

ЗМІНИ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СТАН СИСТЕМИ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*М.М. Василечко, М.А. Оринчак, Н.В. Скрипник, О.С. Човганюк, О.І. Кочержат
Івано-Франківський національний медичний університет*

Резюме. Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) — найпоширеніша стійка серцева аритмія, частота якої становить 1-2% в загальній популяції. Серед основних ланок патогенезу ФП неревматичної етіології відзначається втрата ендотелієм антитромбогенних властивостей і збільшення коагуляційного потенціалу крові із формуванням стійкої хронічної гіперкоагуляції. **Мета** — оцінити стан коагуляційного гемостазу та клінічні показники в пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь (ВДФП) і метаболічним синдромом (МС) залежно від рівня ендогенного інсуліну (ЕІ) в крові, форми та типу пароксизмів ФП. **Матеріал і методи.** Проведено оцінку клінічних симптомів 127 пацієнтів із ВДФП і МС за шкалою EHRA та холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) із визначенням типу пароксизму ФП і показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), оцінено стан коагуляційного гемостазу за показниками протромбінового індексу (Пті), фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димерів залежно від рівня ЕІ та форми ФП в умовах перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). **Результати.** У хворих із ФП і МС інсулінорезистентність (ІР) проявляється реактивною та спонтанною гіперінсулінемією (ГІ) зі збільшенням рівня ЕІ в умовах ПГТТ. Типові для ФП скарги за шкалою EHRA асоціюються з більш вираженим рівнем ГІ й більшою частотою серцебиття. Протромботичні розлади коагуляційної ланки гемостазу проявляються підвищенням рівнів Пті, фібриногену та продуктів деградації фібрину — РФМК, D-димерів у 72% хворих із пароксизмальною ФП, у 84% — при персистуючій та 86% — при перманентній ФП. Найвищі рівні показників коагуляційної ланки були виявлені у хворих зі спонтанною ГІ. **Висновки.** При ІР із реактивною та спонтанною ГІ в 70% випадків хворих із ВДФП формується постійна форма ФП із прогресуючим збільшенням ризику виникнення тромботичних ускладнень за показниками коагуляційної



УДК:616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.20

© М.М. Василечко, М.А. Оринчак,
Н.В. Скрипник, О.С. Човганюк,
О.І. Кочержат

ланки гемостазу, збільшенням скарг, асоційованих з аритмією за шкалою EHRA та перевагою адренергічного типу перебігу пароксизму ФП із дисбалансом між симпатичною й парасимпатичною ланками вегетативної нервової системи (ВНС).

Ключові слова: вперше діагностована фібриляція передсердь, інсулінорезистентність, холтерівське моніторування, гемостаз.

Changes in clinical indicators and state of the coagulation hemostasis in patients with newly diagnosed atrial fibrillation and metabolic syndrome

M.M. Vasylechko, M.A. Orynychak, N.V. Skrypnyk, O.S. Chovganyuk, O.I. Kocherzhat

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Introduction. Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent cardiac arrhythmia, with an incidence of 1-2% in the general population. Among the main links of the pathogenesis of AF of non-rheumatic etiology is the loss of antithrombogenic properties by the endothelium and an increase in the coagulation potential of blood with the formation of persistent chronic hypercoagulation. The goal is to evaluate the state of coagulation hemostasis and clinical indicators in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (NDAF) and metabolic syndrome (MS) depending on the insulin level in the blood, the form and type of AF paroxysms. **Material and methods.** The clinical symptoms of 127 patients with AF and MS were assessed according to the EHRA scale and Holter monitoring of the electrocardiogram (HM ECG) was performed with the determination of the type of AF paroxysm and heart rate variability (HRV), the state of coagulation hemostasis was assessed using the prothrombin index (PTI), fibrinogen, soluble fibrin-monomeric complexes (SFMC), D-dimers depending on the EI level and the form of AF in the conditions of the oral glucose tolerance test (OGTT). The results. In patients with AF and MS, insulin resistance (IR) is manifested by reactive and spontaneous hyperinsulinemia (HI) with an increase of the EI level in conditions of OGTT. Typical complaints of AF according to the EHRA scale are associated with a more pronounced level of HI and a higher heart rate. Prothrombotic disorders of the coagulation link of hemostasis are manifested by increased levels of Ptl, fibrinogen and fibrin degradation products — SFMK, D-dimers in 72% of patients with paroxysmal AF, in 84% — in persistent AF, and in 86% — in permanent AF. The highest levels of the coagulation indicators link were found in patients with spontaneous HI. **Conclusions.** Under IR with reactive and spontaneous HI, in 70% of cases of patients with NDAF, a permanent form of AF is formed with a progressive increase in the risk of thrombotic complications according to indicators of the coagulation hemostasis link, an increase in complaints associated with arrhythmia according to the EHRA scale, and a predominance of the adrenergic type of the AF paroxysm course with formation an imbalance between sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system.

