

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ  
В.Н.КАРАЗІНА**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**АСКЄРОВ РОМАН НАДІРОВИЧ**

УДК: 616.131-005.7-037:616.12-008.313

**ДИСЕРТАЦІЯ  
«ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГНОЗУ  
ПАЦІЄНТІВ НА ТРОМБОЕМБОЛІЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА  
ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ»**

Галузь знань – 22 – Охорона здоров'я  
Спеціальність 222 – Медицина

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії.  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання  
ідей, результатів, текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело.

\_\_\_\_\_ Аскєров Роман Надірович

Науковий керівник: **Целуйко Віра Йосипівна**, доктор медичних наук,  
професор.

**Харків - 2026.**

## АНОТАЦІЯ

***Аскеров Р.Н. «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцію передсердь».*** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Міністерство освіти і науки України, Харків, 2026.

Дисертаційна робота містить новий погляд на взаємовплив фібриляції передсердь та тромбоемболії легеневих артерій, а також вирішення актуального науково-практичного завдання в галузі знань 22 Охорона здоров'я (спеціальність 222 Медицина) – стратифікація ризику пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневих артерій та супутньою фібриляцією передсердь незалежно від часу виникнення на підставі аналізу клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних характеристик; особливостей клінічного перебігу та визначення прогностичних критеріїв (як клінічних, так і лабораторно-інструментальних) несприятливого прогнозу у госпітальному та віддаленому періодах при 12-місячному проспективному спостереженні.

Для реалізації сформованих завдань було проведено відкрите одноцентрове дослідження, що включало в себе аналіз клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних даних 732 пацієнтів, госпіталізованих послідовно до Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради (КНП «МКЛ №8» ХМР) з діагнозом «Тромбоемболія легеневої артерії» (шифри за МКХ-10 – I26.0, I26.9) у два етапи: ретроспективний (635 медичних карток стаціонарних хворих (МКСХ)) – з 01.01.2017 по 31.12.2022; проспективний (97 пацієнтів) – з 01.01.2023 по 01.01.2024 з періодом подальшого віддаленого спостереження протягом 12 місяців.

Серед 635 пацієнтів ретроспективної групи дещо переважали чоловіки – 369 (58,1%), жінок було 266 (41,9%). Мінімальний вік був 23, а максимальний – 91, середній вік склав  $61,1 \pm 14,2$  роки. Більше половини пацієнтів були старше 65 років (54%). Серед факторів ризику частіше зустрічались артеріальна гіпертензія (АГ) (69,9%); практично у кожного четвертого пацієнта встановлено ожиріння (25,8%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (26,2%), тромбоз вен нижніх кінцівок (25,2%), а також хронічна серцева недостатність (СН) (23,4%). У кожного шостого хворого вже було наявне онкологічне захворювання (18,1%), цукровий діабет (ЦД) 2 типу (16,3%), а також фібриляція передсердь (ФП) незалежно від часу виникнення (16,1%, майже у половини – вперше виникла). Практично у кожного десятого (11,4%) було виявлено інфекційне захворювання, що здебільшого припадало на пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневих артерій (ТЕЛА) під час пандемії COVID-19. При стратифікації ризику виявлено, що серед 635 пацієнтів 113 були високого ризику (17,8%), а 522 – невисокого (82,2%).

Загальна госпітальна летальність становила 16,4 % (переважно у перші 2 години від надходження у стаціонар), при тому що серед пацієнтів з ТЕЛА високого ризику – 48,1 %, а невисокого – 9,6 %.

Всі пацієнти були розподілені на 2 групи: I – високого ризику або гемодинамічно нестабільні (113 – 17,8%), II – невисокого ризику або гемодинамічно стабільні (522 – 82,2%). При порівнянні цих груп виявлено, що у I групі частка жінок була вищою, ніж у II групі (59,3% проти 38,1%). Середній вік та кількість осіб похилого віку також були достовірно більшими у групі високого ризику. У I групі порівняно з II групою статистично рідше зустрічались такі фактори розвитку як венозні тромбоемболії (ВТЕ) в анамнезі (15,9% проти 24,5%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (17,6% проти 27,4%) та наявність встановленого онкологічного захворювання (9,7% проти 19,1%), Натомість у групі високого ризику поширеність АГ (77,8% проти 65,7%),

ожиріння (35,4% проти 23,1%) та ФП (23,8% проти 14,4%) були вищою, ніж серед пацієнтів невисокого ризику.

