$); 2) наявність ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за

критеріями Соколова-Лайона ($\beta=0,106$; $p=0,008$); 3-4) величина розміру ПП в мм ($\beta=0,137$; $p=0,002$) і Т ЛА в мм рт. ст. за даними ЕхоКГ ($\beta=0,038$; $p=0,01$); 5) ЧСС ден за 1 хв за даними ХМ ЕКГ ($\beta=0,150$; $p<0,0001$); 6) величина ШКФ, розрахована за формулою СКД-ЕРІ в мл/хв/1,73м² ($\beta=-0,113$; $p=0,005$) і 7) величина сумарного балу за опитувальником MLHFQ ($\beta=0,193$; $p<0,0001$).

Таблиця 6.2

Результати множинної лінійної регресії з вихідним параметром рівнем NTpro-BNP у плазмі в балах

Параметри моделі	Beta-коefficient	P-value	Сила впливу в балах
Тривалість гіпертензивного анамнезу, роки	0,008	0,048	1
Гіпертрофія ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона в балах (1 бал – так, 0 – ні)	0,106	0,008	14
ПП за даними ЕхоКГ, мм	0,137	0,002	18
СТЛа за даними ЕхоКГ, мм рт. ст.	0,038	0,01	5
ЧСС ден за даними ХМ ЕКГ, за 1 хв	0,150	<0,0001	20
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	-0,113	0,005	15
Сумарний бал за опитувальником MLHFQ	0,193	<0,0001	26

Примітка. *Інформативність отриманої моделі*: коефіцієнт детермінації (множинної лінійної регресії) - $R^2=0,64$; фактичний критерій Фішера (F) = 56,73 при належному рівні (df) = 3,16; рівень значущості (p) моделі = 0,00002; стандартна похибка аналізу за моделлю (St. Error of estimate) = 0,04.

Практично всі показники мали прямий регресійний зв'язок з рівнем NTpro-BNP в плазмі (збільшення рівня біомаркера в плазмі передбачало

збільшення величини показника або перехід на більший бал), в той час як лише один параметр виявив зворотний регресійний зв'язок з рівнем біомаркера – величина ШКФ в мл/хв/1,73м². Останнє демонструвало, що збільшення рівня NTpro-BNP в плазмі передбачало фактичне зменшення величини ШКФ та погіршення фільтраційної функції нирок та навпаки.

Розрахована сила впливу параметрів на рівень NTpro-BNP в плазмі в балах показала, що найбільший вплив мали величина сумарного балу за опитувальником MLHFQ (вплив = 26 балів), середньо-денної ЧСС (20 балів) і розміру ПП (18 балів), в той час як найменший – величина Т ЛА (5 балів) і тривалість гіпертензивного анамнезу (1 бал). Такі параметри як величина ШКФ за формулою СКД-ЕРІ і наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ займали проміжне положення – їх вплив склав 15 і 14 балів відповідно.

Таким чином, проведений аналіз демонстрував, що найбільший вплив на рівень NTpro-BNP в плазмі мали рівень якості життя, визначений за опитувальником MLHFQ, адаптованим до пацієнтів з ХСН; характер регуляції денної ЧСС, що, насамперед, відображало активність симпато-адреналової системи та характер гемодинамічного перевантаження правих відділів серця, що характеризується ЕхоКГ-розміром ПП. В меншій мірі вплив на рівень біомаркеру виявили характер порушень фільтраційної функції нирок, що є наслідком кардіоренального континууму в пацієнтів з АГ і характеризується величиною ШКФ, та характер структурного ураження міокарда ЛШ, яке визначається ознаками гіпертрофії на ЕКГ.

Для побудови клінічного профілю пацієнтів з різним рівнем NTpro-BNP в плазмі ми використали, як було показано вище, два рівня біомаркеру ≤ 485 і > 485 нг/л. Крім того для кожного виділеного рівня біомаркеру були розраховані порогові значення параметрів моделі (табл. 6.3), що надавало можливість провести більш детальну оцінку клінічного портрету пацієнтів. Порогові значення кількісних параметрів були розраховані як значення, які визначали максимальну інформативність (а саме максимальну величину відношення шансів подій - ВШП) у прогнозуванні різних рівнів NTpro-BNP в

плазмі відповідно. Для дискретних величин порогові значення (у разі позитивного регресійного зв'язку) брались як 0 балів для рівня ≤ 485 нг/л і як 1 бал – для рівня > 485 нг/л відповідно. ВШП в цих випадках відображали лише ймовірність реалізації даної події.

Таблиця 6.3

**Порогові значення для параметрів моделі клінічного профіля пацієнтів
залежно від рівня NTpro-BNP у плазмі**

Параметри моделі	Порогові значення параметрів для різних рівнів NTpro-BNP у плазмі	
	> 485 нг/л	≤ 485 нг/л
Тривалість гіпертензивного анамнезу, роки	>12 років ВШП=15/14=1,1	<8 років ВШП=18/11=1,6
Гіпертрофія ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона в балах (1 бал – так, 0 – ні)	Так ВШП=19/10=1,9	Ні ВШП=23/6=3,8
ПП за даними ЕхоКГ, мм	>36 мм ВШП=21/8=2,6	<34 мм ВШП=17/12=1,4
Т ЛА за даними ЕхоКГ, мм рт. ст.	>38 мм рт. ст. ВШП=16/13=1,2	<33 мм рт. ст. ВШП=14/15=0,93
ЧСС ден за даними ХМ ЕКГ, за 1 хв	>110 за 1 хв ВШП=18/11=1,6	<92 за 1 хв ВШП=20/9=2,2
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	<56 мл/хв/1,73м ² ВШП=20/9=2,2	>68 мл/хв/1,73м ² ВШП=16/13=1,2
Сумарний бал за опитувальником MLHFQ	>27 ВШП=22/7=3,1	<21 ВШП=19/10=1,9

Примітка. ВШП – відносні шанси подій, розраховані як співвідношення шансів, що подія відбулась, до шансів, що не відбувалась відповідно.

Отже, аналізуючи дані табл. 6.3, слід було звернути увагу на той факт, що порогові значення параметру, визначені для різних рівнів NTpro-BNP в плазмі, мають різне прогностичне значення в апіорному передбаченні різних рівнів

біомаркера. Так, тривалість гіпертензивного анамнезу >12 років в 1,1 рази збільшує апіорну ймовірність рівня біомаркеру > 485 нг/л, порівняно з пацієнтами з менш тривалим гіпертензивним анамнезом; в той час як анамнез < 8 років у 1,6 разів збільшує ймовірність рівня ≤ 485 нг/л, порівняно з пацієнтами з більш тривалим підвищенням АТ відповідно. Останнє демонструє, що не тривалий гіпертензивний анамнез (< 8 років) з більшою ймовірністю надає можливість передбачити рівень NTpro-BNP ≤ 485 нг/л, ніж тривалий гіпертензивний анамнез (>12 років) – рівень біомаркеру > 485 нг/л. Така логістика стосується і інших параметрів наведених у відповідній таблиці.

Таким чином, виходячи з отриманих нами даних, слід було думати, що для клінічного профілю пацієнтів з ГХ і ФП у не залежності від її варіанту в разі рівня NTpro-BNP в плазмі > 485 нг/л характерним буде наступне:

- тривалий гіпертензивний анамнез (максимальне ВШП=1,1 визначено для тривалості АГ >12 років);

- наявність ознак значимого структурного ремоделювання ЛШ, що визначається ознаками гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (ВШП=1,9 у разі наявності ознаки);

- наявність ознак гемодинамічного перевантаження правих відділів серця, що характеризується збільшенням розміру ПП (максимальне ВШП=2,6 для ПП > 36 мм) або/і підвищенням тиску в ЛА за даними ЕхоКГ (максимальне ВШП=1,2 для СТЛа > 38 мм рт. ст.);

- наявність ознак гіперактивації симпато-адреналової системи, що характеризується збільшенням ЧСС ден при ХМ ЕКГ (максимальне ВШП=1,6 для ЧСС ден > 110 за 1 хв);

- наявність кардіоренальних порушень і хронічної хвороби нирок, що визначається зменшенням ШКФ (максимальне ВШП=2,2 для ШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ <56 мл/хв/1,73м²);

- зниження якості життя за опитувальником MLHFQ (максимальне ВШП=3,1 для сумарного балу > 27).

Спостерігається, що найбільші шанси в прогнозуванні рівня NTpro-BNP

в плазмі > 485 нг/л має величина сумарного балу > 27 за MLHFQ. Це свідчить про суттєву асоціацію рівня біомаркеру з якістю життя обстежених пацієнтів. Також достатньо високі шанси в прогнозуванні такого рівня NTpro-BNP в плазмі визначені для ПП > 36 мм і ШКФ < 56 мл/хв/1,73м². Останнє демонструє той факт, що рівень біомаркеру > 485 нг/л в пацієнтів з ГХ і ФП визначається, насамперед, характером гемодинамічного перевантаження правих відділів серця і станом кардіоренальних порушень. При цьому слід звернути увагу, що пацієнти з первинними нефрологічними захворюваннями в наше дослідження не включались.

У свою чергу для клінічного профілю пацієнтів у разі рівня NTpro-BNP в плазмі ≤ 485 нг/л характерним буде наступне:

- не тривалий гіпертензивний анамнез (максимальне ВШП=1,6 визначено для анамнезу < 8 років);
- відсутність суттєвого структурного ремоделювання ЛШ, що визначається відсутністю ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (ВШП=3,8 у разі відсутності ознаки);
- відсутність інструментальних ознак гемодинамічного перевантаження правих відділів серця, що характеризується нормальним розміром ПП (максимальне ВШП=1,4 для ПП < 34 мм) або/і не високим тиском у ЛА за даними ЕхоКГ (максимальне ВШП=0,93 для Т ЛА < 33 мм рт. ст.);
- відсутність ознак гіперактивації симпато-адреналової системи, що характеризується нормальним рівнем ЧСС ден при ХМ ЕКГ (максимальне ВШП=2,2 для ЧСС ден < 92 за 1 хв);
- відсутність кардіоренальних порушень і хронічної хвороби нирок, що визначається нормальною величиною ШКФ (максимальне ВШП=1,2 для ШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ > 68 мл/хв/1,73м²);
- легким погіршенням якості життя пацієнтів за опитувальником MLHFQ (максимальне ВШП=1,9 для сумарного балу < 21).

Звертає увагу, що апріорний клінічний портрет пацієнта з ГХ і ФП та рівнем NTpro-BNP в плазмі ≤ 485 нг/л з високою долею ймовірності передбачає,

насамперед, відсутність суттєвих структурних змін міокарда ЛШ і ознак його гіпертрофії на ЕКГ та нормальну величину середньо-денної ЧСС. Так, у разі відсутності гіпертрофії ЛШ на ЕКГ шанси такого рівня біомаркеру в 3,3 рази вищі ніж при її наявності, в той час як при рівні ЧСС ден < 92 - в 2,2 рази вище порівняно з ЧСС > 92 за 1 хв. Крім того клінічний портрет пацієнта з ГХ і ФП і рівнем NTpro-BNP в плазмі ≤ 485 нг/л передбачає не тривалий гіпертензивний анамнез (< 8 років), відсутність ознак гемодинамічного перевантаження правих відділів серця (ПП < 34 мм або/і Т ЛА < 33 мм рт. ст.); відсутність кардіоренальних порушень (ШКФ > 68 мл/хв/1,73м²) і легке погіршення якості життя (сумарний бал за MLHFQ < 21).

Резюме. Доведено, що в пацієнтів з ГХ і ФП, не залежно від її клінічного варіанта, у разі рівня NTpro-BNP в плазмі > 485 нг/л можливо передбачити наступний клінічний портрет: гіпертензивний анамнез > 12 років (ВШП=1,1), наявність ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (ВШП=1,9); збільшення ПП > 36 мм (ВШП=2,6) і Т ЛА > 38 мм рт. ст. за даними ЕхоКГ (ВШП=1,2); зростання ЧСС ден > 110 за 1 хв при ХМ ЕКГ (ВШП=1,6); зменшення величини ШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ < 56 мл/хв/1,73м² (ВШП=2,2) і збільшення сумарного балу за MLHFQ > 27 (ВШП=3,1). Домінуючими маркерами такого рівня біомаркеру в цих пацієнтів є зниження якості життя за рахунок симптомів ХСН, інструментальні ознаки гемодинамічного перевантаження правих відділів і клінічно значимі кардіоренальні порушення.

У свою чергу в пацієнтів з ГХ і ФП при рівні NTpro-BNP в плазмі ≤ 485 нг/л можливо передбачити наступний клінічний профіль: гіпертензивний анамнез < 8 років (ВШП=1,6); відсутність ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (ВШП=3,8); розмір ПП < 34 мм (ВШП=1,4) і/або величина СТЛа за даними ЕхоКГ < 33 мм рт. ст. (ВШП=0,93); ЧСС ден при ХМ ЕКГ < 92 за 1 хв (ВШП=2,2); величина ШКФ, розрахована за формулою СКД-ЕРІ > 68 мл/хв/1,73м² (ВШП=1,2) і сумарний бал за MLHFQ < 21 (ВШП=1,9).

Домінуючими маркерами такого рівня NTpro-BNP в пацієнтів з ГХ і ФП є відсутність ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ (виключає наявність суттєвих структурних уражень міокарда ЛШ) та сбалансований стан симпато-адреналової активності за характером циркадної регуляції ЧСС.

6.2 Моделювання клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП за вмістом біомаркеру ST2 у плазмі

Аналіз, представлений у розділі 6.2, проведений за сценарієм, який використаний у розділі 6.1 для біомаркеру NTpro-BNP. Так, на 1-му етапі був проведений ранговий кореляційний аналіз Спірмена (Spearman Rank Order Correlations, модуль “Nonparametric Statistics” пакета StatSoft “Statistica” v. 12.0) для визначення характеру зв’язків між фактичним вмістом ST2 у плазмі (в нг/л) і різними клінічними та інструментальними показниками. Результати кореляційного аналізу наведені в **табл. 6.4** (продемонстровані лише ті показники, які виявили статистично значущі кореляційні зв’язки).

Звертало увагу, що фактичний вміст ST2 у плазмі (у нг/л) показав статистично значимі кореляційні зв’язки з 3-ма клінічними (наявність ХКХ, ЦД II типу і величина ФК ХСН – $R=0,28$; $0,24$ і $0,27$ відповідно, $p<0,01$), 2-ма інструментальними (наявність ТКН за даними ЕхоКГ і блокади ПНПГ за даними ЕКГ - $R=0,25$ і $0,30$ відповідно, $p<0,008$) і 4-ма показниками, які використовувались для оцінки якості життя пацієнтів за опитувальником SF-36 (PF, RE, PH і MH - $R=-0,21$; $-0,22$; $-0,35$ і $-0,23$ відповідно, $p<0,03$). Останні, на відміну від клінічних і інструментальних показників, виявили зворотний кореляційний зв’язок, що демонструвало зменшення величин показників (а тобто погіршення якості життя) при збільшенні вмісту ST2 у плазмі та навпаки.

Отже, показники, наведені в табл. 6.4 були взяті для наступного аналізу – множинної лінійної регресії (Multiple Linear Regression модуль “Multiple Regression” пакета StatSoft “Statistica” v. 12.0), результати якого наведені в табл. 6.5. У якості вихідного параметру регресійного аналізу був взятий рівень ST2 у

плазмі в балах, де 1 бал – рівень біомаркеру $\leq 19,8$ і 2 бали – $> 19,8$ нг/л відповідно.

Таблиця 6.4

**Результати рангової кореляції Спірмена між вмістом ST2 у плазмі
(в нг/л) і різними клінічними та інструментальними показниками**

Клінічні і інструментальні показники	Spearman R	T(N-2)	P-value
Наявність ХКХ, бали (так -1; ні – 0)	0,28	3,72	0,0006
Наявність ЦД, бали (так -1; ні – 0)	0,24	2,80	0,009
ФК ХСН	0,27	3,56	0,0008
Наявність помірної ТКН, бали (так -1; ні – 0)	0,25	2,72	0,007
Наявність блокади ПНПГ, бали (так -1; ні – 0)	0,30	4,08	0,0004
PF за шкалою SF-36, бали	-0,21	-2,25	0,02
RE за шкалою SF-36, бали	-0,22	-2,38	0,01
RH за шкалою SF-36, бали	-0,35	-4,67	<0,0001
MH за шкалою SF-36, бали	-0,23	-2,46	0,01

Примітка. Тут і в наступних таблицях: ХКХ – хронічна коронарна хвороба; ФК – функціональний клас, ЦД – цукровий діабет; ХСН – хронічна серцева недостатність; ТКН – трикуспідальна недостатність; ПНПГ – права ніжка пучка Гіса; PF (Physical Functioning) - фізичне функціонування; RE (Role Emotional) - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; RH – фізична і MH – психічна компоненти здоров'я відповідно

Як і в розділі 6.1, при проведенні множинного регресійного аналізу з метою визначення найбільш інформативної комбінації показників була використана процедура (“*Forward stepwise*”) покрокового включення ознак, що дозволило нам визначити комбінацію з найбільшим коефіцієнтом детермінації (R^2) (табл. 6.5). У примітці табл. наведена інформативність отриманої регресійної моделі. Спостерігається доволі високий коефіцієнт множинної

регресії ($R^2=0,59$) з рівнем значущості $p=0,0004$.