Keywords: newly diagnosed atrial fibrillation, insulin resistance, holter monitoring, hemostasis.

Вступ

Фібриляція передсердь — найпоширеніша стійка серцева аритмія, частота якої становить 1-2% в загальній популяції [3, 8]. Фібриляція передсердь найчастіше розвивається в людей похилого віку. За статистикою, її діагностують у 10% населення старше від 80 років. Але в молодому віці хвороба також трапляється, особливо за наявності факторів ризику [4, 6, 9]. Фібриляція передсердь є найпоширенішою

стійкою аритмією, що характеризується некоординованою електричною активністю передсердь із подальшим прогресуванням їх скорочувальної функції [4].

Серед основних ланок патогенезу ФП неревматичної етіології відмічається втрата ендотелієм антитромбогенних властивостей і збільшення коагуляційного потенціалу крові із формуванням стійкої хронічної гіперкоагуляції [5].

З іншого боку, відомо, що гіперкоагуляція є одним із компонентів МС [1]. Основні механізми розвитку протромботичних станів пов'язані з атероматозним ризиком — ГІ, порушення толерантності до глюкози, АГ, абдомінальне ожиріння, підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності з гіперхолестеринемією — компонентами МС [2].

Фібриляція передсердь може розвинути на тлі інших захворювань серця або внутрішніх органів, а також у повністю здорових людей. За даними Фремінгемського дослідження, в осіб із надлишковою масою тіла ймовірність розвитку серцево-судинної патології на 50% вища, ніж в осіб із нормальною масою [5]. У хворих на ФП при ожирінні ризик розвитку інсульту підвищується в 7 разів [7].

У проспективному дослідженні NPHS (Northwick Park Heart Study, 1993) з вивчення ролі коагуляційних факторів у розвитку атеросклерозу і таких його ускладнень, як інсульт та ІМ, було встановлено, що рівень фібриногену тісно і незалежно пов'язаний зі смертністю від серцево-судинних захворювань [9, 10].

Паралельно із гіперкоагуляцією активується система фібринолізу. При цьому утворюються ПДФ РФМК та D-димери. З іншого боку, підвищення рівня РФМК і D-димерів у плазмі крові характерно для активації згортання крові. Причому чим більша їх концентрація, тим вищий ризик внутрішньосудинного тромбоутворення. Тому наявність ПДФ у плазмі крові є показником порушення гемостатичного балансу й підтвердженням діагнозу захворювань, пов'язаних з активацією чи пригніченням згортальної та протизгортальної систем крові [1, 7].

Проте на сьогодні залишається недостатньо вивченим стан гемостатичного балансу у хворих на ФП із МС залежно від типу інсулінемії та форми й типу пароксизмів ФП, що й зумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження — оцінити стан коагуляційного гемостазу та клінічні показники в пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь і метаболічним синдромом залежно від рівня інсуліну в крові, форми та типу пароксизмів ФП.

Матеріал і методи

Обстежено 127 хворих із ВДФП неревматичного генезу, які мали три і більше ознаки МС за критеріями АТР ІІІ (2001) [4], середній вік (70±9) років (59 чоловіків, 68 жінок). Пароксизмальна

форма ФП спостерігалася в 33 хворих, персистуюча — в 11, перманентна — у 83 хворих.

Поряд з основними загальноклінічними обстеженнями у хворих визначали антропометричні показники: масу тіла (кг), зріст (м), індекс маси тіла, окружність талії (см).