Надалі пацієнти високого ризику були розподілені на 2 підгрупи: ІА – ті, що виписані з покращенням загального стану зі стаціонару (63 – 55,8%), ІВ – ті, що померли під час госпіталізації (50 – 44,2%). Серед померлих пацієнтів було більше жінок (74% проти 49,2%,  $p=0,006$ ), хворих на ожиріння (52% проти 22,2%,  $p=0,0005$ ) та з тромбозом вен нижніх кінцівок (50% проти 27%,  $p=0,007$ ); також пацієнти з ІВ підгрупи мали більш низькі значення сатурації крові киснем ( $SpO_2$ ) ( $77,1\pm 12\%$  проти  $86,4\pm 6,7\%$ ,  $p=0,00004$ ) та систолічного артеріального тиску (САТ) ( $67,9\pm 20,4$  мм рт.ст. проти  $85,8\pm 12,4$  мм рт.ст.,  $p=0,00001$ ).

За даними мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій (МКТ-ангіографії ЛА) серед пацієнтів, що вижили і були виписані з покращенням стану, достовірно частіше фіксували двобічне сегментарне ураження ЛА (20,6% проти 2%,  $p=0,025$ ). У померлих за даними МКТ-ангіографії ЛА та/або аутопсії найчастішим рівнем оклюзії були біфуркація легеневого стовбура (ЛС) та двобічні дольові гілки ЛА – їхня сумарна частота сягає 98%.

За даними ехокардіографії (Ехо-КГ) середні значення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у хворих з ІВ підгрупи були достовірно нижчими, ніж у ІА ( $49,9\pm 9,2\%$  проти  $56,4\pm 9,3\%$ ,  $p=0,008$ ). Водночас не було виявлено статистично значимої різниці щодо поширеності ФП (24% проти 23,8%,  $p=0,885$ ), а також таких факторів ризику як АГ, ЦД, наявність онкологічних захворювань ( $p>0,05$ ).

За результатами уніваріантного та мультиваріантного лінійного регресійного аналізу не було доведено вплив ФП на госпітальну летальність серед пацієнтів з гострою ТЕЛА високого ризику. Таким чином, незважаючи на те, що ФП частіше зустрічалась у пацієнтів з ТЕЛА високого ризику, ця аритмія не асоціювалась достовірно з госпітальною летальністю. Вірогідно, що в умовах існуючої гемодинамічної нестабільності, спричиненою ТЕЛА, вплив ФП

виявився недостатнім, щоб додатково вплинути на збільшення ризику госпітальної летальності.

Проаналізувавши гемодинамічно стабільних пацієнтів з ТЕЛА, виявлено, що половина хворих були похилого віку (50,4 %), а середній вік склав  $60,4 \pm 14,1$  роки. Більша частина пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику мали АГ (65,8 %). Тромбоз вен нижніх кінцівок виявлено менше ніж у половини хворих (40,2 %). Встановлено, що практично у кожного четвертого пацієнта: були вже випадки ВТЕ в минулому (23,8 %); ожиріння (22,8 %); хронічна СН. Практично у кожного п'ятого було наявне онкологічне захворювання (19,6 %), а у кожного шостого – ЦД 2 (15,1 %). ФП була зафіксована у кожного сьомого пацієнта – 14,2 %.

Серед 522 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ТЕЛА 126 (24,1%) були високого проміжного ризику; 180 (34,5%) низького проміжного ризику – і 216 (41,4%) низького ризику.

Пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику в свою чергу були розподілені на дві підгрупи: ПА – ті, що були виписані з покращенням загального стану зі стаціонару (471 - 90,3 %), ПВ – ті, що померли під час госпіталізації (51 - 9,7 %).