Таблиця 6.5

Результати множинної лінійної регресії з вихідним параметром - рівнем ST2 у плазмі в балах

Параметри моделі	Beta-коєфіцієнт	P-value	Сила впливу в балах
Наявність ХКХ, бали (так -1; ні - 0)	0,221	0,0008	20
ФК ХСН	0,109	0,006	10
Наявність ЦД, бали (так -1; ні - 0)	0,082	0,02	7
Наявність помірної ТКН, бали (так -1; ні - 0)	0,138	0,005	12
Наявність блокади ПНПГ, бали (так -1; ні - 0)	0,243	0,0007	22
РН за шкалою SF-36, бали	-0,327	<0,0001	29

Примітка. *Інформативність отриманої моделі*: коефіцієнт детермінації (множинної лінійної регресії) - $R^2=0,59$; фактичний критерій Фішера (F) = 47,42 при належному рівні (df) = 3,12; рівень значущості (p) моделі = 0,0004; стандартна похибка аналізу за моделлю (St. Error of estimate) = 0,06.

Отже, результати множинного лінійного регресійного аналізу свідчили, що в модель клінічного профілю пацієнта за рівнем ST2 у плазмі увійшло 6 клінічних і інструментальних параметрів, які виявили статистично значущі регресійні зв'язки з рівнем біомаркера ($p<0,05$): 1) наявність клінічно і інструментально верифікованої ХКХ: стабільної стенокардії напруги I-III ФК ($\beta=0,221$; $p=0,0008$); 2) величина ФК ХСН за NYHA ($\beta=0,109$; $p=0,006$); 3) наявність коморбідного ЦД II типу ($\beta=0,082$; $p=0,02$); 4) наявність помірної ТКН за даними ЕхоКГ ($\beta=0,138$; $p=0,006$); 5) наявність блокади ПНПГ на стандартній ЕКГ ($\beta=0,243$; $p=0,0007$) і 6) величина балу фізичної компоненти здоров'я (РН) за опитувальником SF-36 ($\beta=-0,327$; $p<0,0001$).

Практично всі показники мали прямий регресійний зв'язок з рівнем ST2 у плазмі (збільшення рівня біомаркера в плазмі передбачало збільшення величини регресорів), за виключенням одного, який виявив зворотний регресійний зв'язок з рівнем біомаркера – величина балу РН за опитувальником SF-36. Останнє демонструвало, що збільшення рівня ST2 у плазмі передбачало фактичне зменшення величини РН та погіршення якості життя за рахунок фізичної компоненти здоров'я пацієнта та навпаки.

Розрахована сила впливу параметрів на рівень ST2 у плазмі в балах показала, що найбільший вплив виявили величина балу РН за опитувальником SF-36 (вплив = 29 балів), наявність блокади ПНПГ (22 бали) і наявність ХКХ (20 балів). Такі регресори як наявність ЦД II типу (7 балів) і величина ФК ХСН за NYHA (10 балів) показали найменший вплив на вихідний параметр.

Таким чином, проведений регресійний аналіз демонстрував, що найбільший вплив на рівень ST2 у плазмі мали рівень якості життя, обумовлений фізичною компонентою здоров'я і визначений за опитувальником SF-36, наявність блокади ПНПГ на ЕКГ, не виключено, як ознака гемодинамічного перевантаження ПШ та наявність клінічно значимої ХКХ. У меншій мірі на рівень біомаркеру в плазмі впливали наявність помірної клапанної дисфункції трикуспідального клапана, супутній ЦД II типу і величина ФК ХСН за NYHA.

Для побудови клінічного профілю пацієнтів з різним рівнем ST2 у плазмі ми використали два рівня біомаркеру – $\leq 19,8$ і $> 19,8$ нг/л відповідно. Крім того для кожного виділеного рівня біомаркеру були розраховані порогові значення параметрів моделі (табл. 6.6), що надавало можливість провести більш детальну оцінку клінічного портрету пацієнтів (методологія розрахунку наведена в попередньому розділі 6.1).

Отже, аналізуючи дані табл. 6.6, слід було звернути увагу на той факт, що порогові значення параметру, визначені для різних рівнів ST2 у плазмі, мали різне прогностичне значення для апріорного передбачення різних рівнів біомаркера. Так, наявність верифікованої стенокардії напруги I-III ФК у

пацієнтів з ГХ II стадії і ФП у 2,3 рази підвищує апіорну ймовірність рівня ST2 > 19,8 нг/л у плазмі, порівняно з тими пацієнтами, які не мають супутньої ХКХ. У той же час відсутність супутньої ХКХ у 12,5 разів збільшує ймовірність рівня ST2 ≤ 19,8 нг/л в плазмі, порівняно з тими, хто має супутню ХКХ. Останнє показує, що відсутність супутньої ХКХ з більшою долею ймовірності дозволяє прогнозувати більш низький і виключати більш високий рівень відповідно, ніж наявність ХКХ – передбачати більш високий і виключати низький рівень. Така логістика стосується і інших параметрів наведених у відповідній таблиці. Натомість слід враховувати, що наведені ВШП для різних чинників є умовними, оскільки розроблені на не великій і окремій виборці за деля, в більшій мірі, виведення порогових значень кількісних параметрів регресійної моделі.

Таблиця 6.6

**Порогові значення для параметрів моделі клінічного профіля пацієнтів
залежно від рівня ST2 у плазмі**

Параметри моделі	Порогові значення параметрів для різних рівнів ST2 у плазмі	
	> 19,8 нг/л	≤ 19,8 нг/л
Наявність ХКХ, бали (так -1; ні - 0)	Так ВШП=21/9=2,3	Ні ВШП=25/2=12,5
ФК ХСН за NYHA	≥2 ВШП=22/8=2,8	1 ВШП=13/14=0,9
Наявність ЦД, бали (так -1; ні - 0)	Так ВШП=11/19=0,6	Ні ВШП=26/1=26,0
Наявність помірної ТКН, бали (так -1; ні - 0)	Так ВШП=18/12=1,5	Ні -
Наявність блокади ПНПГ, бали (так -1; ні - 0)	Так ВШП=16/14=1,1	Ні -
РН за шкалою SF-36, бали	<51 балів ВШП=23/7=3,3	>57 балів ВШП=17/10=1,7

Примітка. ВШП – відносні шанси подій, розраховані як співвідношення шансів, що подія відбулась, до шансів, що не відбувалась відповідно.

Таким чином, виходячи з отриманих нами даних, слід було думати, що для клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП, не залежно від її варіанту, при рівні ST2 в плазмі $> 19,8$ нг/л характерним буде наступне:

- наявність клінічних і інструментальних ознак супутньої ХКХ: стенокардії напруги I-III ФК (ВШП=2,3 визначено для наявності ознаки);
- наявність клінічно маніфестованих симптомів ХСН (максимальне ВШП=2,8 визначено для ФК ≥ 2 за NYHA);
- наявність супутнього ЦД II типу (ВШП=0,6 для наявності ознаки). Низька величина ВШП для ЦД пов'язана, насамперед, з малою кількістю цих випадків у обстеженій вибірці пацієнтів (розд. 2.1);
- наявність гемодинамічного перевантаження ПШ, що характеризується помірною дисфункцією трикуспідального клапана за даними ЕхоКГ (ВШП=1,5 для наявності помірної ТКН) і блокадою ПНПГ за даними ЕКГ (ВШП=1,1 для наявності ознаки);
- зниження якості життя за рахунок фізичної компоненти здоров'я, визначеної за опитувальником SF-36 (максимальне ВШП=3,3 для PH < 51 балів).

Звертає увагу доволі тісна асоціація рівня ST2 $> 19,8$ нг/л зі зниженням якості життя пацієнтів за рахунок фізичної компоненти здоров'я, наявністю супутніх ХКХ і ЦД II типу та клінічно маніфестованої ХСН з ФК ≥ 2 за NYHA. Отримані дані демонструють той факт, що в пацієнтів ГХ і ФП рівень біомаркеру $> 19,8$ нг/л визначається, насамперед, станом якості життя і, в першу чергу, фізичної компоненти здоров'я; характером ураження коронарного русла і міокардіальної дисфункції.

У свою чергу для клінічного профілю пацієнтів у разі рівня ST2 у плазмі $\leq 19,8$ нг/л характерним буде наступне:

- відсутність ХКХ (ВШП=12,5 для відсутності ХКХ);
- наявність легких клінічних симптомів ХСН (ВШП=0,9 у разі ФК ХСН за NYHA =1);
- відсутність ЦД II типу (ВШП=26,0 у разі відсутності ознаки);

- відсутність ознак гемодинамічного перевантаження ПШ, що характеризується відсутністю помірної дисфункції трикуспідального клапана за даними ЕхоКГ і блокади ПНПГ на стандартній ЕКГ (ВШП не визначені в обох випадках унаслідок повної відсутності ознак при ВН біомаркеру);

- легким зниженням фізичної компоненти здоров'я згідно опитувальника SF-36 (максимальне ВШП=1,7 для PH > 57 балів).

Спостерігається, що апріорний клінічний портрет пацієнта ГХ і ФП та рівнем ST2 у плазмі $\leq 19,8$ нг/л з високою долею ймовірності передбачає, насамперед, відсутність клінічно маніфестованих симптомів ХКХ і ЦД II типу, відсутність інструментальних ознак гемодинамічного перевантаження ПШ і легкі порушення якості життя пацієнтів, насамперед, фізичної компоненти здоров'я.

Резюме. Доведено, що в пацієнтів ГХ і ФП, не залежно від її клінічного варіанта, у разі рівня ST2 у плазмі $> 19,8$ нг/л можливо передбачити наступний клінічний портрет: наявність клінічних і інструментальних ознак супутньої ХКХ: стенокардії напруги I-III ФК (ВШП=2,3); наявність клінічно маніфестованих ознак ХСН, які відповідають ФК ≥ 2 за NYHA (ВШП=2,8); наявність супутнього ЦД II типу (ВШП=0,6); наявність гемодинамічного перевантаження ПШ, що характеризується помірною ТКН за даними ЕхоКГ (ВШП=1,5) і блокадою ПНПГ на стандартній ЕКГ (ВШП=1,1) та зниження якості життя за рахунок фізичної компоненти здоров'я (PH < 51 балів), визначеної за опитувальником SF-36 (ВШП=3,3).

У якості провідних маркерів такого рівня біомаркеру в цих пацієнтів є зниження якості життя і, в першу чергу, фізичної компоненти здоров'я; характер ураження коронарного русла і міокардіальної дисфункції.

У пацієнтів ГХ і ФП при рівні ST2 в плазмі $\leq 19,8$ нг/л можливо передбачити наступний клінічний профіль: відсутність ХКХ (ВШП=12,5); наявність легких клінічних симптомів ХСН з ФК за NYHA=1 (ВШП=0,9); відсутність ЦД II типу в анамнезі (ВШП=26,0); відсутність інструментальних

ознак гемодинамічного перевантаження ПШ - помірної ТКН за даними ЕхоКГ і блокади ПНПГ на стандартній ЕКГ і легке погіршення якості життя пацієнтів за рахунок фізичної компоненти здоров'я ($PH > 57$ балів) згідно опитувальника SF-36 (ВШП=1,7).

У якості провідних маркерів такого рівня ST2 в пацієнтів ГХ і ФП слід розглядати відсутність ХКХ і ЦД II типу, інструментальних ознак гемодинамічного перевантаження ПШ і легкі порушення якості життя пацієнтів за рахунок фізичної компоненти здоров'я.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях: [237]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження направлене на вивчення ФП - найбільш частого порушення серцевого ритму, яке зустрічається в європейській і в українській популяціях [18, 167]. Певну настороженість клініцистів викликає стрімке зростання поширеності ФП. Так, у наступні 20 років слід очікувати збільшення виявлення аритмії в популяції, що найменше в 2 рази, порівняно з минулими роками, а це ще в більшій мірі збільшить проблемність цієї аритмії.

Доволі частим клінічним дуєтом в сучасній лікарській практиці є поєднання ГХ з ФП [13, 27, 180]. Основна проблема такого поєднання пов'язана з тісним зв'язком захворювань з розвитком чисельних серцево-судинних подій, в тому числі і фатальних, та суттєвим зниженням тривалості і якості життя пацієнтів [167].

Сучасна медична практика все частіше ставить питання стосовно реальних можливостей ефективної оцінки стану пацієнтів і прогнозування перебігу різних серцево-судинних захворювань. Так, з цією метою, крім традиційних методів, можуть бути використані різні біомаркери, які, з одного боку, характеризують специфічність та тяжкість системних патофізіологічних процесів, а з іншого – демонструють високу інформативність в прогнозуванні різних серцево-судинних подій [25, 26, 124]. Серед різних біомаркерів велику цікавість викликають N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2). Саме ці біомаркери всебічно вивчаються при різній патології серцево-судинної та інших систем і саме ці біомаркери були задіяні в проведеному нами дослідженні. З іншого боку дослідниками висловлюється думка про доцільність використання багатомаркерних стратегій щодо підвищення ефективності діагностики різних серцево-судинних захворювань та стратифікації ризику різних несприятливих подій, де особлива увага приділяється саме паралельному визначенню вмісту NT-proBNP та ST2 у

плазмі [26, 180].

Таким чином, з метою удосконалення біомаркерного прогнозування клінічного портрету і якості життя пацієнтів ГХ і різними формами ФП нами проведено відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне клінічне дослідження з включенням 118 пацієнтів з ГХ без/та з ФП. Дослідження проведено в рамках чітко окреслених критеріїв включення та не включення в дослідження (наведені в розд. 2.1).

Так, основний клінічний масив дослідження був представлений 89 пацієнтами з ГХ II стадії і різними клінічними варіантами ФП, віком від 35 до 75 (в середньому $61,1 \pm 9,0$) років, серед них 43,8% - чоловіки і 56,2% – жінки відповідно. Групу порівняння склали 29 пацієнтів з ГХ II стадії без ФП, яка виключалась за анамнестичними даними та результатами ХМ ЕКГ. Вік пацієнтів групи порівняння коливався від 45 до 75 і в середньому склав $63,2 \pm 8,0$ років, серед них 55,2% - чоловіки і 44,8% – жінки відповідно.

У 63 (70,8%) пацієнтів виявляли помірну, у 14 (15,7%) – легку і 12 (13,5%) – тяжку АГ відповідно. Тривалість гіпертензивного анамнезу склала в середньому - $9,7 \pm 7,4$ років.

Серед клінічних варіантів ФП (ESC, 2020) пароксимальна форма діагностована в 30 (33,7%), персистуюча – в 30 (33,7%) і постійна – в 29 (32,6%) пацієнтів відповідно. Тривалість аритмічного анамнезу склала в середньому $3,6 \pm 2,3$ років. Частота нападів ФП у хворих з рецидивуючими формами знаходась у діапазоні від щоденних до 1 нападу в 52 дні і склала в середньому – 1 напад у $15,6 \pm 8,2$ днів. У 27 (30,3%) пацієнтів визначали I, 43 (48,3%) - II, 16 (18,0%) – III і лише в 3 (3,4%) – IV клас за EHRA (European Heart Rhythm Association, 2019).

У 24 (27,0%) обстежених була діагностована стабільна стенокардія напруги I-III ФК (ESC, 2019). При цьому в 13 (54,2%) пацієнтів виявляли II, у 5 (20,8%) – I і в 6 (25,0%) – III ФК стенокардії. Пацієнти з стенокардією IV ФК і гострими формами коронарної хвороби в дослідження не включались.

У всіх обстежених були визначені клінічні ознаки ХСН I-III ФК за NYHA

(ESC і HFA, 2021). Переважна більшість (72/80,9%) пацієнтів виявляли II, 7 (7,9%) - I і 10 (11,2%) - III ФК ХСН. Із фенотипічних варіантів ХСН 65 (73,0%) обстежених мали збережену (>50%), 20 (22,5%) – помірно знижену і лише 4 (4,5%) пацієнти – знижену (<40%) ФВ ЛШ. Із супутніх захворювань та станів абдомінально-конституційне ожиріння (у разі ІМТ ≥ 30 кг/м²) діагностоване у 39 (43,8%), цукровий діабет II типу - у 12 (13,5%) і значимі порушення фільтраційної функції нирок (у разі наявності протеїнурії/альбумінурії і/або зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) – у 43 (48,3%) пацієнтів.