Клас симптомів, асоційованих із ВДФП (серцебиття, задишка, набряки, запаморочення), визначали за шкалою EHRA [2]: I — немає симптомів; 2 — симптоми, які не порушують звичайну щоденну активність; III — симптоми, які порушують щоденну активність; IV — симптоми, які унеможливають щоденну активність. Кожну з найбільш поширених скарг оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 балів — немає; 1 — турбують незначно; 2 — турбують помірно; 3 — турбують значно.

Проведено визначення скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження, індексу маси тіла, вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС). Для виявлення ІР проведено ПГТТ із паралельним визначенням глюкози (глюкозооксидазний метод) та ЕІ в крові. Ендогенний інсулін у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору ELISA (фірма Sex-depend test, Німеччина). Залежно від рівня ЕІ визначено 3 типи інсулінемії: нормальний рівень ЕІ в крові в межах 8-20 мкОд/мл; реактивна ГІ — ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою — понад 20 мкОд/мл; спонтанна ГІ — ЕІ в крові натще та через 2 години після навантаження глюкозою — понад 20 мкОд/мл. Оцінку показників ПГТТ проводили згідно з рекомендаціями Американського діабетичного центру (ADA) [1].

Для характеристики стану коагуляційної ланки гемостазу визначали концентрацію фібриногену в плазмі крові ваговим методом за Р.А. Рутберг (1961), ПтІ — за методом А.І. Quick (1935), РФМК — ортофенантроліновим тестом за допомогою стандартного набору реагентів (фірма «Технологія-Стандарт», Росія). Концентрацію D-димерів визначали імуноферментним методом за допомогою набору D-dimer Latex Agglutination Kit (фірма Dialab, Австрія).

Холтерівське моніторування ЕКГ виконували за допомогою апарата ЕС-3Н/АВР і комп'ютерних програм Cardiospy ECG Holter (Labtech Ltd, Угорщина) із визначенням середньодобової ЧСС та показників ВСР. Під час дослідження пацієнти вели щоденник із детальним описом фізичного чи емоційного навантаження, періодів сну, відпочинку, прийому їжі, самопочуття.

Аналізували середньодобові часові показники протягом кожних послідовних 5-хвилинних інтервалів всього добового запису, серед них ЧСС; стандартне відхилення середніх значень NN-інтервалів, обчислених через 5-хвилинні проміжки впродовж всього запису (SDANN); корінь квадратний суми квадратів відмінностей тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD).

Залежно від типу інсулінемії хворих розділено на 3 групи. До 1-ї групи увійшло 52 хворих із нормальним рівнем EI в крові, серед них 14 хворих із пароксизмальною формою, 5 — із персистуючою, 33 — з перманентною; до 2-ї групи увійшло 36 хворих із реактивною ГІ, серед яких 10 хворих із пароксизмальною, 3 — з персистуючою, 23 — з перманентною формою; до 3-ї групи увійшло 39 хворих із спонтанною ГІ, серед них 9 хворих із пароксизмальною, 3 — з персистуючою, 27 — із перманентною формою.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою пакета програм Statistika for Windows 7.0 (Statsoft, USA). Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважались показники при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При аналізі рівня EI у хворих із ВДФП і МС отримано неоднозначні його зміни в крові залежно від наявності ІР. Встановлено, що рівень EI в умовах ПГТТ у 1-й групі коливався в межах норми і становив $(8,22 \pm 4,07)$ мкОД/мл ($p > 0,05$); у 2-й групі — натще $(13,40 \pm 2,29)$ мкОД/мл ($p > 0,05$) та через 2 години — $(33,09 \pm 3,07)$ мкОД/мл ($p < 0,05$); у 3-й групі — натще $(34,39 \pm 4,48)$ мкОД/мл та через 2 години — $(43,03 \pm 5,03)$ мкОД/мл порівняно з контролем — $(15,69 \pm 0,66)$ мкОД/мл ($p < 0,05$).