Померлі пацієнти були старші за віком ( $65,7 \pm 12,1$  проти  $59,8 \pm 14,2$ ,  $p=0,01$ ). Також виявлено відмінності і за наступними факторами ризику: пацієнти ПВ групи частіше мали ожиріння (43,1% проти 20,7%,  $p=0,0005$ ) та більше випадків попередніх госпіталізацій з приводу декомпенсації хронічної СН та ФП за останні 3 місяці до епізоду гострої ТЕЛА (7,8% проти 1,9%,  $p=0,03$ ). У пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, що померли під час госпіталізації, частіше фіксували ФП (33,3 % проти 12,1%,  $p=0,0001$ ). Не було виявлено достовірної різниці щодо частоти виявлення тромбозу вен нижніх кінцівок. Незважаючи на різницю у частці пацієнтів з ожирінням, статистично значущої різниці щодо частоти ЦД не було.

Також виявлені відмінності і при стратифікації ризику 30-денної смертності за шкалою PESI: так серед померлих пацієнтів питома вага I класу (дуже низький

ризик) була значно меншою (3,9% проти 24,8%,  $p=0,001$ ), а V класу (дуже високий ризик) – більше (27,4% проти 10,1%,  $p=0,0006$ ). В цілому пацієнти ПВ групи мали більше балів за шкалою PESI та sPESI ( $p<0,05$ ). На відміну від пацієнтів ПА групи, пацієнти ПВ групи мали при надходженні більшу частоту серцевих скорочень (ЧСС) ( $p=0,004$ ), а також нижчі значення  $SpO_2$  ( $p=0,004$ ).

За результатами МКТ-ангіографії ЛА були виявлені також певні особливості: пацієнти з ПВ підгрупи мали більші розміри ЛС ( $p=0,002$ ), лівої легеневої артерії (ЛЛА) ( $p=0,0003$ ), правої легеневої артерії (ПЛА) ( $p=0,005$ ). Інформація щодо наявності тромботичних мас у правих відділах серця була відсутня. За даними Ехо-КГ пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику, що померли під час госпіталізації, мали більші розміри правого передсердя (ПП) ( $48,9\pm 6,8$  мм проти  $42,2\pm 6,9$  мм,  $p=0,00004$ ), правого шлуночка (ПШ) ( $34,9\pm 10,2$  мм проти  $30,7\pm 7,8$  мм,  $p=0,03$ ) та більше значення середнього тиску у легеневій артерії (Р сер ЛА) ( $59,5\pm 22,2$  мм рт.ст. проти  $40,7\pm 15,9$  мм рт.ст.,  $p=0,0001$ ). У пацієнтів з ПВ підгрупи була більша товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) ( $p<0,05$ ), що вірогідно може бути пов'язаним з більшою поширеністю АГ у цій когорті хворих.

Для виявлення та перевірки незалежних факторів, що впливають на госпітальну летальність у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику, здійснено мультиваріантний регресійний аналіз ( $\chi^2=75,612$ ,  $p=0,0001$ ), за результатами якого встановлено зв'язки між несприятливим перебігом та нижчими значеннями  $SpO_2$  (ВШ 0,9495; 95 % ДІ 0,9134–0,9870;  $p=0,004$ ), САТ (ВШ 0,9827; 95 % ДІ 0,9679–0,9976;  $p=0,03$ ); вищим Р сер ЛА (ВШ 1,0482; 95 % ДІ 1,0237–1,0733;  $p=0,0002$ ), більшою ЧСС (ВШ 1,0093; 95 % ДІ 0,9912–1,0278;  $p=0,05$ ); більшим віком пацієнта (ВШ 1,0457; 95 % ДІ 0,9939–1,1003;  $p=0,05$ ); наявністю ФП незалежно від часу виникнення (ВШ 4,7127; 95 % ДІ 1,8764–11,8363;  $p=0,0004$ ), ожирінням (ВШ 0,2806; 95 % ДІ 0,1199–0,6567;  $p=0,004$ ), а також ВТЕ в анамнезі (ВШ 2,9379; 95 % ДІ 1,0476–8,2389;  $p=0,04$ ).