Міжгруповий аналіз довів, що виділені групи були рандомізовані за віком і статтю пацієнтів, основними клінічними характеристиками АГ, кількістю випадків хронічної коронарної хвороби (ХКХ) і ФК стенокардії, а також за величиною ФК ХСН за NYHA.

Враховуючи великий інтерес до ФП і особливостей її перебігу при різних серцево-судинних захворюваннях нами проведена оцінка асоціації аритмії з різними клінічними і інструментальними показниками (розділ 2.1). Було отримано, що в пацієнтів ГХ II стадії наявність ФП асоційована з більш тривалим анамнезом ХКХ (8,3 проти 4,1 роки, $p=0,006$), наявністю конституційно-аліментарного ожиріння (43,8 % проти 17,2 %, $p=0,04$) і збільшенням ІМТ (31,7 проти 28,6 кг/м², $p=0,03$) та наявністю гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (62,9 % проти 31,1 %, $p=0,01$). Таким чином, слід було визнати той факт, що у якості передумови виникнення ФП у пацієнтів ГХ може розглядатись ХКХ з тривалим ішемічним анамнезом, ожиріння і структурне ремоделювання ЛШ, яке характеризується ознаками гіпертрофії на ЕКГ. Слід зауважити, що отримані нами дані, ніяким чином, не претендують на оригінальність, оскільки підтверджуються результатами раніше проведених досліджень [14, 27, 186, 226].

Великою кількістю досліджень показаний зв'язок ФП з структурним ремоделюванням ЛП і збільшенням його розміру. Саме останні розглядаються в якості провідного морфологічного чинника розвитку аритмії при різній серцево-судинній патології [14, 27, 51]. При цьому дослідники свідчать про те,

що як дилатація ЛП може провокувати розвиток ФП, так і сама аритмія може сприяти дилатації передсердя і ЛШ, а в деяких випадках викликати розвиток аритмогенної кардіопатії, яка за клінічним перебігом нагадує дилатаційну кардіопатію [191]. Тому досить не очікуваним для нас виявились результати власного ЕхоКГ-дослідження (розділ 4.1), які продемонстрували відсутність асоціації ФП з розміром і індексом ЛП, розмірами порожнини ЛШ і клапанними дисфункціями, такими як помірна мітральна та аортальна недостатність.

На наш погляд, у якості провідної причини збільшення ЛП у обстежених нами пацієнтів слід розглядати порушення релаксації міокарда на тлі гіпертензивного ремоделювання ЛШ. Збільшення ЛП є патофізіологічним субстратом для розвитку його електричного ремоделювання, що, безпосередньо, й викликає розвиток передсердного аритмогенезу і ФП. Натомість слід визнати і той факт, що дотепер не виділений поріг збільшення розміру/об'єму ЛП, який би був критичним по відношенню до розвитку електричного ремоделювання ЛП і розвитку ФП відповідно [14]. Також не можливо заперечити й той факт, що чинники розвитку електричного ремоделювання ЛП не обмежуються лише збільшенням розміру ЛП. Не слід також ігнорувати й вплив антигіпертензивної терапії, яку отримували наші пацієнти, на розмір ЛП у пацієнтів ГХ і ФП.

Попри те нами була показана асоціація ФП з характером структурного ремоделювання правих відділів серця, що визначалось суттєвим збільшенням величини розміру і індексу ПП (31,5 проти 28,1 мм, $p < 0,0001$ та 16,2 проти 14,8 мм/м², $p = 0,004$ відповідно) і тиску в ЛА (30,6 проти 25,3 мм рт. ст., $p = 0,02$) та зменшенням співвідношення ЛП / ПП (1,34 проти 1,49, $p = 0,0003$) і КДР / ПШ (1,76 проти 1,85, $p = 0,04$). Спостерігається, що зменшення наведених співвідношень відбувалось саме за рахунок збільшення величин розміру як ПП, так і ПШ.

Слід звернути увагу, що в ряді наукових робіт повідомляється про те, що ФП потенційно може призводити до ремоделювання як ЛП, так і ПП [35, 69]. З

іншого боку ми не можемо виключити факту ліво-правої шлуночкової взаємодії у пацієнтів з ГХ, коли зміни правих відділів та збільшення тиску в ЛА відбуваються внаслідок ригідного розслаблення міокарда ЛШ у разі підвищеної міокардіальної жорсткості [28]. На наш погляд, збільшення розміру правих відділів і підвищення тиску в ЛА у пацієнтів ГХ і ФП може розглядатись як прояв лівошлуночкової недостатності, яка ще не набирає критичного рівня, а тому і не призводить до суттєвих змін з боку лівих камер серця (більш слабкі праві відділи змінюють раніше).

Крім того отримані нами дані показали, що найбільш негативний вплив на внутрисерцеву гемодинаміку чинить саме постійна форма ФП. Так, при цьому варіанті аритмії реєстрували зменшення величини ФВ глоб, збільшення величини КСР, ТЗСЛШд, іММЛШ, випадків помірної ТСН, концентричної та зменшення, відповідно, випадків ексцентричної гіпертрофії ЛШ порівняно з іншими варіантами ФП ($p < 0,05$). Отже, отримані нами дані вкотре підтвердили відомий факт про те, що трансформація ФП у постійну форму відкриває шлях до погіршення функціонального стану міокарда і розвитку міокардіальної дисфункції [14]. Останнє націлює на необхідність збереження фізіологічного синусного ритму, що може гальмувати розвиток ХСН в цих пацієнтів.

Таким чином, у пацієнтів ГХ і ФП було отримано ряд нових положень, які демонструють особливості порушень внутрисерцевої гемодинаміки в цієї категорії пацієнтів, а саме наявність асоціації ФП з функціонально-структурними змінами правих відділів серця і збільшенням тиску в ЛА, як прояви порушення релаксації ЛШ, при відсутності тісної асоціації з розмірами ЛП і ЛШ та клапанними дисфункціями. Крім того, отримані нами дані націлюють на необхідність подальших наукових розробок стосовно вивчення патофізіологічних механізмів розвитку електричного ремоделювання ЛП у пацієнтів ГХ, які можуть залежати, на наш погляд, не лише від порушень гемодинаміки.

У свою чергу результати проведеного ХМ ЕКГ у пацієнтів ГХ з/та без ФП (розділ 4.2) показали, що найбільш значимі зміни в регуляції фонові ЧСС були

притаманні пацієнтам з постійною формою ФП. Останні проявлялись статистично значимим підвищенням величини середньо-нічної і середньодобової ЧСС ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без ФП та іншими варіантами аритмії. При цьому зміни середньо-нічної і добової ЧСС відбувались при відсутності суттєвих змін у величині ЦІ, яке свідчило за збереження балансу в рівнях денної і нічної ЧСС у цих пацієнтів (а саме, підвищення рівня денної передбачало відповідне зростання нічної ЧСС та навпаки). Ми не виключаємо того факту, що саме зростання фонові ЧСС упродовж доби може виступати в якості одного з чинників суттєвого погіршення внутрисерцевої гемодинаміки в пацієнтів ГХ і постійною формою ФП, про що говорилося раніше. Натомість, слід визнати те, що рівень оптимальної ЧСС у хворих з постійною формою ФП на сьогодні залишається не визначеним [139, 178].

Крім того результати ХМ ЕКГ підтвердили відомий факт наявності електричної нестабільності міокарда передсердь у пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формою ФП порівняно з хворими без аритмії, що характеризувалось збільшенням кількості випадків з $CE > 100$ за добу та середньої кількості CE . З іншого боку результати дослідження продемонстрували принципово нові дані, які свідчили за наявність електричної нестабільності міокарда шлуночків у пацієнтів з різними варіантами ФП.

Так, у пацієнтів з ФП у не залежності від її клінічного варіанта реєстрували значне зростання кількості випадків парних і групових ШЕ порівняно з групою без ФП (30,0 %, 66,7 % і 44,8 % проти 10,3 %, $p = 0,05$, $< 0,0001$ і $0,003$ відповідно) при найбільшій кількості цих випадків у групі з персистуючою формою (66,7 %). Також, у пацієнтів з персистуючою ФП спостерігали суттєве збільшення випадків з $ШЕ > 100$ за добу порівняно з групою без аритмії (63,3 % проти 34,5 %, $p = 0,03$).

Не можливо заперечити той факт, що в пацієнтів ГХ патофізіологічні механізми розвитку електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків мають взаємопов'язаний характер. Так, логічно допустити, що характер ураження міокарда передсердь (в тому числі і виникнення його

електричного ремоделювання) у пацієнтів ГХ відбувається паралельно структурно-функціональним змінам міокарда ЛШ. Саме останнє і обумовлює розвиток електричної нестабільності міокарда шлуночків, що може проявлятися виявленим нами шлуночковим аритмогенезом. Наявність більш тяжкого структурного ураження міокарда підтверджується також доведеним нами суттєвим збільшенням випадків повної блокади ЛНПГ і ПНПГ в пацієнтів з персистуючою і постійною ФП порівняно з групами без ФП і пароксизмальною формою аритмії.

Таким чином, результати проведеного дослідження демонстрували певні нові положення, а саме, що в пацієнтів ГХ II стадії наявність ФП асоційована з ЕКГ-ознаками електричної нестабільності міокарда шлуночків та блокад ніжок пучка Гіса. Останнє у більшій мірі притаманне для персистуючого та перманентного варіанту ФП.

Доволі актуальним для сучасної медицини є проблема прогнозування перебігу захворювань за допомогою оцінки якості життя на основі стандартизованих опитувальників з залученням самих пацієнтів [11, 190]. Саме виключення суб'єктивного сприйняття хвороби лікарем та урахування самооцінки пацієнтом власного стану є реальним шляхом для більш інформативної оцінки стану здоров'я пацієнтів при різних хворобах [38].

Оцінка якості життя характеризує широкий діапазон різних суб'єктивних характеристик, які включають не лише обмеження фізичної активності пацієнта, а і його психологічний та соціальний статус. Не викликає сумніву, що більшість серцево-судинних захворювань суттєво впливають не лише на фізичний стан, а і на емоції людини, психологію, поведінку та, безумовно, сприяють зміні її місця та ролі в суспільстві [38].

Ми провели оцінку якості життя пацієнтів за двома опитувальниками SF-36 (*The 36-Item Short Form Health Survey*) і MLHFQ (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) на 2-3 день після госпіталізації в стаціонар згідно рекомендацій [34]. Так, результати проведеного дослідження показали (розділ 5.1), що в пацієнтів ГХ наявність ФП, без урахування її клінічного варіанту, не

виявляє суттєвого впливу на якість життя пацієнтів, оціненої за опитувальниками SF-36 і MLHFQ. Хоча за даними більшості досліджень відомо, що наявність ФП зазвичай асоціюється із погіршенням якості життя пацієнтів [111, 168, 207].

У свою чергу нами був визначений зв'язок рівня якості життя пацієнтів з клінічним варіантом ФП. Так, спостерігалось, що при оцінюванні за SF-36 у пацієнтів з персистуючою формою ФП фізична активність (показник PF – 86,1 проти 89,6 балів, $p=0,01$), а також щоденна діяльність, пов'язана як з фізичною активністю (RP – 77,5 проти 87,9 балів, $p=0,04$), так і емоційним станом (RE – 70,0 проти 80,3 балів, $p=0,04$) були суттєво нижчі, у той час як при пароксизмальній і постійній ФП інтенсивність болю (BR - 93,3 і 94,2 проти 97,1 балів, $p=0,04$ і $0,05$ відповідно) - суттєво вищою порівняно з групою без ФП. Інтенсивність болю – це параметр, який характеризує вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Зниження величини показника свідчить про те, що біль значно обмежує активність пацієнта [34].

Проте при оцінюванні за MLHFQ в пацієнтів з персистуючою і постійною ФП спостерігали суттєве збільшення сумарного балу (зниження якості життя, пов'язане з ХСН за умовами опитувальника) порівняно з пацієнтами без ФП і пароксизмальною формою аритмії ($p<0,05$).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчили, що оцінка рівня якості життя пацієнтів ГХ і ФП залежала від варіанту аритмії та шкали оцінювання. Найбільш тяжкі порушення якості життя, оцінені за шкалою SF-36, виявлені нами при персистуючій формі ФП. Ці дані виглядають логічно якщо врахувати клінічну специфіку цього варіанту аритмії (тривалі напади аритмії; необхідність, у більшості випадків, у госпіталізації; більш часте застосування електроімпульсної терапії та ін.) та попередні результати дослідження (більш тяжкі порушення внутрисерцевої гемодинаміки та часта екстрасистолія на тлі відновленого синусового ритму). У свою чергу більш суттєве зниження якості життя, пов'язане з ХСН, при оцінюванні за шкалою MLHFQ, зареєстроване в

пацієнтів з персистою і постійною ФП. Останнє знову ж таки пояснюється вищенаведеними результатами дослідження, які свідчать про більш тяжкий структурно-функціональний стан серця у цієї категорії пацієнтів.

Безперечно, ключовим моментом нашого дослідження була оцінка рівнів NT-proBNP і ST2 у плазмі та їх взаємозв'язок з іншими показниками. Слід звернути увагу на той факт, що на сьогоднішній день обидва біомаркери ефективно використовуються для прогнозування перебігу різних серцево-судинних захворювань [26]. Крім того дослідниками висловлюється думка про доцільність використання багатомаркерних стратегій для підвищення ефективності діагностики різних серцево-судинних захворювань та стратифікації ризику різних несприятливих подій. Особлива увага при цьому приділяється паралельному визначенню вмісту NT-proBNP та ST2 у плазмі та розширення таких досліджень в реальній клінічній практиці [26, 180].

Зокрема, для нас виявилось не очікуваним відсутність статистично значимого кореляційного зв'язку між вмістом NT-proBNP та ST2 у плазмі у обстеженої нами категорії пацієнтів. При цьому кількість випадків з відносно високим та низьким рівнем обох біомаркерів у плазмі склало лише 6 (6,7%) і 5 (5,6%) відповідно. Ми не виключаємо того факту, що існує не лінійна залежність вмісту NT-proBNP та ST2 у плазмі в певних категорій хворих, яка потребує подальшого і всебічного вивчення. Крім того це явилось причиною проведення аналізу лише для окремих біомаркерів.

Так, підвищення вмісту NT-proBNP у плазмі пов'язане, насамперед, з гемодинамічним стресом і є потужним незалежним предиктором несприятливих подій як у хворих з ХСН, так і при інших серцево-судинних захворюваннях.

Дослідження вмісту NT-proBNP у плазмі в пацієнтів ГХ II стадії з/та без ФП (n=118) показало, що його величина коливалась від 90 до 1790 і в середньому склала $534,2 \pm 354,9$ нг/л (медіана показника – 485 і інтерквартильний розмах – 220 і 810 нг/л відповідно). Отримані нами дані демонстрували, що в половини (50,0%) обстежених рівень NT-proBNP у плазмі

знаходився в діапазоні між 220 і 810 нг/л, у 25% пацієнтів рівень біомаркеру становив ≤ 220 та у інших 25% - ≥ 810 нг/л. Слід зауважити, що саме інтерквартильний розмах величини біомаркера і був взятий за основу виділення різних груп порівняння (розд. 3.1, рис. 3.1) - група з відносно низьким (ВН) - ≤ 220 , проміжним (Пр) - 221-809 і відносно високим (ВВ) - ≥ 810 нг/л рівнем NT-proBNP відповідно.

Так, в консенсусному документі ESC (2019), який присвячений інформативності визначення NT-proBNP при ХСН, наведені дані щодо індивідуалізації оцінювання рівня біомаркеру [162]. При цьому авторами зазначається, що в стабільних пацієнтів з помірними симптомами СН при рівні біомаркера NT-proBNP < 125 нг/л наявність СН мало ймовірна. Аналіз наших даних показує, що лише 25% обстежених мали рівень біомаркера < 220 нг/л. Це свідчило, що менше 1/4 обстежених нами пацієнтів не мали біомаркерної верифікації наявності маніфестованої міокардіальної дисфункції за рівнем NT-proBNP. Згідно даних розділу 2.1 (табл. 2.1), лише в 11 (9,3%) обстежених визначали І ФК та в інших 107 (90,7%) - II-III ФК ХСН за NYHA.