Аналіз показників EI при реактивній ГІ залежно від форми ФП виявив такі зміни: у хворих із пароксизмальною формою ФП рівень EI натще та після навантаження становив $(18,76 \pm 3,51)$ та $(33,84 \pm 2,54)$ мкОД/мл; при персистуючій — $(19,11 \pm 3,25)$ та $(26,80 \pm 4,23)$ мкОД/мл; при перманентній — $(14,76 \pm 2,25)$ та $(23,05 \pm 3,01)$ мкОД/мл відповідно натще та після навантаження порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Залежно від форми ФП відмічено наявність реактивної/спонтанної ГІ в 10 (30,30%) / 8 (24,24%) випадках при пароксизмальній формі ФП; у 2 (18,18%) / 4 (10,28%) — при

персистуючій; у 21 (25,30%) / 23 (27,71%) — при перманентній формі ФП. Отже, врахування наявності реактивної ГІ дозволяє збільшити можливість виявлення ІР у хворих із ФП.

Результати аналізу скарг залежно від ступеня ГІ свідчать про вплив ІР на клінічні прояви ВДФП (табл. 1). Так, скарги на виражене серцебиття достовірно частіше турбували пацієнтів із реактивною та спонтанною ГІ порівняно з хворими без ІР. Водночас частота задишки й запаморочення однаковою мірою збільшувалася у хворих як із реактивною, так і зі спонтанною ГІ. Пастозність гомілок була відмічена в половині (56%) хворих зі спонтанною ГІ.

За шкалою EHRA клінічні симптоми, пов'язані з аритмією, у хворих 1-ї групи в 36 (69,23%)

Таблиця 1

Скарги пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь залежно від рівня ендogenousного інсуліну в крові

| Скарги | 1-ша група (n=52) | 2-га група (n=36) | 3-тя група (n=39) |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Серцебиття | | | |
| 0 балів | 16 (30,77%) | 2 (5,55%) | 0 (0,00%) |
| 1 бал | 25 (48,07%) | 5 (13,88%) | 1 (2,56%) |
| 2 бали | 8 (15,38%) | 10 (27,77%) | 10 (25,64%) |
| 3 бали | 3 (5,77%) | 19 (52,77%) | 28 (71,79%) |
| Задишка | | | |
| 0 балів | 17 (32,69%) | 4 (11,11%) | 1 (2,56%) |
| 1 бал | 16 (30,77%) | 7 (19,44%) | 6 (15,38%) |
| 2 бали | 15 (28,85%) | 12 (33,33%) | 13 (33,33%) |
| 3 бали | 4 (7,69%) | 13 (36,11%) | 19 (48,72%) |
| Пастозність гомілок | | | |
| 0 балів | 17 (32,69%) | 7 (19,44%) | 2 (5,13%) |
| 1 бал | 26 (50%) | 2 (5,55%) | 4 (10,26%) |
| 2 бали | 9 (17,31%) | 14 (38,88%) | 11 (28,21%) |
| 3 бали | 0 (0,00%) | 13 (36,11%) | 22 (56,41%) |
| Запаморочення | | | |
| 0 балів | 40 (76,92%) | 5 (13,88%) | 0 (0,00%) |
| 1 бал | 9 (17,31%) | 6 (16,66%) | 4 (10,26%) |
| 2 бали | 3 (5,77%) | 7 (19,44%) | 17 (43,59%) |
| 3 бали | 0 (0,00%) | 18 (50%) | 18 (46,15%) |
| Класи EHRA | | | |
| I | 20 (38,46%) | 2 (5,55%) | 1 (2,56%) |
| II | 16 (30,77%) | 7 (19,44%) | 9 (23,08%) |
| III | 11 (21,15%) | 23 (63,88%) | 22 (56,41%) |
| IV | 5 (9,61%) | 4 (11,11%) | 7 (17,94%) |

Примітки: * — n — абсолютна кількість хворих; ** — у дужках вказано відсоток від загальної кількості хворих у групі.

випадках віднесено до I-II класу, у 2-й та 3-й групах — у 27 (74,99%) та 29 (74,35%) випадках відповідно до III-IV класу. Крім того, у хворих зі скаргами на серцебиття в 41 (58,57%) випадку з реактивною та спонтанною ГІ діагностовано постійну форму ФП, що розцінювалось нами як доказ тяжчого перебігу ФП за наявності ІР.

Отримані дані про меншу частоту кардіальних скарг у пацієнтів без ІР узгоджуються з переважанням зворотних форм ФП, а їх більша частота — при постійній ФП з ГІ. Постійна форма ФП асоціюється з уявленнями про прогресування ФП від пароксизмальної до постійної форми. Виявлення постійної форми ФП може свідчити про тривалу фонову хворобу серця та відображати тяжкість її перебігу [6, 9]. Типові для ФП скарги асоціюються з більш вираженим рівнем ГІ та більшою частотою серцебиття.

Часто ФП починається на тлі підвищеного тону парасимпатичної чи симпатичної ланок нервової системи. Відповідно виділяють три типи пароксизмів ФП — вагусний, адренергічний та змішаний [3, 10].

Для оцінки типів пароксизмів за даними ХМ ЕКГ хворих розподілили на групи залежно від переважання того чи іншого відділу вегетативної нервової системи (ВНС) (табл. 2). У 36 (31,58%) пацієнтів виявлено вагусну форму ФП, серед них у 14 (38,89%) хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові та у 22 (61,11%) — з ГІ. У 30 (26,31%) випадках переважав адренергічний тип ФП, серед них у 10 (33,33%) — з нормальним рівнем ЕІ та у 20 (66,67%) — з ГІ. У 48 (42,11%) випадках виявлено змішаний тип, серед них у 20 (41,67%) — з нормальним рівнем ЕІ в крові та у 28 (58,33%) — з ГІ.

Пацієнти із вагусним типом перебігу ФП та ГІ характеризувалися меншою ЧСС під час пароксизму ($p<0,05$) порівняно із хворими з адренергічним і змішаним типом ФП. Максимальні значення середньої ЧСС, що визначалась під час пароксизму, спостерігали у хворих з адренергічним типом та ГІ, що було достовірно вище порівняно із показниками у хворих як із вагусним, так і змішаним типом ФП ($p<0,05$). Проте не виявлено достовірної різниці між пацієнтами всіх груп за кількістю та тривалістю пароксизмів ФП ($p<0,1$).

Отже, у пацієнтів із ВДФП за умов ІР із реактивною та спонтанною ГІ частіше формується адренергічний тип пароксизму ФП, що підтверджує літературні дані про негативний вплив ГІ на перебіг ФП [9, 10].

Порушення балансу між ланками ВНС сприяє зменшенню функціональних резервів серцево-судинної системи, погіршенню коронарного кровообігу й розвитку ФП, зокрема у хворих з ІР [5].

Для оцінки стану парасимпатичної ланки ВНС інформативним вважається показник RMSSD [8]. При аналізі показника RMSSD залежно від рівня ЕІ в крові нами виявлено його зниження на 17 та 37% при ГІ порівняно із рівнем у контролі й при нормальному ЕІ відповідно ($p<0,05$). При аналізі залежно від форми ФП виявлено достовірне зниження показника RMSSD на 14% в 11 (34%) випадках серед хворих з ГІ при пароксизмальній формі і дещо з меншою частотою — при персистуючій і перманентній ФП ($p<0,05$).

Про порушення співвідношення між активністю ланок ВНС свідчить показник SDANN, який

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих із вперше діагностованою фібриляцією передсердь з урахуванням вегетативних впливів на серце

| Показник | Вагусний тип фібриляції передсердь (n=37) | | Адренергічний тип фібриляції передсердь (n=42) | | Змішаний тип фібриляції передсердь (n=48) | |
|---|---|-------------------------|--|--------------------------|---|----------------------------|
| | Нормальний рівень ЕІ (n=14) | Гіперінсулінемія (n=23) | Нормальний рівень ЕІ (n=12) | Гіперінсулінемія (n=30) | Нормальний рівень ЕІ (n=20) | Гіперінсулінемія (n=28) |
| Кількість пароксизмів фібриляції передсердь на міс. | 13,66±1,20° | 17,88±1,36* | 10,28±1,11 ^Δ | 19,31±0,98* | 10,61±1,35 ^Δ | 16,60±1,89*° |
| Тривалість пароксизмів фібриляції передсердь, год | 28,21±5,39° | 36,33±6,20*° | 24,12±4,48 ^Δ | 30,55±4,19* ^Δ | 74,29±11,20 ^Δ ° | 83,64±13,71 ^Δ ° |
| Частота серцевих скорочень під час пароксизму фібриляції передсердь за хв | 115,39±3,61° | 120,11±3,20° | 136,28±3,59 ^Δ | 146,57±2,21 ^Δ | 126,31±3,57 | 138,66±4,12 ^Δ |