З іншого боку, як свідчать рекомендації ESC (2019), при рівні NT-proBNP > 600 нг/л наявність клінічно значимої СН є високо вірогідною. Виходячи з даних нашого дослідження під таку категорію підпадає близько 50% обстежених нами пацієнтів (медіана показника в нашому дослідженні склала 534 нг/л). Інша частка пацієнтів знаходилась в "сірій зоні" (NT-proBNP від 125 до 600 нг/л), а наявність ХСН у них мала бути доведена у комплексі з іншими інструментальними ознаками. При цьому слід також враховувати, що наявність ожиріння та метаболічних порушень зменшують діагностичний поріг рівня NT-proBNP приблизно на 50%, в той час як наявність ФП і ХХН (ШКФ < 60 мл/хв) – збільшують його відповідно. Натомість експерти визнають, що таке ствердження, в більшій мірі, справедливо для хворих із СН і зниженою ФВ, оскільки у пацієнтів із збереженою ФВ ці дані лишаються вкрай обмеженими [226].

Певний інтерес для нас представило порівняння наших даних з

результатами дослідження Жураківської О.Ю. (2010), яке проведено на подібній популяції пацієнтів - хворі ГХ I-II стадії з/та без ФП, з клінічних варіантів аритмії до дослідження були взяті лише пацієнти з пароксизмальною/персистуючою формами. Звертає увагу, що за даними авторки, медіана біомаркера, визначеного в міжприступний період, склала 402 нг/л і інтерквартильний розмах - 285 і 494 нг/л відповідно. Порівняно з результатами нашого дослідження ці показники були дещо меншими, що ми пояснювали, насамперед, відсутністю у вибірці Жураківської О.Ю. (2010) пацієнтів з клінічними ознаками ХСН (умова включення у дослідження ФВ > 45%).

У разі наявності аритмії рівень NT-proBNP є достовірно більшим, порівняно з пацієнтами без аритмії, а зростання його рівня > 500 нг/л у пацієнтів з ГХ без ознак ХСН деякими дослідниками розглядається в якості предиктора виникнення ФП [22]. Крім того авторка демонструє, що рівень NT-proBNP залежить від низки чинників, які характеризують як тяжкість перебігу основного захворювання (ГХ), так і наявність різних асоційованих станів.

Слід сказати, що отримані нами дані носили дещо суперечливий характер. Так, нами не отримано значимої асоціації рівня NT-proBNP у плазмі з наявністю ФП і статтю, про що свідчать дані низки досліджень [22, 115, 193, 232]. Зокрема нами було отримане достовірне збільшення середньої величини біомаркеру в молодих пацієнтів з ФП порівняно з пацієнтами середнього і похилого віку. Хоча в більшості досліджень показано протилежне.

Так, результати чисельних досліджень демонструють, що рівень NT-proBNP може зростати в разі:

- фібриляції передсердь, ГХ, інфаркту міокарда, проведення електричної кардіоверсії, клапанних вад, міокардиту і набряку легень;
- похилого віку і жіночої статі;
- гострої і хронічної ниркової недостатності;
- легеневої гіпертензії, хронічної обструктивної хвороби легень, пневмонії, легеневої емболії, респіраторного дистрес синдрому дорослих;

- цирозу печінки;
- гіпертиреозу;
- сепсису, хіміотерапії

та понижуватись у разі ожиріння, патології перикарду, застосування фармпрепаратів (діуретики, інгібітори АПФ, β -адреноблокатори), що може обмежувати точність та звужує “діапазон застосування” NT-proBNP у діагностиці ХСН [8, 76, 113, 114, 115, 193, 199, 232].

На наш погляд, відсутність статевих відмінностей в рівні NT-proBNP можна пояснити не однорідністю груп як по характеристикам основного захворювання, так і функціонального стану міокарда та наявністю різних супутніх захворювань. Також не виключається факт впливу антигіпертензивного лікування на рівень нейрогормону, який не був врахований у нашому дослідженні. Крім того нами не проводився аналіз за клінічними характеристиками між цими групами хворих.

Що стосується відсутності відмінностей рівня NT-proBNP у пацієнтів без та з ФП, то вже на етапі клінічної характеристики обстежених (розділ 2.1) була показана значима асоціація наявності ФП зі збільшенням випадків ожиріння ($p=0,04$) і величини ІМТ ($p=0,03$), що, безперечно, призводило до зниження рівня NT-proBNP в пацієнтів з ФП. Факт зниження рівня біомаркеру при ожирінні підтверджений і результатами нашого дослідження. Так, нами було визначене суттєве зменшення середнього рівня NT-proBNP у плазмі в пацієнтів з аліментарно-конституційним ожирінням порівняно з групою без нього (465,5 проти 579,1 нг/л, $p=0,04$). Крім того було показано, що в групі з ВН рівнем біомаркеру суттєво переважали пацієнти з ожирінням (38,6% проти 16,2%, $p=0,02$), в той час як при Пр і ВВ рівнях – пацієнти без нього (55,4% проти 43,2% та 28,4% проти 18,2% відповідно, $p>0,05$).

Отже, виходячи з отриманих даних слід констатувати наступний факт, наявність ожиріння, з одного боку, є передумовою виникнення ФП у пацієнтів ГХ, а з іншого боку його наявність суттєво зменшує прогностичний рівень NT-proBNP у цих пацієнтів.

З іншого боку було доведено, що в пацієнтів з ФП спостерігається збільшення тривалості анамнезу коморбідної ХКХ ($p=0,006$) і випадків гіпертрофії ЛШ на ЕКГ ($p=0,01$). Крім того було показано, що наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ асоціюється зі зростанням рівня біомаркера в плазмі (603,9 проти 475,4 нг/л, $p=0,03$) при відсутності залежності для тривалості ХКХ (розд. 3.1, табл. 3.3). Таким чином отримані нами дані, а саме суттєве збільшення випадків ожиріння і величини ІМТ у пацієнтів з ФП (супроводжується зниженням рівня NT-proBNP у плазмі) з одного боку, а з іншого – більш тяжке структурне ремоделювання ЛШ, що визначається зростанням випадків гіпертрофії ЛШ на ЕКГ (супроводжується підвищенням рівня NT-proBNP у плазмі) може логічно пояснити відсутність статистичної відмінності в рівні біомаркера в групах з та без ФП.

Отримана нами зворотна залежність віку пацієнтів з ФП з рівнем NT-proBNP у плазмі (розд. 3.1, табл. 3.1) свідчила, що в загальній вибірці пацієнтів ($n=118$) рівень біомаркера в групі молодого віку був суттєво вищим порівняно з групою середнього віку (792,0 проти 491,9 нг/л, $p=0,04$). Подібна закономірність була визначена також і в основному клінічному масиві ($n=89$). Натомість у цих пацієнтів статистична достовірність була визначена не лише при порівнянні груп молодого і середнього, а також й груп молодого і похилого віку (792,0 проти 493,1 і 497,8 нг/л, $p=0,04$ і $0,03$ відповідно).

Слід сказати, що отримані нами дані знову ж таки показують широку варіабельність рівня NT-proBNP у плазмі в пацієнтів з ФП, яка пояснюється залежністю рівня біомаркера від низки різних чинників. Як і у випадку з статтю, ми не ставили за мету проведення рандомізації між пацієнтами різних вікових груп, як і, відповідно, проведення окремого аналізу за клінічними характеристиками між цими групами. Натомість логічно допустити, що для розвитку аритмії в більш молодому віці потрібний вагомий морфологічний субстрат, який і може зумовлювати суттєве підвищення рівня NT-proBNP у плазмі в цих пацієнтів. З іншого боку не слід бути категоричним стосовно інтерпретації цих результатів оскільки група молодих пацієнтів була мало

чисельною і складалась лише з 5 пацієнтів.

Крім того нами доведена залежність рівня біомаркера від тривалості гіпертензивного анамнезу, величини ФК стенокардії, ФК ХСН за NYHA та ШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ. Подібні закономірності були визначені й іншими дослідниками [3, 22, 193].

Результати аналізу змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня NT-proBNP у плазмі (розділ 4.1, табл. 4.3) показали, що ВВ (≥ 810 нг/л) рівень нейрогормону в пацієнтів ГХ з/та без ФП був асоційований з суттєвими порушеннями внутрисерцевої гемодинаміки. Це характеризувалось збільшенням величин ЛП, іЛП, ПП, іПП і тиску в ЛА, а також зростанням кількості випадків КГ ЛШ порівняно з більш низькими рівнями біомаркеру ($p < 0,05$).

У свою чергу результати аналізу ХМ ЕКГ залежно від рівня NT-proBNP у плазмі (розділ 4.2, табл. 4.6) демонстрували асоціацію ВВ рівня нейрогормону зі зростанням величини середньо-денної і середньо-добової ЧСС доб та Ці ($p < 0,05$) по відношенню до більш низького рівня біомаркеру. Натомість збільшення величини Ці переконливо демонструвало перевагу саме денної ЧСС над нічною, що, безперечно, свідчило за гіперактивацію симпато-адреналової системи в цих пацієнтів. Крім того отримані дані показали певну асоціацію ВВ рівня NT-proBNP зі збільшенням середньої кількості СЕ за добу та за 1 годину дослідження відповідно, загальної тривалості епізодів ФП за добу, кількості випадків ШЕ > 100 за добу і епізодів ББІМ ($p < 0,05$) порівняно з більш низьким рівнем нейрогормону.

Отже, слід було допустити, що підвищення рівня NT-proBNP ≥ 810 нг/л, яке відповідає пороговому значенню біомаркеру для визначення високої ймовірної ХСН (ESC, 2019), в пацієнтів ГХ II стадії з/та без ФП супроводжується збільшенням розмірів обох передсердь і тиску в ЛА, випадків КГ ЛШ, а також ознаками гіперактивації симпато-адреналової системи і електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків порівняно з більш низькими рівнями біомаркеру. При цьому отримані дані свідчать про певний

патофізіологічний зв'язок порушень гемодинаміки з електричною нестабільністю міокарда в пацієнтів ГХ. З іншого боку, слід звернути увагу на той факт, що в 73,0 % цих пацієнтів визначалась ФВ ЛШ >50 %, а ще в 22,5 % – в межах 50-40 %. Тому логічно допустити, що наведена особливість змін буде характерною для порогового рівня NT-proBNP у пацієнтів ГХ II стадії і збереженою ФВ ЛШ.

Певний практичний інтерес для нас представили також результати аналізу якості життя пацієнтів залежно від виділених рівнів NT-proBNP у плазмі, які показали, що при ВВ (≥ 810 нг/л), порівняно з Пр і ВН рівнями біомаркеру, визначалось суттєве зниження щоденної активності за рахунок як погіршення фізичного (показник RP - 77,5 проти 89,7 і 85,7 балів, $p=0,02$ і $0,04$ відповідно), так і емоційного (RE - 70,1 проти 80,2 і 79,3 балів, $p=0,02$ і $0,03$ відповідно) стану пацієнтів за шкалою SF-36 та суттєве зниження якості життя за MLHFQ (28,6 проти 22,8 і 24,5 балів, $p=0,007$ і $0,02$ відповідно). При цьому статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок вмісту NT-proBNP у плазмі був визначений лише з величиною сумарного балу за MLHFQ ($R=0,41$; $p<0,0001$) і був відсутнім для інших показників якості життя, визначених за шкалою SF-36. Отримані нами дані виглядали цілком логічно, якщо враховувати, що рівень NT-proBNP у плазмі має доведений зв'язок з тяжкістю ХСН [26], а опитувальник MLHFQ адаптований для оцінки якості життя саме цієї категорії пацієнтів [34].

Отже, отримані нами дані переконували в тому, що підвищення вмісту NT-proBNP у плазмі асоційовано з погіршенням якості життя пацієнтів ГХ з/та без ФП.

Слід звернути увагу на той факт, що, крім NT-proBNP, серед різних біомаркерів велику цікавість сьогодні викликає ST2. Згідно даних більшості досліджень, ST2 рекомендований, насамперед, для стратифікації ризику пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [40, 89, 90, 96, 142, 225] і гострою та хронічною СН не залежно від величини ФВ ЛШ і, відповідно, фенотипу ХСН [26, 40, 130, 192]. За прогностичною цінністю в пацієнтів з ХСН рівень

біомаркеру не поступається NT-proBNP [58, 119]. Останнє надало підстави експертам ACC / АНА включити визначення ST2 (з порогом > 35 нг/л) для стратифікації ризику несприятливих подій при серцевій недостатності, в тому числі і гострій, та вирішення питання про необхідність трансплантації серця (ESC, 2016).

Експериментально доведено, що вміст ST2 у плазмі збільшується у разі гострого або хронічного міокардіального стресу, структурних і фіброзно-проліферативних змін міокарда, викликаних хронічними захворюваннями або гострими ушкодженнями [40]. Враховуючи цей факт більшість дослідників не заперечують, що використання біомаркеру буде розширюватись і на інші популяції пацієнтів [26]. Крім того, порівняно з іншими біомаркерами, рівень ST2 швидко змінюється у відповідь на лікування, що надає можливість широкого використання біомаркера для моніторингу ефективності терапії [50].

Так, нами було визначено, що в пацієнтів ГХ II стадії з/та без ФП (n=118) рівень ST2 у плазмі коливався від 4,6 до 84,2 і в середньому склав $22,8 \pm 13,1$ нг/л, медіана показника становила – 19,8 і інтерквартильний розмах – 13,4 і 27,3 нг/л відповідно (розділ 3.2). Таким чином, отримані дані показували, що в половини обстежених рівень ST2 у плазмі знаходився в діапазоні між 13,4 і 27,3, в той час як у 25 % пацієнтів його рівень становив $\leq 13,4$ та в інших 25 % - $\geq 27,3$ нг/л відповідно. Як і в попередньому розділі нами були виділені різні групи за рівнем біомаркеру (рис. 3.2), а саме, група з відносно низьким (ВН) - $\leq 13,4$, проміжним (Пр) – 13,5-27,2 і відносно високим (ВВ) - $\geq 27,3$ нг/л рівнем ST2 відповідно.

Аналіз рівня ST2 у плазмі в контексті з клінічними даними продемонстрував абсолютно не очікувані для нас результати, які свідчили про суттєве підвищення рівня біомаркеру в групі пацієнтів без ФП (30,0 проти 20,5 нг/л в пацієнтів з ФП, $p=0,0005$). Звертало увагу, що ця закономірність була статистично підтверджена лише в жінок ($p<0,02$) і пацієнтів віком 60-74 роки ($p<0,03$) та була відсутня в чоловіків і в більш молодих вікових групах обстежених. Такий феномен ми пояснювали специфікою обстеженої нами

категорії хворих і, можливо, відсутністю рандомізації за деякими клінічними характеристиками пацієнтів з та без ФП. Крім того нами була визначена відсутність статистичної достовірності за вмістом ST2 між жінками і чоловіками та між різними віковими градаціями у всіх проаналізованих групах пацієнтів.

Слід сказати, що гендерно-вікові зміни вмісту ST2 у плазмі вивчені недостатньо. В. Dieplenger та співавт. (2011) у ході обстеження здорових осіб визначили зменшення вмісту біомаркера в плазмі в жінок, порівняно з чоловіками, попри відсутності значимої асоціації між вмістом ST2 та статевими гормонами. Останнє надало підстави дослідникам стверджувати про відсутність гендерних відмінностей в рівні біомаркеру у здорових осіб. З іншого боку аналіз Фремінгемського дослідження підтвердив факт вищого рівня біомаркеру в чоловіків у різних вікових групах [82]. Дослідники також довели асоціацію вмісту ST2 з наявністю цукрового діабету та артеріальної гіпертензії. Відсутність гендерних і вікових асоціацій з вмістом біомаркеру в нашому дослідженні було пов'язано, на наш погляд, з невеликою кількістю обстежених пацієнтів та з наявністю в них суттєвих структурно-функціональних змін серцево-судинної системи і супутніх станів, що і могло нівелювати вплив гендерних і вікових чинників на рівень ST2.

У свою чергу аналіз змін вмісту ST2 у плазмі залежно від клінічного варіанту ФП показав, що при пароксизмальній і постійній формі ФП рівень біомаркеру був вищим ніж при персистуючій формі аритмії (22,4 і 21,1 проти 17,9 нг/л, $p=0,04$ і $0,03$ відповідно). Отримані дані знову ж таки не піддавались певній логічній інтерпретації. Крім того нами були показані асоціації вмісту ST2 у плазмі з наявністю:

- коморбідної ХКХ (вміст ST2 - 27,0 проти 21,4 нг/л, $p=0,04$ та зменшення випадків з ВН рівнем біомаркеру - 8,3% проти 29,3%, $p=0,01$ порівняно з групою без ХКХ);

- величиною ФК ХСН за NYHA (збільшення випадків ВВ рівня біомаркеру при II і III ФК порівняно з I ФК - 29,2% і 18,2% проти 0, $p=0,03$ і

0,14);

- наявністю такого чинника ризику як ПАТ > 60 мм рт. ст. (вміст ST2 - 31,5 проти 20,0 нг/л, $p=0,04$ порівняно з групою з ПАТ < 60 мм рт. ст.);

- ЦД II типу (вміст ST2 - 29,3 проти 21,8 нг/л, $p=0,03$ та зростання випадків з ВВ - 44,4% проти 22,0%, $p=0,04$ і, відповідно, зменшення з ВН рівнем біомаркера - 0% проти 27,0%, $p=0,01$ порівняно з групою без ЦД);

- атерогенної дисліпідемії (збільшення Пр - 56,4% проти 23,5%, $p=0,01$ і тенденція до достовірності в зменшенні випадків з ВН рівнем ST2 у плазмі - 19,8% проти 41,2%, $p=0,05$ порівняно з групою без дисліпідемії).