Примітки: n — кількість хворих; * — порівняно із хворими з нормальним рівнем ЕІ ($p<0,05$); ^Δ — порівняно із хворими з вагусним типом ФП ($p_1<0,05$); ° — порівняно із хворими з адренергічним типом ФП ($p_2<0,05$).

відображає активність симпатичної нервової системи [7, 8]. Так, при ГІ виявлено підвищення даного показника на 14,53% порівняно із рівнем у контролі ($p < 0,05$). При аналізі показника SDANN залежно від форми ФП виявлено його зміни різної інтенсивності. Зокрема, у хворих із ГІ при пароксизмальній ФП виявлено підвищення даного показника на 17,47% ($p < 0,05$). Водночас у хворих із персистуючою та перманентною ФП у 42 (51,22%) випадках відмічено збільшення на 15% ($p < 0,05$), у 23 (28,05%) — тенденцію до підвищення показника ($p < 0,1$), а в 17 (20,73%) — показник не змінювався ($p < 0,1$).

При аналізі показників ХМ ЕКГ залежно від типу пароксизму виявлено достовірне підвищення показника ЧСС у хворих з адренергічним типом ФП порівняно із хворими із вагусним типом ($p_1 < 0,05$). Дисбаланс між активністю симпатичної та парасимпатичної нервової системи в цієї групи хворих характеризувався зниженням показника RMSSD і паралельним підвищенням показника SDANN. Зокрема, показник RMSSD при ГІ виявився максимально зниженим на 38,65% порівняно із хворими вагусного типу ($p_1 < 0,05$) та на 19,40% — порівняно із хворими змішаного типу ($p_2 < 0,05$), а показник SDANN — максимально підвищеним на 25,45 та 16,21% порівняно із хворими вагусного та змішаного типів відповідно ($p_{1,2} < 0,05$).

Отже, за наявності ІР у хворих з адренергічним типом перебігу пароксизмів ФП характерним є максимальне зменшення часового показника BCP RMSSD та збільшення SDANN. Виявлення ознак гіперсимпатикотонії на тлі загального зниження тону BCP і зниження парасимпатичних впливів на ритм серця є ознакою вегетативної дисфункції і може поряд з іншими факторами сприяти підтримці ФП [3]. Зміни вегетативної регуляції з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС супроводжуються порушенням серцевого ритму в пацієнтів із ФП, особливо за наявності ІР.

Підвищення рівнів ПтІ, фібриногену, РФМК та D-димерів розцінюється як стан активації зсідальної системи крові/фібринолізу — гіперкоагуляції [1, 5, 9]. Показники системи гемостазу у всіх обстежених хворих виявилися підвищеними порівняно з контрольною групою.

Виявлено незначне підвищення рівня ПтІ на 11,21% та 14,98% у хворих 1 та 2 груп відповідно порівняно із рівнем у контролі ($p < 0,1$). У пацієнтів 3 групи виявлено достовірне збільшення цього показника на 30,31% порівняно із контролем ($p < 0,05$). При аналізі залежно від форми ФП встановлено, що підвищення

рівня ПтІ було більш характерним для хворих із персистуючою та перманентною ФП.

Відомо, що рівень фібриногену тісно і незалежно пов'язаний зі смертністю при серцево-судинних захворюваннях [3, 6]. Тому для визначення прогнозу перебігу ФП залежно від наявності чи відсутності ІР нами проведено визначення циркулюючого фібриногену в крові. Виявилось, що у всіх хворих показник фібриногену був підвищений, але різною мірою. Так, рівень фібриногену достовірно перевищував показник у контролі на 31,90% (1-ша група); 56,90% (2-га група) та 70,66% (3-тя група) відповідно ($p < 0,05$). Отже, найвищий рівень фібриногену виявився при спонтанній ГІ.

Аналіз показників коагуляційного гемостазу залежно від форми ФП показав, що в 15 (18,07%) випадках при перманентній формі ФП і спонтанній ГІ підвищення рівня фібриногену сягало $(8,84 \pm 1,24)$ г/л порівняно з пароксизмальною ФП — $(5,49 \pm 0,81)$ г/л та контролем — $(3,04 \pm 0,52)$ г/л ($p < 0,05$).

На гемостаз суттєво впливає субендотелій, що містить колаген. Унаслідок дилатації, перерозтягування, дистрофічних змін ендокарда оголюється субендотелій, у контакт з яким відбувається активація системи згортання крові [7]. Порушення фізичної цілісності або біохімічного стану ділянки ендотелію призводить до перетворення атромбогенного ендокарда у вогнище тромбоутворення з агрегацією тромбоцитів і утворенням додаткових порцій тромбіну [5]. Швидке підвищення концентрації тромбіну призводить до активації фібринолізу і фібриногенолізу, унаслідок чого в кровотоці накопичуються ПДФ та фібриногену, зокрема РФМК і D-димери [1, 6, 7].

Достовірне підвищення рівня РФМК на 64,21%, 72,10% та 80,78% виявлено у хворих 1, 2 та 3-ї груп відповідно порівняно із рівнем у контролі ($p < 0,05$). Аналіз показника РФМК залежно від форми ФП дозволив виявити різко підвищені РФМК (> 10 мг/дл) при персистуючій та перманентній формах ФП у 10 (30,30%) та 23 (27,71%) випадках відповідно ($p < 0,05$).

Відомо, що високий рівень циркулюючих D-димерів у крові свідчить про фібринолітичну активність крові, яка настає після попередньої активації коагуляційного гемостазу та утворення фібрину, тому вважається ознакою гострої гіперкоагуляції [2]. Нами виявлено підвищення рівня D-димерів > 200 нг/мл у плазмі крові в 17 (33,33%) випадках серед хворих 1-ї групи, у 12 (30,55%) — 2-ї групи та в 14 (35,89%) — 3-ї групи ($p < 0,05$). Накопичення D-димерів у крові

більшою мірою відмічено серед хворих із перманентною та персистуючою ФП до $(304,71 \pm 12,32)$ нг/мл та $(387,50 \pm 14,31)$ нг/мл відповідно порівняно з хворими з пароксизмальною формою ФП — $(255,54 \pm 11,38)$ нг/мл ($p < 0,05$). Отже, у кожного третього пацієнта з ФП існує загроза гострої гіперкоагуляції, проте більшою мірою при перманентній та персистуючій формі.

Таким чином, нами підтверджено, що в пацієнтів із ВДФП та МС мають місце розлади коагуляційної ланки гемостазу. Зокрема, збільшення циркулюючих РФМК, фібриногену й D-димерів у крові слід розцінювати як маркер хронічної атеротромбогенності та тромбінемії, що є чинником високого ризику гострих коронарних подій [2, 5, 10].

Висновки

1. У хворих із ВДФП при ІР із реактивною та спонтанною ГІ в 70% випадків формується постійна форма ФП із прогресуючим збільшенням

ризиком виникнення тромботичних ускладнень за показниками коагуляційної ланки гемостазу, збільшенням скарг, асоційованих з аритмією за шкалою EHRA від I-II класу (30% випадків) до III-IV класу (70% випадків).

2. Протромботичні розлади коагуляційної ланки гемостазу проявляються підвищенням рівнів ПтІ, фібриногену та ПДФ (РФМК, D-димерів) у хворих із ВДФП у міру наростання ГІ. Оцінка ступеня важкості порушень системи гемостазу виключно на основі рівня ПтІ та фібриногену виявляється недостатньою, оскільки не враховує інші параметри коагуляційного гемостазу, зокрема рівня циркулюючих РФМК, D-димерів, що є предикторами виникнення гострих серцево-судинних подій.
3. У хворих із ВДФП при ІР частіше формується дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною ланками ВНС, адренергічний тип перебігу пароксизму ФП зі збільшенням середньої ЧСС, максимальним зменшенням показника RMSSD і підвищенням SDANN.