- тяжкістю клінічного перебігу аритмії (клас за EHRA) (найвищий вміст ST2 при IV класі по відношенню до всіх інших класів - (32,0 проти 22,3, 19,4 і 18,1 нг/л, $p=0,009$, $0,002$ і $0,002$ відповідно). Останнє наводило на думку про певну залежність величини ST2 у плазмі від тяжкості клінічного перебігу аритмії.

Отже, якщо проаналізувати вище наведені дані стосовно підвищення ST2 у плазмі, то отримані нами зв'язки біомаркеру виглядають абсолютно логічно. При цьому найбільш переконливо, враховуючи результати статистичного аналізу, виглядають асоціації підвищення вмісту ST2 у плазмі з наявністю коморбідної ХКХ, підвищеним пульсовим АТ, ЦД II і тяжкістю перебігу аритмії за EHRA, що підтверджується частково і даними інших досліджень [40, 82].

Слід сказати, що абсолютно не очікуваним для нас виявились результати аналізу ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі (розділ 4.1, табл. 4.4), які продемонстрували повну відсутність будь-яких достовірних змін рівня біомаркеру з структурно-функціональним станом міокарда. Крім того при аналізі результатів ХМ ЕКГ нами було отримано, що ВН ($\leq 13,4$ нг/л) рівень ST2 супроводжувався тенденцією до зростання активності шлуночкового аритмогенезу (характеризувалось збільшенням випадків ШЕ > 100 за добу та середньої кількості парних і групових ШЕ, $p<0,05$), в той час як ВВ ($\geq 27,3$ нг/л) рівень - зі збільшенням випадків блокади ПНПГ ($p=0,02$). Слід сказати, що ми

не змогли дати більш менш логічне та патофізіологічно обґрунтоване пояснення цим феноменам.

З іншого боку при аналізі якості життя пацієнтів залежно від рівня ST2 у плазмі було з'ясовано, що в пацієнтів ГХ з/та без ФП ВВ рівень біомаркеру був асоційований з суттєвим зниженням фізичного функціонування, життєздатності, соціального функціонування і рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, фізичної і психічної компонент здоров'я та зростанням інтенсивності болю за SF-36, а також суттєвим погіршенням якості життя за MLHFQ ($p < 0,05$). При цьому, нами був визначений зворотний кореляційний зв'язок ($R = -0,36$, $p < 0,0001$) між вмістом ST2 у плазмі і величиною фізичної компоненти здоров'я за SF-36 і позитивний зв'язок ($R = 0,48$, $p < 0,0001$) - з величиною сумарного балу за MLHFQ.

Отже, звертало увагу, з одного боку, певна логіка між зв'язком рівня ST2 у плазмі з клінічними даними і оцінкою якості життя пацієнтів (ВВ рівень біомаркеру був асоційований з більш тяжким клінічним статусом та нижчою якістю життя пацієнтів), а з іншого боку – відсутність будь-якої логіки між рівнем біомаркера і результатами інструментальних методів (відсутність асоціацій ВВ рівня біомаркера зі змінами ЕхоКГ-показників і асоціація ВВ рівня ST2 з тенденцією до зростання активності шлуночкового аритмогенезу). Ми не виключаємо того факту, що останні дані є математичною випадковістю для невеликої кількості обстежених нами пацієнтів.

Враховуючи великий практичний інтерес до оцінки якості життя пацієнтів та можливості її використання для прогнозування перебігу захворювань [11, 38, 190] нами проведений самостійний ранговий кореляційний аналіз Спірмена між окремими параметрами якості життя, оціненими за шкалою SF-36 і сумарним балом за MLHFQ та різними клінічними і інструментальними параметрами, які були задіяні в проведеному дослідженні (розділ 5.2).

Слід зауважити, що опитувальник SF-36 доволі часто використовується для оцінки якості життя пацієнтів з ФП (дещо частіше в пацієнтів з постійною

формою) [111, 168]. При цьому він зарекомендував себе як надійний і перевірений інструмент у цієї категорії пацієнтів [212]. Проте слід визнати, що SF-36 слугує, в більшій мірі, для оцінки загальної якості життя, а не тяжкості симптомів, пов'язаних із аритмією [216]. Для оцінки власне тяжкості симптомів ФП існують більш нові та специфічні опитувальники, такі як шкала EHRA (*The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation*) [117], яку ми також використали в нашому дослідженні. Остання може бути цінною як для оцінки впливу симптомів ФП на якість життя, так і для вибору адекватного лікування [53]. Слід зауважити, що для кореляційного аналізу з показників шкали SF-36 нами були використані лише 2-а інтегральні показники – це фізична (ФКЗ) та психічна (ПКЗ) компоненти здоров'я, які відображали провідні складові якості життя пацієнтів.

З іншого боку, враховуючи, що ФП внаслідок порушення функції міокарда може призводити до погіршення симптомів ХСН [139] ми використали ще й шкалу MLHFQ, як одну із найбільш популярних у хворих з ХСН незалежно від величини ФВ ЛШ [120]. Логічно допустити, що вплив симптомів ХСН на загальну якість життя пацієнтів має важливе і безсуперечне значення [108].

Результати проведеного нами аналізу (розділ 5.2, табл. 5.5) свідчили, що в пацієнтів ГХ з/та без ФП інтегральний показник – ФКЗ за опитувальником SF-36, в більшій мірі, пов'язана з такими характеристиками якості життя як фізичне функціонування ($R=0,61$; $p<0,0001$) і рольове функціонування, обумовлене фізичним станом ($R=0,65$; $p<0,0001$), і, в меншій мірі, з інтенсивністю болю ($R=0,46$; $p<0,0001$), а також з ПКЗ ($R=0,38$; $p=0,0002$), визначеною за тим же опитувальником. Таким чином, результати дослідження свідчили про два важливих моменти: перший - найбільш вагомий внесок в фізичну компоненту здоров'я пацієнтів ГХ з/та без ФП, оцінену за SF-36, мали фізичне функціонування і рольове функціонування, обумовлене фізичним станом хоча ФКЗ включає в себе ще й такі показники як інтенсивність болю (Bodily pain - BP) і загальний стан здоров'я (General Health - GH) [34]. Останні

не показали або показали, в меншій мірі, значимий зв'язок з ФКЗ. З іншого боку нами підтверджений прямий помірний зв'язок ФКЗ з психічною компонентою здоров'я, що пояснює досить часте виникнення соматопсихічних розладів у цих пацієнтів.

Так, фізичне функціонування (Physical Functioning - PF) це той показник, який відображає ступінь, при якій фізичний стан пацієнта обмежує виконання фізичних навантажень таких, як самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і т. п. Низькі показники PF вказують на те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я. У свою чергу рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role Physical Functioning - RP), відповідає впливу фізичного стану на повсякденну рольову діяльність - роботу, виконання повсякденних обов'язків. Низькі показники демонструють, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта [34]. Отже, саме зниженням наведених показників і пов'язано з погіршенням ФКЗ у пацієнтів ГХ II стадії з/та без ФП. При цьому слід нагадати, що, як було показано раніше, наявність ФП у цих пацієнтів суттєво не вплинуло на рівень їх якості життя.

Ще більший практичний інтерес викликали дані, які свідчили про кореляційний зв'язок ФКЗ за SF-36 з різними клінічними і інструментальними параметрами. Було отримано статистично значима зворотна асоціація ФКЗ з тривалістю гіпертензивного анамнезу в роках ($R=-0,25$; $p=0,02$), вмістом біомаркеру ST2 у плазмі в нг/л ($R=-0,35$; $p=0,001$) і його відносним рівнем у плазмі ($R=-0,37$; $p=0,0009$), величиною ТЗСЛШд і ТМШПд в мм ($R=-0,23$; $p=0,03$ і $R=-0,27$; $p=0,01$ відповідно), а також ВТМ ($R=-0,25$; $p=0,02$), визначеними за даними ЕхоКГ-дослідження. Натомість позитивний асоціативний зв'язок ФКЗ з наявністю ЕГ ЛШ за даними ЕхоКГ ($R=0,22$; $p=0,04$) демонстрував, що ексцентричні моделі ремоделювання ЛШ, порівняно з концентричними, призводять до менш суттєвого погіршення якості життя пацієнтів ГХ. Саме ця думка і була підтверджена отриманим негативним кореляційним зв'язком ФКЗ з величинами ТЗСЛШд, ТМШПд і ВТМ –

зменшення величини ФКЗ, а саме погіршення якості життя пацієнтів, було асоційовано зі збільшенням величин наведених показників, що і характеризувало саме концентричні моделі ЛШ. Отже, слід було констатувати той факт, що в пацієнтів ГХ II стадії з/та без ФП найбільш суттєвий вплив на ФКЗ за SF-36 чинить вміст ST2 у плазмі (нг/л) та його відносний рівень (бали). Виходячи з цього слід було думати, що з всіх визначених клінічних і інструментальних показників вміст ST2 у плазмі буде найбільш інформативним у прогнозуванні стану ФКЗ у пацієнтів ГХ II стадії з та без ФП.

Аналіз інтегрального показника – ПКЗ за опитувальником SF-36 (розділ 5.2, табл. 5.6), свідчив, що ця компонента була пов'язана, насамперед, з такими характеристиками якості життя як соціальне функціонування ($R=0,55$; $p<0,0001$) і рольове функціонування, обумовлене емоційним станом ($R=0,62$; $p<0,0001$), при цьому зв'язок з іншими показниками, які входили в ПКЗ був дещо меншим хоча і зберігався на високодостовірному рівні – психічне здоров'я ($R=0,48$; $p<0,0001$) і життєдіяльність ($R=0,42$; $p<0,0001$).

Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role Emotional - RE), передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу та зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлене погіршенням емоційного стану. У свою чергу соціальне функціонування (Social Functioning - SF) визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стани обмежують соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану [34].

Звертало увагу, що з клініко-інструментальних показників значимий кореляційний зв'язок з ПКЗ виявили лише 2-а показники – відносний рівень ST2 у плазмі ($R=-0,26$; $p=0,01$) і величина середньо-нічної ЧСС за даними ХМ ЕКГ ($R=-0,24$; $p=0,02$).

У літературі ми не знайшли підтвердження впливу рівня ST2 у плазмі на

стан якості життя пацієнтів ГХ і ФП. Натомість існують наукові роботи, які демонструють зв'язок ЧСС з рівнем життя пацієнтів з ФП [168]. При цьому, дослідники свідчать про відсутність консенсусу з приводу тривалості ЕКГ-запису для адекватного відображення стану ЧСС у пацієнтів із ФП, а дані про кореляцію ЧСС у спокої та при ХМ на даний момент достатньо обмежені [80, 197]. За думкою дослідників, ХМ ЕКГ може використовуватись для більш точного прогнозування якості життя у хворих на ФП [126].

У свою чергу аналіз сумарного балу за опитувальником MLHFQ, який, як говорилось вище, характеризував тяжкість симптомів ХСН [10], показав найбільшу кількість зв'язків з абсолютно різноплановими клінічними і інструментальними параметрами. По-перше, звертав увагу принциповий факт – наявність зворотної асоціації величини сумарного балу з PF (фізичне функціонування - Physical Functioning), визначеного за SF-36 ($R=-0,25$, $p=0,02$). Отримані дані свідчили, що збільшення сумарного балу за MLHFQ (характеризувало погіршення якості життя) супроводжувалось, насамперед, погіршенням фізичного функціонування пацієнтів і обмеженням його фізичної активності за рахунок загального стану його здоров'я [34]. Крім того інтерес представив факт наявності значимої асоціації з вмістом NT-proBNP у плазмі ($R=0,41$, $p<0,0001$) при відсутності будь-якого значимого зв'язку з вмістом ST2.

Слід сказати, що сьогодні приділяється велика увага паралельному визначенню вмісту NT-proBNP та ST2 у плазмі в пацієнтів з різною серцево-судинною патологією [26, 180], зокрема, як говорилось раніше, ми не отримали значимого кореляційного зв'язку між вмістом NT-proBNP та ST2 у обстеженої нами категорії пацієнтів. Ми не виключаємо того факту, що існує не лінійна залежність вмісту NT-proBNP та ST2 у плазмі в певних категорій хворих, яка потребує подальшого і всебічного вивчення.

Прямий зв'язок вмісту NT-proBNP у плазмі з величиною сумарного балу пояснюється доведеним зв'язком NT-proBNP з гемодинамічним стресом і погіршенням прогнозу хворих з ХСН та іншими серцево-судинними захворюваннями.

З іншого боку з клінічних даних пряму статистично значиму асоціацію з величиною сумарного балу за MLHFQ виявили: наявність ФП ($R=0,24$, $p=0,02$) і ЦД ($R=0,22$, $p=0,04$), тривалість гіпертензивного анамнезу в роках ($R=0,32$, $p=0,003$), величина ФК ХСН за NYHA ($R=0,29$, $p=0,007$), ІМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$ ($R=0,28$, $p=0,009$), бал за шкалою CHA₂DS₂VASc ($R=0,31$, $p=0,002$) і клас за шкалою EHRA ($R=0,30$, $p=0,005$). Останні шкали, як відомо, характеризують ризик тромбоемболічних ускладнень (мозкових інсультів) і тяжкість клінічного перебігу аритмії. Інтерес викликав факт наявності негативного кореляційного зв'язку сумарного балу з умовами припинення нападу ФП ($R=-0,34$, $p=0,001$), що демонструвало зростання резистентності до стандартної антиаритмічної терапії і, відповідно, збільшення частоти застосування електроімпульсної терапії для конверсії синусового ритму, в разі збільшення величини сумарного балу. Серед показників, отриманих при ЕКГ-дослідженні прямий кореляційний зв'язок з сумарним балом за MLHFQ виявили наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона ($R=0,29$, $p=0,008$), наявність блокади ЛНПГ ($R=0,29$, $p=0,007$) і величина добової кількості парних і групових ШЕ за даними ХМ ЕКГ ($R=0,22$, $p=0,04$). Отже, отримані дані показували, що погіршення якості життя пацієнтів ГХ, визначене за опитувальником MLHFQ, слід було очікувати в разі наявності ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ і блокади ЛНПГ, а також у разі появи або збільшення частоти реєстрації парних і групових ШЕ впродовж доби.

Крім того спостерігалось, що позитивний кореляційний зв'язок з сумарним балом за MLHFQ виявила низка ЕхоКГ-показників, а саме – величина розміру ПП в мм ($R=0,31$, $p=0,005$), тиску в ЛА у мм рт. ст. ($R=0,34$, $p=0,001$), ТМШПд ($R=0,25$, $p=0,02$) і ВТМ ($R=0,22$, $p=0,04$). Натомість величина глобальної ФВ ЛШ у % виявила негативний кореляційний зв'язок ($R=-0,26$, $p=0,01$), що демонструвало статистично значимий зв'язок погіршення якості життя пацієнтів зі зниженням скорочувальної здатності ЛШ. Таким чином, слід було допустити, що зниження якості життя пацієнтів, оцінене за MLHFQ, асоційоване з гемодинамічним перевантаженням правих відділів серця

(збільшення ПП і Т ЛА), зниженням скорочувальної здатності ЛШ (зменшення ФВ ЛШ) і формуванням концентричної моделі ЛШ (збільшення ТМШПд і ВТМ).

Ключовим моментом нашого дослідження було моделювання клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП за різним рівнем NTpro-BNP і ST2 у плазмі (методика визначення порогових значень біомаркерів і моделювання детально наведена в розділах 6.1-6.2). З погляду на те, що біомаркери NTpro-BNP і ST2 відповідають за певні патофізіологічні зміни серцево-судинної системи, логічно допустити, що їх рівень асоціюється з різним перебігом і прогнозом захворювання та, відповідно, з різним клінічним профілем пацієнтів.