Список використаної літератури

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / ОС Сичов, ВМ Коваленко, ГВ Дзяк [та ін.]. Київ. 2021:17-22.
2. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K et al. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0038.
3. Жарікова ЮВ. Фібриляція передсердь. Ефективність скринінгу / ЮВ Жарікова. Український медичний часопис. 2021. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/201609/fibrilyatsiya-peredserd-efektivnist-skriningu>
4. Хиць АР. Фібриляція передсердь: фактори ризику прогресування і тривалості пароксизмів / АР Хиць. Український медичний часопис. 2020. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/185935/fibrilyatsiya-peredserd-faktori-riziku-prograsuvannya-i-trivalosti-paroksizmiv>
5. Nabauer M, Oeff M, Gerth A et al. Prognostic markers of all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: data from the prospective long-term registry of the German Atrial Fibrillation NETWORK (AFNET). *Europace.* 2021, Jun 17; euab113.
6. Ковбаснюк ЮВ. Гіперкоагулолабільність у хворих із фібриляцією передсердь і супутнім ожирінням: шлях до геморагій чи тромбоемболій? / ЮВ Ковбаснюк, ВЗ Нетяженко, ТІ Мальчевська, ОМ Пленова. Запорізький медичний журнал. 2017;19, 5(104):557-563. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110088.
7. Дзісь ЄІ. Основи гемостазіології / ЄІ Дзісь, ОЯ Томашевська. Київ, Гідромакс. 2006:138.
8. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / ОІ Мітченко, ВВ Корпачев, АЕ Багрій [та ін.]. Київ. 2009:9-17.
9. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2008;99(6):995-1000.
10. Ruben RDW, Ömer E, Rienstra M et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. *EP Europace.* 2020;22(Iss. 8):1162-1172 (<https://doi.org/10.1093/europace/eaab123>).

Для цитування: Василечко ММ, Оринчак МА, Скрипник НВ, Човганюк ОС, Кочержат ОІ. Зміни клінічних показників та стан коагуляційного гемостазу у хворих із вперше діагностовано фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):20-27. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.20.

Адреса для листування: Василечко Мар'яна Михайлівна, [\[ukr.net\]\(mailto:stoyka_m@ukr.net\); Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.](mailto:stoyka_m@</p>
</div>
<div data-bbox=)

Відомості про авторів: Василечко Мар'яна Михайлівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0001-9640-476X; Марія Андріївна, д-ка мед. наук, професорка,

професорка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0001-7139-2679; Скрипник Надія Василівна, д-ка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0003-1294-7042; Човганюк Ольга Степанівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0002-3867-4620; Кочержат Оксана Ігорівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0003-4568-586X.

Особистий внесок: Василечко М.М. — ідея, дизайн, збір та опрацювання первинних даних, написання статті. Оринчак М.М. — аналіз результатів, формулювання висновків. Скрипник Н.В. — обговорення результатів, формулювання висновків. Човганюк О.С. — статистичні розрахунки. Кочержат О.І. — підготовка літературних джерел.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів та фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 17.11.2022 року; перероблена 4.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

Correspondence address: Vasylechko Mariana Mykhailivna, stoyka_m@ukr.net; Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska St. 2, Ivano-Frankivsk, 76018.

Information about the authors: Vasylechko Mariana Mykhailivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M. M. Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0001-9640-476X; Orynychak Mariya Andriivna, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M.M.Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0001-7139-2679; Skrypnyk Nadiya Vasylivna, Doctor of Medicine, Professor, Head of Endocrinology Department Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0003-1294-7042; Chovganyuk Olha Stepanivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M. M. Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0002-3867-4620; Kocherzhat Oksana Ihorivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M.M. Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0003-4568-586X.

Personal contribution: Vasylechko M.M. — idea, design, collection and processing of primary data, writing of the article; Orynychak M.M. — analysis of results, formulation of conclusions; Skrypnyk N.V. — discussion of results, formulation of conclusions; Chovganyuk O.S. — statistical calculations; Kocherzhat O.I. — preparation of literary sources.

Funding: The article was prepared as part of self-financing.

Declaration of Ethics: The authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: Received 17 November 2022; revised on 4 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.