Так, було отримано, що для клінічного профілю пацієнта ГХ і ФП, незалежно від її клінічного варіанта, при **NTpro-BNP в плазмі > 485 нг/л** найбільш характерним є: суттєве погіршення якості життя за рахунок симптомів ХСН, яке характеризується сумарним балом за MLHFQ > 27 (ВШП=3,1); ЕхоКГ-ознаки гемодинамічного перевантаженням правих відділів серця як результат порушення ригідності міокарда при АГ (ПП > 36 мм, ВШП=2,6 або/і середній тиск в ЛА > 38 мм рт. ст., ВШП=1,2) і наявність гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (ВШП=1,9); наявність кардіоренальних порушень і ХХН (ШКФ за СКD-EPI < 56 мл/хв/1,73м², ВШП=2,2); ознаки гіперактивації симпато-адреналової системи, що характеризується порушенням фонової ЧСС і збільшенням середньо-денної ЧСС > 110 за 1 хв при ХМ ЕКГ (ВШП=1,6) та тривалий гіпертензивний анамнез >12 років (ВШП=1,1). Звертає увагу, що для прогнозування клінічного профілю пацієнта при NTpro-BNP > 485 нг/л найбільш висока діагностична цінність була притаманна характеру симптомів ХСН, які обумовлювали погіршення якості життя; гемодинамічним і кардіоренальним порушенням і, в меншій мірі, тривалості АГ і порушенням середньо-денної ЧСС. Таким чином, біомаркерне тестування за рівнем NTpro-BNP > 485 нг/л у плазмі надає можливість передбачати суттєві гемодинамічні і кардіоренальні порушення, зміни профілю ЧСС та погіршення якості життя за рахунок симптомів ХСН.

У свою чергу було отримано, що для клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП при **NTpro-BNP в плазмі ≤ 485 нг/л** характерним буде наступне: не тривалий гіпертензивний анамнез (< 8 років, ВШП=1,6); відсутність суттєвого структурного ремоделювання ЛШ і ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ за критеріями Соколова-Лайона (ВШП=3,8); відсутність інструментальних ознак гемодинамічного перевантаження правих відділів серця за даними ЕхоКГ (ПП < 34 мм, ВШП=1,4 або/і тиск в ЛА < 33 мм рт. ст., ВШП=0,93); не високий рівень середньо-денної ЧСС < 92 за 1 хв при ХМ ЕКГ (ВШП=2,2); відсутність кардіоренальних порушень і ХХН - ШКФ за СКД-ЕРІ > 68 мл/хв/1,73м² (ВШП=1,2); не тяжке погіршення якості життя за рахунок симптомів ХСН (сумарний бал за MLHFQ < 21 , ВШП=1,9). Виходячи з цього звертає увагу, що біомаркерне тестування за рівнем NTpro-BNP ≤ 485 нг/л в пацієнтів з ГХ і ФП, передбачає, насамперед, відсутність значимих структурних змін ЛШ і гіпертрофії міокарда на ЕКГ, нормальну величину середньо-денної ЧСС і наявність не тяжких симптомів ХСН, які не призводять до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів, в меншій мірі, це буде свідчити за відсутність гемодинамічного перевантаження правих відділів серця і кардіоренальних порушень зі зниженням ШКФ.

Крім того проведене моделювання показало, що для клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП, не залежно від її клінічного варіанту, при рівні **ST2 в плазмі $> 19,8$ нг/л** характерним буде наступне: наявність коморбідної ХКХ (ВШП=2,3) і ЦД II типу (ВШП=0,6, низьке ВШП для цієї ознаки, як говорилося в розділі 6.2, було пов'язано, насамперед, з малою кількістю цих випадків в обстеженій виборці пацієнтів); клінічно маніфестовані ознаки ХСН, які відповідають ФК ≥ 2 за NYHA (ВШП=2,8); наявність гемодинамічного перевантаження ПШ, що характеризується помірною дисфункцією трикуспідального клапана за даними ЕхоКГ (ВШП=1,5) і блокадою ПНПГ за даними ЕКГ (ВШП=1,1); зниження якості життя за рахунок фізичної компоненти здоров'я за SF-36 (РН < 51 балів, ВШП=3,3). Спостерігалось, що для прогнозування клінічного профілю пацієнтів ГХ і ФП у разі рівня ST2 $> 19,8$ нг/л у якості найбільш цінних

діагностичних критеріїв виступили саме порушення толерантності до фізичного навантаження, що характеризувалось зниженням фізичної компоненти здоров'я за SF-36, наявність ХСН та коморбідних ХКХ і ЦД II типу.

У свою чергу для клінічного профілю пацієнтів у разі рівня ST2 у плазмі $\leq 19,8$ нг/л характерним було: відсутність супутньої ХКХ (ВШП=12,5); наявність легких клінічних симптомів ХСН, які відповідали 1 ФК за NYHA (ВШП=0,9); відсутність ЦД II типу (ВШ=26,0); відсутність ознак гемодинамічного перевантаження ПП (відсутність помірної дисфункції трикуспідального клапана за даними ЕхоКГ і блокади ПНПГ на ЕКГ) (ВШП для цих ознак не визначені унаслідок повної їх відсутності при ВН біомаркеру); зниження фізичної компоненти здоров'я за SF-36 (РН > 57 балів, ВШП=1,7). Спостерігалось, що у разі рівня ST2 $\leq 19,8$ нг/л з великою долею ймовірності можливо було виключити супутні ХКХ і ЦД II типу, а також, можливо, ознаки перевантаження ПШ. Це носило принципові відмінності від клінічного профілю при NTpro-BNP ≤ 485 нг/л, який, насамперед, характеризувався відсутністю значимих структурних уражень ЛШ, нормальним рівнем середньоденної ЧСС і легкими симптомами ХСН.

Отже, отримані нами дані свідчили, що в пацієнтів ГХ II стадії і ФП, у не залежно від її клінічної форми, визначення рівнів біомаркерів NTpro-BNP і ST2 у плазмі надає можливість виділяти неблагоприємні клінічні портрети (фенотипи) пацієнтів. Так, у разі NTpro-BNP > 485 нг/л, на основі визначеного клінічного портрету, слід передбачати, насамперед, прогресування міокардіальної дисфункції (ХСН) в найближчий та віддалений період. Безперечно, такі пацієнти потребують, крім базової терапії АГ і ФП, оптимізації терапії ХСН з урахуванням її фенотипу та застосування адекватної хронотропної корекції (обґрунтовується тісною асоціацією цього портрету з гіперактивацією симпатoadреналової системи – зростання величини середньоденної ЧСС за даними ХМ ЕКГ) з застосуванням, насамперед, бета-адреноблокаторів.

У разі визначення $ST2 > 19,8$ нг/л у плазмі, згідно виділеного клінічного портрету, слід передбачати, насамперед, прогресування коронарної дисфункції (хронічної коронарної хвороби) на підставі тісної асоціації цього портрету зі зниженням толерантності до фізичного навантаження за SF-36 і наявністю таких захворювань як ХКХ і ЦД II типу. Логічно допустити, що пацієнтам з таким клінічним портретом, крім основної терапії АГ і ФП, слід провести детальну оцінку характеру анатомічного ураження коронарних артерій (СКТ ангіографія або КВГ) для вирішення питання про необхідність хірургічної реваскуляризації або антиангінальної терапії та ініціювати інтенсивну статинотерапію для попередження різних ішемічних подій.

Якщо говорити за можливість біомаркерного прогнозування якості життя пацієнтів ГХ і ФП, що виглядає доволі перспективно, і потребує подальшого вивчення, то слід звернути увагу, що рівень NTpro-BNP у плазмі дозволяє прогнозувати характер порушення якості життя за рахунок симптомів ХСН (опитувальник MLHFQ), в той час як рівень ST2 – порушення фізичної компоненти здоров'я, пов'язану з толерантністю до фізичного навантаження (анкета SF-36) з різних причин (ФП, АГ, ХКХ, ХСН та ін.)

Таким, чином біомаркерна діагностика з використанням таких біомаркерів як NTpro-BNP і ST2 у пацієнтів з ГХ II стадії і ФП, не залежно від її клінічного варіанта, дає можливість прогнозувати клінічний портрет пацієнтів і особливості перебігу захворювання та, певним чином, якість життя цих пацієнтів та проводити певну корекцію базової фармакотерапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні здійснено теоретичне узагальнення і запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання сучасної кардіології – удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу ГХ з різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів

1. У пацієнтів ГХ II стадії зміни рівня NT-proBNP у плазмі не залежать від наявності ФП, натомість асоційовані з віком, тривалістю гіпертензивного анамнезу, величиною ФК стенокардії та ФК ХСН за NYHA, ІМТ, наявністю ГЛШ на ЕКГ, визначеної за індексом Соколова-Лайона, та величиною ШКФ, розрахованої за формулою СКD-EPI.
2. У пацієнтів ГХ II стадії зміни рівня ST2 у плазмі асоційовані з наявністю ФП та її клінічною формою, супутньої ХКХ, ПАТ > 60 мм рт. ст., ЦД II типу, величиною ФК ХСН за NYHA та класом за EHRA.
3. У пацієнтів ГХ II стадії наявність ФП асоціюється, насамперед, з гемодинамічним перевантаженням правих відділів серця - збільшення розміру і індексу ПП, тиску в ЛА та зменшення співвідношень ЛП/ПП і КДР/ПШ ($p < 0,05$). Підтверджено, що найбільш негативний вплив на внутрішньосерцеву гемодинаміку має постійна форма ФП, який проявляється зменшенням ФВ та випадків ЕГ і збільшенням КСР, ТЗСЛШд, іММЛШ, випадків КГ та помірної ТСН ($p < 0,05$). Доведено, що рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л пов'язаний зі збільшенням розмірів обох передсердь та їх індексів, систолічного тиску в ЛА, випадків КГ і зменшенням КДР ЛШ ($p < 0,05$). Показана відсутність будь-яких достовірних змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі.
4. У пацієнтів ГХ II стадії наявність ФП супроводжується суттєвим

підвищенням ЧСС ніч і ЧСС доб, збільшенням випадків парної і групової ШЕ за даними ХМ ЕКГ і випадків блокад ЛНПГ. З'ясовано, що рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л у плазмі асоційований зі зростанням ЧСС ден, ЧСС доб та ЦІ, збільшенням кількості СЕ за добу та за 1 годину, випадків ШЕ > 100 за добу, загальної тривалості епізодів ФП та епізодів ББІМ. Отримано, що рівень ST2 $\geq 27,3$ нг/л у плазмі асоційований лише зі збільшенням випадків блокад ПНПГ.

5. Показано, що в пацієнтів ГХ II стадії і ФП рівень якості життя залежить від клінічного варіанту аритмії. При оцінюванні за SF-36 більш суттєве погіршення якості життя (зниження PF, RP і RE, $p < 0,05$) визначено у разі персистуючої, в той час як при оцінюванні за MLHFQ – у разі персистуючої і постійної форм ФП. Отримано, що підвищення рівня NT-proBNP у плазмі асоційовано зі зниженням RP і RE за шкалою SF-36 та суттєвим зростанням сумарного балу за MLHFQ, в той час як рівня ST2 – зі зниженням PF, BP, VT, SF, RE, PH і MN компонент здоров'я за SF-36 та суттєвим зростанням сумарного балу за MLHFQ ($p < 0,05$).
6. Показано, що в пацієнтів ГХ II стадії і ФП зниження PH компоненти здоров'я за SF-36 асоційовано з тривалим гіпертензивним анамнезом, збільшенням вмісту ST2 у плазмі, величин ТЗСЛЩд, ТМШЩд і ВТМ та зменшенням випадків ЕГ ЛШ за даними ЕхоКГ, в той час як MN компоненти - зі збільшенням вмісту ST2 у плазмі і величини ЧСС ніч за даними ХМ ЕКГ.
7. Продемонстровано, що в пацієнтів ГХ II стадії погіршення якості життя, оцінене за MLHFQ, асоційовано з наявністю ФП, ЦД, ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ і блокади ЛНПГ, тривалістю гіпертензивного анамнезу, зростанням ФК ХСН за NYHA, ІМТ, балу за шкалою CHA₂DS₂VASc і класу за EHRA, збільшенням вмісту NT-proBNP у плазмі, випадків парних і групових ШЕ, величин ПП, тиску в ЛА, ТМШЩд і ВТМ та зниженням PF за шкалою SF-36 і ФВ ЛШ,

резистентністю до стандартної антиаритмічної терапії.

8. З урахуванням різних рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі розроблено біомаркерне прогнозування клінічних портретів і якості життя пацієнтів ГХ і ФП, що дозволяє апріорно прогнозувати характер перебігу захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів ГХ і ФП визначення рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі дозволяє виділяти неблагоприємні клінічні портрети (фенотипи).
2. Рівень NTpro-BNP > 485 нг/л у плазмі характеризує неблагоприємний клінічний портрет та дозволяє апріорно прогнозувати прогресування міокардіальної дисфункції в найближчій та віддаленій перспективі. Таким пацієнтам крім антиаритмічної, антигіпертензивної і антикоагулянтної терапії рекомендована оптимальна терапія ХСН (ECS, 2022) з урахуванням фенотипу СН і акцентом на хронотропну корекцію внаслідок асоціації даного портрету з ознаками гіперактивації симпатoadреналової системи (бета-адреноблокатори до досягнення цільової ЧСС).
3. Рівень ST2 > 19,8 нг/л у плазмі характеризує неблагоприємний клінічний портрет та дозволяє апріорно прогнозувати прогресування коронарної дисфункції в найближчій та віддаленій перспективі. Таким пацієнтам, крім антиаритмічної, антигіпертензивної і антикоагулянтної терапії пропонується проведення КВГ з вибором подальшої тактики реваскуляризації та призначення прогнозмодифікуючої терапії, направленої на попередження ішемічних подій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоненко К В, Фломін Ю В, Антоненко А В, та ін. Фібриляція передсердь як чинник ризику когнітивних розладів. Огляд літератури. Український неврологічний журнал.2022;1-2:5-11.
2. Бадюк НВ, Гребеник МВ. Порушення серцевого ритму у хворих з гострою ішемією міокарда, що розвинулись на тлі коморбідної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;(1):5–9. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11789>
3. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЮ, Кияк ЮГ. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту в пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ліки України.2020;4 (240):47-51.
4. Березин ОЕ. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? Обзор литературы. Український медичний часопис. 2014;3 (101):37-48.
5. Біловол О М, Князькова П. Щодо використання біомаркерів у спеціальних підгрупах пацієнтів: фокус на розчинний ST2. Ліки України.2022;9-10(265-266):24-28.
6. Бобров ВА, Чубучный ВН, Иванов ЮА, Павлюк ВИ. Трансторакальна эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация. К.; 1998.
7. Буряк РВ. Аналіз факторів ризику госпітальної летальності у хворих на дилатаційну кардіоміопатію, ускладнену вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів. Вісник серцево-судинної хірургії.2018;2:28-31.
8. Василькова ОН, Пчелин ІЮ, Байрашева ВК, Мохорт ТВ, Науменко ЕП, Филипцова НА. Клиническое значение уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Juvenis scientia*

@jscientia Рубрика: Медицинские науки: 2018;(2):4-8.

9. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, та співавт. Консенсус Асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології із застосування біомаркерів при серцевій недостатності. Київ; 2019.

10. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Серцева недостатність.2010;2:12-16.

11. Герасимчук П О, Фіра Д Б, Павлишин АВ. Оцінка якості життя, пов'язаної із здоров'ям у медицині. Вісник медичних і біологічних досліджень.2021;1(7):112-122.

12. Горб ЮГ, Серік СА, Ткаченко ОВ, Рябуха ВВ. Сучасні підходи щодо лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Український журнал медицини, біології та спорту.2022;7,(1(35)):14-30

13. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Фактори обтяження перебігу фібриляції передсердь при коморбідних артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2 типу. Запоріжський медичний журнал.2022;3(132):273-278
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.253819>

14. Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ. Фібриляція передсердь. ТОВ “Четверта хвиля”, Київ; 2011.

15. Єпанчинцева ОА, Солонович АС, Солонович ОС. Когнітивні розлади в пацієнтів з фібриляцією передсердь. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.2023;1-2:15-21. DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.1521>

16. Жадан АВ. Отдаленные результаты кардиохирургических вмешательств у больных с инфекционным эндокардитом. Міжнародний медичний журнал.2017;2:24-26.

17. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Сороківський МС, Черняга-Ройко УП. Холтеровське та фрагментарне моніторування ЕКГ; За ред. Жарінова ОЙ, Куця

ВО. К., Медицина світу;2010.

18. Жарінов ОЙ, Куць ВО, та співавтори. Фібриляція і тріпотіння передсердь.К.:Четверта хвиля, 2022:244 с.

19. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Тхор НВ. Навантажувальні проби в кардіології.К.: Медицина світу;2006.

20. Жарінов ОЙ, Сичов ОС, Гонтар АМ, Надітч-Бруле Л, Стег ФГ. від імені наукового комітету та українських учасників дослідження RealiseAF. Профіль серцево-судинного ризику та лікування фібриляції передсердь в українській популяції міжнародного оглядового дослідження RealiseAF. Український кард. журнал.2011;6:16-22.

21. Жарінов ОЙ, Талаєва ТВ, Ліщишина ОМ, Божко ЛІ, Гетьман ТВ, Залевський ВП, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. Київ;2016:136 с.

22. Жураківська ОЮ. Значення рівня NT-proBNP у хворих артеріальною гіпертензією I-II ст. з пароксизмальною та персистувальною формами фібриляції передсердь. Буковинський медичний вісник.2010;2 (54):48-52.

23. Жураківська ОЮ. Нові прогностичні можливості N-термінальної частини мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Клінічна та експериментальна патологія.2010;1(31):17-19.

24. Зозуля ІС, Волосовець АО, Пархоменко БЛ. Щодо деяких патогенетичних механізмів ішемічного інсульту в осіб молодого віку (огляд літератури). УКР. МЕД. ЧАСОПИС.2022;6(152)XI/XII:1-7.

25. Іванов ВП, Шушковська ЮЮ, Афанасюк ОІ, Пентюк ЛО. Місце біомаркерів фіброзу міокарда в прогнозуванні аритмій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Медичні перспективи.2020;25(4):22-31.

26. Івчина НА. Серцева недостатність: місце біомаркерів NT-proBNP та sST 2 // World Science.2019;8(48)(2). doi: 10.31435/rsglobal_ws/31082019/6636

27. Кисельов СМ. Сучасні уявлення щодо предикторів виникнення та прогресування фібриляції передсердь. Запорізький медичний журнал.2021;23(6)(129):845-850. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.6.232397

28. Коваленко ВМ, Ільяш МГ, Червонописька ОМ, та співавт. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та ознаки ремоделювання лівого шлуночка у хворих з міокардитами. Український ревматологічний журнал.2000;2:34-37.

29. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, та співавт. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки регургітації на нативних клапанах. Частина II. Регургітація на клапанах магістральних артерій, 2016.

30. Коваль ОА. Рання лабораторна діагностика і моніторинг перебігу серцевої недостатності: зміна сучасних підходів – запорука ефективного лікування і покращення прогнозу. Здоров'я України.2022;3-4:6-7.

31. Кулаєць НМ, Кулаєць ВМ. Якість життя у хворих на фібриляцію передсердь із урахуванням фенотипу серцевої недостатності. Буковинський медичний вісник.2023;27(3)(107):3-9. DOI: 10.24061/2413- 0737.27.3.107.2023.1

32. Кулаєць НМ. Особливості показників ліпідного та електролітного обміну, рівень nt-pro bnp у пацієнтів із серцевою недостатністю та фібриляцією передсердь. Буковинський медичний вісник.2022;26(4)(104):24-28. DOI: 10.24061/2413- 0737.XXVI.4.104.2022.4

33. Купчинська ОГ, Свіщенко ЄП, Сіренко ЮМ, та ін. Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію: метод. реком. К.; 2002:23 с.

34. Лебідь ІГ, Руденко НМ, Сидоренко АЮ, та ін. Якість життя у пацієнтів із вродженими вадами серця. Практичний посібник.Київ: Вид. НПМЦДКК;2016:49 с

35. Логвінов ЯМ, Жарінов ОЙ, Міхалев КО, та співавт. Структурно-функціональний стан правого передсердя та його вушка у хворих із неклапанною фібриляцією передсердь. Український медичний часопис.2013;6(98):114-118.

36. М'яловицька ОА, Небор ЯЯ. Клініко-гемодинамічні особливості ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Український вісник психоневрології. 2020;28(1)(102):26-29.

37. Небыльцова ОВ, Климова ЖА, Носенко ГА, та соавт. Лабораторный справочник СИНЭВО. К.: ООО «Доктор5Медиа»;2011:420 с.

38. Новик ТИ, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 3-е изд., перераб. и дополн. М. : Издательство РАЕН;2012:528 с.

39. Павлик НС, Черняга-Ройко УП, Сороківський МС, та ін. Діагностика та прогностичне значення безсимптомної фібриляції передсердь. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.2019;2:5-21:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/karx_2019_2_3

40. Петюніна ОВ, Копиця МП, Вишневська ІР. Біомаркер ST2 при серцево-судинній патології. УКР. МЕД. ЧАСОПИС.2018;2(124):1-3.

41. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера;2006:312 с.

42. Сиволап ВД, Базун ЄІ, Богослав ТВ, Мікаєлян ГР. Особливості змін показників лабораторно-інструментальних досліджень у хворих з постійною формою фібриляції передсердь і хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби. В: Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ;2019.

43. Сиволап ВД, Лашкул ДА. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь. Український медичний часопис.2015;3(107):77-79.

44. Тодуров БМ, Харенко ЮА, Хартанович МВ, Демянчук ВБ, Шарлай КЮ. Уровни маркеров повреждения миокарда и состояние

кислородного бюджета у па с недостаточностью митрального клапана при хирургической коррекции с применением кристаллоидной кардиopleгии. Клінічна хірургія.2019;86(5):43-47.

45. Тодуров БМ, Харенко ЮА, Хартанович МВ, Мокрик ІЮ, Зеленчук ОВ. Сравнение уровней маркеров повреждения миокарда и состояния кислородного бюджета у пациентов при хирургической коррекции недостаточности митрального клапана в зависимости от способа кардиопротекции. Міжнародний медичний журнал. Georgian Medical News.2021;7-8:22-27.

46. Фломін ЮВ, Гетьман ТВ, Гуляєва МВ, та співавт. Визначення етіології мозкового інсульту: від найчастіших до рідкісних причин. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія.2022;2(40):14-40.

47. Целуйко ВЙ, Бен Салем Ф, Матузок ОЕ. Рівень NT-proBNP як предиктор розвитку фібриляції передсердь у хворих на гострий коронарний синдром. Медицина невідкладних станів.2019;2(97):101-107.
<http://emergency.zaslavsky.com.ua>

48. Aanand I, Fisher L, Chiang Y, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). Circulation. 2003;107(9):1278-1283.

49. Aarnink E, Zabern M, Boersma L, Glikson M. Mechanisms and Prediction of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation Patients. J Clin Med. 2023 Oct 12;12(20):6491. doi: 10.3390/jcm12206491.

50. Abela MA. Biomarker guided approach in heart failure. Malta Med. J.2014; 26(3):46-51.

51. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. EP Europace.2018;20(7),1086-1092. <https://doi.org/10.1093/europace/eux260>

52. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, Maisel AS. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is

Meat on the Bone. *J Clin Med.*2019;8(2):270.

53. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace.* 2014;16(6):787-796.

54. Allen LA, Matlock DD, Shetterly SM, et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2(4):435-41.

55. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain Natriuretic peptide and its interactions with Irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE Trial. *Circ Heart Fail.*2011;4:569-77.

56. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):418-426. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036

57. Åsberg S, Hijazi Z, Norrving B. et al. Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation: study protocol for a registry-based randomised controlled trial. *Trials.* 2017 Dec 2;18(1):581. doi: 10.1186/s13063-017-2313-9.

58. Baba Y, Maeda K, Yashiro T, Inage E, Kasakura K, Suzuki R et al. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: Opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL-1RL1/ST2 gene expression. *J Biol Chem.*2012;287(39):32689–32696.

59. Bansal N, Anderson AH, Yang W, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Journal of the American Society of Nephrology.*2015;26(4):946-956. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010108>

60. Bansal N, Zelnick LR, An J, et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Dementia in a Diverse, Community-Based Population. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(6):e028290. doi:10.1161/JAHA.122.028290.

61. Bavishi A, Patel RB. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart Fail Clin.* 2020;16(4):441-56.
62. Bayes-Genis A, De Antonio M, Villa J, Penafiel J, Galan A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectine-3. *J Am Coll Cardiol.*2014;63(2):158-166.
63. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J. Card. Fail.*2013;19:768-775.
64. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*2015;115(7):64B–69B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.043
65. Beaver TM, Hedna VS, Khanna AY, et al. Thoracoscopic ablation with appendage ligation versus medical therapy for stroke prevention: a proof-of-concept randomized trial. *Innovations (Phila).*2016;11:99-105.
66. Berezin AE. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. *Biomed Res Ther.*2017,4(6):1341-1370.
67. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *International Journal of Cardiology.*2019;278:137-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.127>
68. Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin. Cardiology.*2000;23(12):921-927.
69. Bilge M, Eryonucu B, Güler N, et al. Right atrial appendage function in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn. Heart J.*2000;41(4):451-462.
70. Billebeau G, Vodovar N, et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Cohen-Solal A. Eur J Prev Cardiol.*2017;24(11):1127-1135.
71. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in

cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;61:755-759.

72. Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J. Card. Fail.* 2008;14:732-738.

73. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NTproBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:439-51.

74. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017; 26:53-59.

75. Boursier-Bossy V, Zuber M, Emmerich J. Ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: When to introduce anticoagulant therapy? *J Med Vasc.* 2020 Apr;45(2):72-80. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.01.153.

76. Brutsaert EF, Biggs ML, Delaney JA, Djoussé L, Gottdiener JS, Ix JH, Kim F, et al. Longitudinal assessment of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and risk of diabetes in older adults: The cardiovascular health study. *Metabolism.* 2016 Oct;65(10):1489-97. doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.002

77. Cervellin G, Sanchis-Gomar F, Filice I, Lippi G. Paroxysmal atrial fibrillation in young and middle-aged athletes (PAFIYAMA) syndrome in the real world: a paradigmatic case report. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Apr;8(2):176-179. doi: 10.21037/cdt.2017.11.04.

78. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:122. DOI:10.1016/j. jacc.2017.10.085.

79. Chen LY, Chung MK, Allen LA et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 May 15;137(20):e623-e644. doi: 10.1161/CIR.0000000000000568.

80. Chudzik M, Cygankiewicz I, Klimczak A, et al. Short-term ECG recordings for heart rate assessment in patients with chronic atrial fibrillation. *Arch. Med. Sci.* 2014;10(4):676–683.

81. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16): e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748.

82. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RC, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin. Chem*. 2012;58:1673-1681.

83. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:345-53.

84. Damien Gruson, Thibault Lepoutre, Sylvie A. Ahn, et al. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2014;172:250–252.

85. de Bruijn R, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol*. 2015;72:1288-94. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2161.

86. De With RR, Rienstra M, Smit MD et al. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace*. 2019 Apr 1;21(4):563-571. doi: 10.1093/europace/euy311.

87. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Kaoukis A, Raisakis K, Bouras G, Angelidis C, Theodorakis A, Driva M, Doudoumis K, Pyrgakis V, Stefanadis C. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30;60(18):1790-6. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031.

88. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: Results from the

RELAX-AHF trial. *Eur J. Heart Fail.* 2017;19(8):1001-1010. DOI: 10.1002/ejhf.749

89. Demyanets S, Speidl VS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and Interleukin-33 in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *Plos One.* 2014;9(4):e95055.

90. Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, et al. Interleukin 33 and ST2 in non-ST elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am. Hear J.* 2011;161:1163-1170.

91. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ et al. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):612-619.

92. Dieplenger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen Risk and cardiovascular health study. *Clin. Chem.* 2014;60:530-554.

93. Dieplenger B, Egger M, Poelz W, et al. Soluble ST2 is not independently associated with androgen and estragen status in healthy males and females. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011;49:1515-1518.

94. Dupuy AM, Curinier C, Kuster N, et al. Multi-marker strategy in heart failure: combination of ST2 and CRP predicts poor outcome. *Plos One.* 2016;11(6):E0157159.

95. Durga J, Luxitaa G, Thilagavathi R, Masum S, Vellala ED, Melvin G. Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(9),e12994.

96. Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, et al. ST2 and mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2010;159(5):788-794.

97. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal Medicine Journal.* 2008;38 (2):101–13. DOI:10.1111 /j. 1445–5994.2007.01454. x

98. Farcas AD, Anton FP, Goidescu CM, et al. Serum soluble ST2 and

diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Dis Markers*. 2017;2017:2714095.

99. Farcas AD, Mocan M, Anto FP, et al. Short-Term Prognosis Value of Sst2 for an Unfavorable Outcome in Hypertensive Patients. *Dis. Markers*.2020:8143737. 10.1155/2020/8143737

100. Fauchier L, Bisson A, Bodin A. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: recent advances and open questions. *BMC Med*. 2023;21(1):54. DOI: 10.1186/s12916-023-02764-3.

101. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.

102. Ferreira JP, Duarte K, Graves TL. Natriuretic Peptides, 6- Min Walk Test, and Quality-of-Life Questionnaires as Clinically Meaningful Endpoints in HF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2690-707.

103. Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-2. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303

104. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488..

105. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ. Heart. Fail*. 2013;6(6):1206-1213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457

106. Gao X, Zeng R, Liao A, Zhu H, Zhang M. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and new-onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of*

clinical and laboratory investigation. 2016;76(6):460-464.
doi.org/10.1080/00365513.2016.1199048

107. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20:1252-8. doi:10.1093/europace/eux220

108. Garin O, Herdman M, Vilagut G, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail. Rev.* 2014;19(3):359-367.

109. Gillis AM. A Sober Reality? Alcohol, Abstinence, and Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):83-84. doi: 10.1056/NEJMe1914981.

110. Grabowski M, Szymanski FM, Januzzi J, et al. Prognostic utility of serial measurements of a novel biomarker ST2 in STEMI patients treated by primary PCI. American Heart Association: scientific sessions. *Circulation*. 2009;120:S808.

111. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;58(17):1795-1803.

112. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e250–e252.

113. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, deFilippi CR, Criqui MH, Maisel AS, Lima JA, Bahrami H, Greenland P, Cushman M, Tracy R, Siscovick D, Bertoni AG, Cannone V, Burnett JC, Carr JJ, Wang TJ. Differences in Natriuretic Peptide Levels by Race/Ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2017 Sep 15;120(6):1008-1015. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.030.

114. Gupta DK, de Lemos JA, Ayers CR, Berry JD, Wang TJ. Racial Differences in Natriuretic Peptide Levels: The Dallas Heart Study. *JACC Heart Fail*. 2015 Jul;3(7):513-519. doi: 10.1016/j.jchf.2015.02.008.

115. Gupta DK, Walford GA, Ma Y, Jarolim P, Wang TJ; DPP Research

Group. Racial/ethnic differences in circulating natriuretic peptide levels: The Diabetes Prevention Program. *PLoS One*. 2020 Feb 21;15(2):e0229280. doi: 10.1371/journal.pone.0229280.

116. Hammer F, Genser B, Dieplinger B, et al. Soluble Suppression of Tumorigenesis-2 Is a Strong Predictor of All-Cause, Cardiovascular and Infection-Related Mortality Risk in Haemodialysis Patients with Diabetes Mellitus. *Clin Kidney J*. 2022;15:1915-1923. DOI: 10.1093/ckj/sfac142

117. Healey JS, Parkash R, Pollak T, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Etiology and Initial Investigations. *Can. J. Cardiol*. 2011;27(1):31-37.

118. Hindricks G, Potpara T, Dagres N. 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.

119. Ho JE, Chen WY, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Cheng S et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013;123 (10):4208-4218.

120. Hoekstra T, Lesman Leegte I, Van Veldhuisen DJ, et al. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2011;13(9):1013-1018.

121. Hsu JY, Liu PP, Liu AB, et al. Lower risk of dementia in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide population-based cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5).e016437. doi: 10.1161/JAHA.120.016437.

122. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:1365-72.

123. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, et al. The aminoterminal portion of Pro Brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;214:1175-83.
124. Ivanov V, Mezhiievska I, Maslovskiy V. Clinical and prognostic role of the plasma level of stimulating growth factor in patients with miscellaneous cardiovascular pathology. *Acta Medica Leopoliensia.* 2019;25(1):82-88.
125. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:742-8-8.
126. Jaber J, Cirenza C, Jaber J. [et al.] Influence of heart rate on quality of life in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2010;33(4):28-32.
127. Jacob, A. D., Colin, I. O., Meg, E. P., & Stephen, W. W. Development and implementation of an in-hospital bleeding risk model for percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;20: S1553-8389.
128. Janosi A, Ferenc, T, Koszegi Z, Nagy, G, Jambrik Z, Ruzsa Z, Andreka, P. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA) - prevalence and prognosis. *Orv Hetil.* 2018;160(45):1791-1797.
129. Januzzi JL, Peacock F, Maisel A, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:607-613.
130. Januzzi JL, Horne BD, Moore SA, et al. Interleukin receptor family member ST2 concentrations in patients following heart transplantation. *Biomarkers.* 2013;18(3):250-256.
131. Januzzi JL, Mebazza A, Di Somma, S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):26B-31B.
132. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-7.

133. Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, Cohen RA. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging*. 2007;28:477-83. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.001.
134. Jongwook Y, Pyung CO, Minsu K, Jeonggeun M., Yae MP, Kyoungsoon L, Woong CK. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One*. 2017;12(8), e0182829.
135. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9):650-8.
136. Kaminska J, Koper OM, Siedlecka-Czykier E, Matowicka-Karna J, Bychowski J, Kemonia H. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(7):1263-1271.
137. Kelder J.C., Cramer M.J., Van W.J., et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011; 124:2865-73.
138. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 1996;17:48-51. 10.1093/eurheartj/17.suppl_C.48.
139. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
140. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
141. Kistler PM, Voskoboinik A. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. Reply. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1768-1769. doi: 10.1056/NEJMc2001512.
142. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation

acute coronary syndrome in the MERILIN-TIMI 36 trial. *Clin. Chem.*2020;58(1):257–266.

143. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:447-56.

144. Kurl S, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H. et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic peptides predict the risk of stroke and atrial fibrillation in men. *Heart*, 2009;95(13):1067–1071.

145. Ky B., French B., McCloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.*2011;4:180-187.

146. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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.

147. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH. et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 17;70 (16):2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.

148. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310:66-74.

149. Li M, Duan L, Cai YL, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (Sst2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:49. DOI: 10.1186/s12933-021-01244-3

150. Lin YH, Zhang RC, Hou LB, et al. Distribution and Clinical Association of Plasma Soluble St2 During the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2016;118:140-145. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.06.006

151. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR. et al. Associations of Obstructive

Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018 Jun 1;3(6):532-540. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0095.

152. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870.

153. Lupón J, de Antonio M, Vila JÓ et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PloS One* 2014;9:e85466.

154. Luxitaa G, Durga J, Masum S, Dhandapani VE, Melvin, G. Factors which Influence the Levels of ST-2, Galectin-3 and MMP-9 in Acute Coronary Syndrome. *ardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2020;20(1),64-73.

155. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace.* 2017;19:1589-1623. doi:10.1093/europace/eux177

156. Maisel A, Richards AM, Pasqual-Figal D, et al. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2015;115 32B-37B.

157. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction results from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2010–7.

158. Marek K, Magdalena K, Jacek K, Grazyna S. Highsensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(3):143-172.

159. Mark DB. Assessing quality-of-life outcomes in cardiovascular clinical research. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(5):286-308. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.10.

160. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type

natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem*. 2006;52:1528-38.

161. McConnell MV, Turakhia MP, Harrington RA et al. Mobile Health Advances in Physical Activity, Fitness, and Atrial Fibrillation: Moving Hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2691-2701. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.030

162. McDonagh T, Metra M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal*. 2021;42:3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368

163. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.

164. Moliner P, Bayes-Genis A, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with midrange ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188-192.

165. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart failure Association of European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Failure*. 2019;21:715-731.

166. Mujović N, Marinković M, Mihajlović M, et al. Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Part 2. *Kardiol Pol*. 2020 Mar 25;78(3):192-202. doi: 10.33963/KP.15240.

167. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Atrial fibrillation: diagnosis and management. NICE guideline [NG196]. 2021.

168. Nazlı C, Kahya Eren N, Yakar A. Tülüce [et al.] Impaired quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation. *Anatol. J. Cardiol*. 2016;16(4):250-255.

169. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau, JL, Chiang Lu May,

Solomon SD, Zile MR. Independent prognostic value of serum soluble ST2 measurements in patients with heart failure and a reduced ejection fraction in the PARADIGM-HF trial (prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11:e004446.

170. Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, et al. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 15;6(8):e006402. doi: 10.1161/JAHA.117.006402.

171. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, et al. The effect of left ventricular remodelling on soluble ST2 in a cohort of hypertensive subjects. *J. Hum Hypertens*. 2014;28:432-437.

172. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.

173. Pascual-Figal DA, Januzzi JL The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol*. 2015;115(7):3B-7B.

174. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur JHeart Fail*. 2011;13:718–725.

175. Pascual-Figal DA, Perez-Martinez MT, Asensio-Lopez MC, et al. Pulmonary production of soluble ST2 in heart failure. *Circ. Heart. Fail*. 2018;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488

176. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M. et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.

177. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C,

Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1768-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265

178. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* 2016;37(27):2129-2200.

179. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M. 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):2987-2996. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.

180. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936-1944.

181. Saglietto A, Scarsoglio S, Ridolfi L, et al. Higher ventricular rate during atrial fibrillation relates to increased cerebral hypoperfusions and hypertensive events. *Sci Rep.* 2019;9:3779. doi:10.1038/s41598-019-40445-

182. Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Cor. Art Dis.* 2005;16:225-229.

183. Sanip Z, Yusof Z, Seng Loong N, et al. 24-Hour Holter Monitoring for Identification of an Ideal Ventricular Rate for a Better Quality of Life in Atrial Fibrillation Patients. *Cureus*. 2023 Apr 5;15(4):e37181. doi: 10.7759/cureus.37181

184. Santulli G. In patients with early AF and CV conditions, early rhythm-control therapy vs. usual care reduced CV events at 5 years. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):JC6. doi: 10.7326/ACPJ202101190-006.

185. Savarese G, Trimarco B, DelleGrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One.* 2013;8:58287.

186. Schnabel R, et al. Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes. *Heart*.2018;104(19):1608-1614. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
187. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke. A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140(22):1834-1850. doi.org/10.1161/circulationaha.119.040267
188. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur. J. Heart Failure*.2004;6:295-300.
189. Shimpo M, Morrow DA, Weinsberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-2190.
190. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc. Sci. Med*. 2013;29 (3):463-468.
191. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur. J. Heart. Fail*. 2012;14(9):1030-1040.
192. Socrates T, deFilippi C, Reichlin T, et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea. *J. Intern. Med*. 2011;268(5):493-500.
193. Soliman AR, Ahmed RM, Yousry A, Abdelaziz TS, Selem AH. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level as a marker of adverse outcome in patients with coexisting diabetes, chronic kidney disease and heart failure. *J Renal Inj Prev*. 2020;9(4):e31. doi: 10.34172/jrip.2020.31.
194. Son CS, Kim YN, Kim HS, et al. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches. *J Biomed Inform*. 2012;45:999-1008.
195. Son MK, Lim N-K, Kim HW, Park H-Y. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179687>
196. Souza BSF, Silva DN, Carvalho RH, et al. Association of Cardiac

Galectin-3 Expression, Myocarditis, and Fibrosis in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. *Am J Pathol.* 2017;187(5):1134-1146.

197. Srisukwattana A, Krittayaphong R. Comparison of rate assessment between resting heart rate and 24-hour Holter monitoring in patients with chronic atrial fibrillation. *J. Med. Assoc. Thai.* 2012;95(2):111-116.

198. Steinberg DI. In older patients with AF, low-dose edoxaban reduced stroke or systemic embolism without increasing major bleeding. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):JC5. doi: 10.7326/ACPJ202101190-005

199. Stokes NR, Dietz BW, Liang JJ. Cardiopulmonary laboratory biomarkers in the evaluation of acute dyspnea. *Open Access Emerg Med.* 2016;8:35-45

200. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015 Jun 23;131(25):2176-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.

201. Svennberg E, Lindahl B, Berglund L, et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation — validation of a multimarker approach. *Int J Cardiol.* 2016;223:74-81.

202. Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2023 Sep 14;44(35):3339-3353. doi: 10.1093/eurheartj/ehad396.

203. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai E, Kawazoe K, et al. Usefulness of left atrial volume as an independent predictor of development of heart failure in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1430-35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.049.

204. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384:105-116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>

205. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of

acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, 2021; ehab368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

206. Thompson PD. Physical Fitness, Physical Activity, Exercise Training, and Atrial Fibrillation: First the Good News, Then the Bad. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 1;66(9):997-9. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.003.

207. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Amer. J. Med.* 2006;119(5):448.

208. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European heart journal.* 2011;33(16):2001-2006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq509> 5.

209. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1921-9.

210. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:1559-67.

211. Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:216-25.

212. Tsounis D, Ioannidis A, Bouras G, et al. Assessment of health-related quality of life in a greek symptomatic population with atrial fibrillation: correlation with functional status and echocardiographic indices. *Hellenic J. Cardiol.* 2014;55(6):475-485.

213. van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, et al. TRIUMPH

Investigators. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(19):2378-2388. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026

214. Vasiliki T, Gerasimos S, Evanthia B, Panoilia M-E, Papastavrou A, Kokosias G, Tousoulis D. The Predictive Role for ST2 in Patients with Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. *Curr Med Chem.* 2020;27(27):4479-4493.

215. Vergaro G, Aimo A, Rapezzi C, et al. Atrial amyloidosis: mechanisms and clinical manifestations. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(11):2019-28. doi:10.1002/ejhf.2650.

216. Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, et al. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. *Europace.* 2014;16(10):1417-1425.

217. Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, et al. Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017). *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2018; 25(3).

218. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A. et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):20-28. doi: 10.1056/NEJMoa1817591.

219. Wang XL, Han W, Han L, et al. Levels of Serum Sst2, Mmp-3, and Gal-3 in patients with essential hypertension and their correlation with left ventricular hypertrophy. *Evid Based Complement Alternat Med.*2021;7262776. DOI: 10.1155/2021/7262776

220. Wang TJ, Wollert KS, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;126:1596-1604.

221. Wang YC, Yu CC, Chiu FC, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. *J. Card. Fail.* 2013;19:163-168.

222. Wei P, Liu L, Wang X, et al. Expression of soluble ST2 in patients with essential hypertension and its relationship with left ventricular hypertrophy. *ESC*

Heart Fail. 2022;9. DOI: 10.1002/ehf2.14147.

223. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022;106(23):2961-2966

224. Wei-Ping H, Xuan Z, Lei, H, Xi S, Cheng-Wei L, Ming-Xiang W. Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chin Med J*. 2018;131(11):1282-1288.

225. Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55:243-250.

226. Werhahn S, Becker C, Mende M, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *Eur J Heart Failure*. 2022;9(1):100-109. DOI: 10.1002/ehf2.13703.

227. Wersching H, Duning T, Lohmann H, et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*. 2010;74:1022-9. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181d7b45b.

228. William SJ, Veronique LR, Allan SJ, Susan AW, Omar FA., Ruoxiang J, Manemann SM, Enriquez-Sarano M. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15.

229. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9;158(3):229-34. doi: 10.1001/archinte.158.3.229.

230. Wu F, Li L, Wen Q, et al. A functional variant in ST2 gene is associated with risk of hypertension via interfering MiR-202-3p. *J. Cell Mol Med*. 2017;21:1292-1299.

231. Xia C, Vonder M, Sidorenkov G, et al. The relationship of coronary artery calcium and clinical coronary artery disease with cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27:934-58. doi:

10.5551/jat.52928.

232. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327.

233. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61

234. Yue B, Hou Q, Bredehorst J, et al. Atrial fibrillation increases the risk of new-onset myocardial infarction amongst working-age population: a propensity-matched study. *Herz*. 2023 Oct;48(5):408-412. doi: 10.1007/s00059-023-05181-7.

235. Zile MR, Claggert BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2425-36.

236. Іванов ВП, Закревська ММ. Рівні циркулюючого sST2 у хворих на гіпертонічну хворобу з фібриляцією передсердь. *Медицина сьогодні і завтра*. 2022;91(2):76-91. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.ivz>

237. Іванов ВП, Закревська ММ. Варіабельність рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з та без хронічної коронарної хвороби серця. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022;26(4):580-585. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-11)

238. Іванов ВП, Закревська ММ. Асоціація сироваткових рівнів біомаркерів серцевої недостатності та якості життя пацієнтів із артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь. *Вісник Вінницького медичного університету*. 2022;27(1):119-125. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-22)

239. Іванов ВП, Закревська ММ. Асоціації структурно-

функціонального стану міокарда та рівнів сироваткового Nt-Pro BNP та ST2 у пацієнтів з поєднаною кардіальною патологією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.1.26>

240. Ivanov VP, Zakrevska MM. Modeling the clinical profile of patients with hypertension and atrial fibrillation by serum NTpro-BNP levels. Inter collegas. 2023;10(1):27-32. <https://doi.org/10.35339/ic.10.1.ivz>

241. Ivanov VP, Zakrevska MM. Gender-age variability of the level of growth stimulating factor expressed by gene 2 in the plasma of patients with hypertension with/and without chronic coronary disease. В: Міжнародна науково-практична конференція “Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи”, 4-6 грудня. Мюнхен, 2022:37-42.

242. Іванов ВП, Закревська ММ. Гендерно-вікова варіабельність рівня n-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та безхронічної коронарної хвороби. В: Х Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні дослідження у світовій науці”, 25-27 грудня. Львів, 2022:134-141.

243. Ivanov VP, Zakrevska MM. Coronary disease the quality of life of patients with hypertension with/and without chronic coronary disease depends on the presence of atrial fibrillation. В: Європейський науковий конгрес, 20-22 лютого. Мадрид, 2023:64-68.

244. Ivanov VP, Zakrevska MM. Clinical profile of patients with hypertension and atrial fibrillation by relatively low serum ntpo-bnp levels. В: VI Міжнародна науково-практична конференція “Прогресивне дослідження”, 2-4 березня. Бостон, 2023:55-59.

245. Іванов ВП, Закревська ММ. Характер порушень серцевого ритму в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та без хронічної коронарної хвороби залежно від клінічної форми фібриляції передсердь. В: V Міжнародна наукова конференція “Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень”, 24 лютого. Київ, 2023: 273-275.

ДОДАТОК А

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2022). Рівні циркулюючого sST2 у хворих на гіпертонічну хворобу з фібриляцією передсердь. *Медицина сьогодні і завтра*, 91(2), 76-91. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.ivz> (Фахове видання України).
2. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2022). Варіабельність рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з та без хронічної коронарної хвороби серця. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(4), 580-585. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(4\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-11) (Фахове видання України).
3. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2022). Асоціація сироваткових рівнів біомаркерів серцевої недостатності та якості життя пацієнтів із артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь. *Вісник Вінницького медичного університету*, 27(1), 119-125. <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1113/1066> (Фахове видання України).
4. Іванов, В.П., Закревська, М.М. (2023). Асоціації структурно-функціонального стану міокарда та рівнів сироваткового Nt-Pro BNP та ST2 у пацієнтів з поєднаною кардіальною патологією. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 23(1), 26-31. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.1.26> (Фахове видання України).
5. Ivanov, V.P., Zakrevska, M.M., (2023). Modeling the clinical profile of patients with hypertension and atrial fibrillation by serum NTpro-BNP levels. *Inter collegas*, 10(1), 27-32, <https://inter.knmu.edu.ua/article/view/10.35339.ic.10.1.ivz> (Фахове видання України).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Міжнародна науково-практична конференція “Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи” 24 год. участі. Ivanov V.P., Zakrevska M.M., Мюнхен, 4-6 грудня 2022 р. *Gender-age variability of the level of growth stimulating factor expressed by gene 2 in the plasma of patients with hypertension with/and without chronic coronary disease*, С. 37-42.

7. X Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні дослідження у світовій науці”, Львів 25-27 грудня 2022 року. Іванов В.П., Закревська М.М. *Гендерно-вікова варіабельність рівня n-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та безхронічної коронарної хвороби*, С. 134-141.

8. Європейський науковий конгрес, Мадрид, 20-22 лютого 2023 року. Ivanov V.P., Zakrevska M.M., *Coronary disease the quality of life of patients with hypertension with/and without chronic coronary disease depends on the presence of atrial fibrillation*, С. 64-68.

9. VI Міжнародна науково-практична конференція “Прогресивне дослідження”, Бостон, 2-4 березня 2023 р. Ivanov Valerii Pavlovych, Zakrevska Maryna Mykhailivna. *Clinical profile of patients with hypertension and atrial fibrillation by relatively low serum ntpro-bnp levels*, С. 55-59.

10. V Міжнародна наукова конференція “Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень”, 24 лютого 2023 року, Україна, Київ. Іванов В.П., Закревська М.М. *Характер порушень серцевого ритму в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та без хронічної коронарної хвороби залежно від клінічної форми фібриляції передсердь*, С. 273-275.

Апробація результатів дослідження:

- міжнародна науково-практична конференція “Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи”, Мюнхен, 4-6 грудня 2022 року;
- Європейський науковий конгрес, Мадрид, 20-22 лютого 2023 року;

- VI Міжнародна науково-практична конференція “Прогресивне дослідження”, Бостон, 2-4 березня 2023 року;
- V Міжнародна наукова конференція “Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень”, Київ, 24 лютого 2023 року;
- X Міжнародна науково-практична конференція “Сучасні дослідження у світовій науці”, Львів, 25-27 грудня 2022 року.