Окрім цього було виконано ROC-аналіз із побудовою кривих для оцінки чутливості та специфічності чинників, які продемонстрували достовірний зв'язок з госпітальною летальністю хворих з гострої ТЕЛА невисокого ризику. Як було встановлено, критичним є зниження  $SpO_2 \leq 86\%$  (чутливість – 35,3 %, специфічність – 84,5 %,  $p < 0,05$ ), вік  $> 54$  роки (чутливість – 84,3 %, специфічність – 31,9 %,  $p < 0,05$ ), Р сер ЛА  $> 54$  мм рт. ст. (чутливість – 62,7 %, специфічність – 78,7 %,  $p < 0,05$ ), САТ  $\leq 124$  мм рт. ст. (чутливість – 62,7 %, специфічність – 59,5 %,  $p < 0,05$ ), ЧСС  $\geq 110$  уд/хв (чутливість – 33,3 %, специфічність – 88,7 %,  $p < 0,05$ ).

З урахуванням відсутності низки певних додаткових досліджень, а також неможливості провести контрольне спостереження пацієнтів ретроспективної групи, було проведено набір пацієнтів до проспективної групи, яка була сформована 97 хворими. Пацієнтам проспективної групи додатково до стандартного обстеження було проведено визначення натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), спекл-трекінгове Ехо-КГ з визначенням систолічного стрейну вільної стінки ПШ, а також Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ). Після виписки зі стаціонару пацієнти перебували під динамічним спостереженням з моніторингом стану через 3, 6 та 12 місяців після гострої ТЕЛА. Під час контрольних обстежень на 3-, 6- та 12-му місяці після епізоду гострої ТЕЛА проводився аналіз як клініко-лабораторних, так і інструментальних показників, а також тест з 6-хвилинною ходьбою. Через рік після гострої ТЕЛА всім пацієнтам було запропоновано обстеження на стаціонарному рівні. Через суб'єктивні та об'єктивні причини 3 пацієнтів не змогли пройти обстеження в умовах стаціонару – і у цьому випадку було проведено опитування за телефоном.

Чоловіків та жінок у проспективній групі було майже порівну (47 проти 50). Мінімальний вік у групі був 32, а максимальний – 84, середній вік склав  $63,4 \pm 11,9$  роки. Аналізуючи фактори ризику розвитку ВТЕ, виявлено, що більша частина пацієнтів мала АГ (83,5%). Тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок був

зафіксований тільки у 35% пацієнтів. На відміну від пацієнтів ретроспективної групи у кожного третього хворого було ожиріння (39%). У кожного четвертого пацієнта з ТЕЛА був ЦД 2 типу (тільки 1 пацієнт мав ЦД 1 типу) (26,8%), ФП незалежно від часу її виникнення (26,8%), застійну СН (26,8%). Практично у кожного шостого було наявне онкологічне захворювання (16,5%). 5 пацієнтів з ТЕЛА мали автоімунні захворювання, серед яких: хвороба Бехчета, гігантоклітинний артеріт, 3 випадки автоімунного тиреоїдиту.

Серед 97 пацієнтів 21 були високого ризику (21,6%) та 76 невисокого ризику (78,4%). Серед 76 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ТЕЛА 39 (40,2%) були високого проміжного, 25 (25,8%) низького проміжного і 12 (12,4%) низького ризиків.

ФП на час надходження до лікарні мали 26 пацієнтів з гострою ТЕЛА, серед яких 8 мали вперше виявлену і 16 – ФП, що існувала до епізоду гострої ТЕЛА. Зі слів хворих час існування аритмії у пацієнтів з вже існуючою ФП налічував не менше декількох років – і що жодний з 16 хворих оральному антикоагулянтну терапію (ОАКТ) не приймав, 8 з них приймали клопідогрель або ацетилсаліцилову кислоту. 1 пацієнтка з вже існуючою ФП до епізоду гострої ТЕЛА мала тромб у вушці ПП за даними МКТ-ангіографії ЛА.

Загальна смертність за 12 місяців склала 14,4% (14 осіб), серед яких 7 померли під час перебування у стаціонарі (госпітальна летальність) – і 7 осіб вже після виписки зі стаціонару протягом року.

На тлі проведеного лікування зі стаціонару з покращенням стану було виписано 90 пацієнтів. На виписку в якості ОАКТ більшості пацієнтам були призначені прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) (40% – едоксабан, 36,8% – апіксабан, 24,1% – ривароксабан, 1,1% – дабігатран), 2 пацієнтам призначено варфарин через наявність генетичних тромбофілій, 1 – еноксапарін через наявність злоякісного утворення шлунку. Через 12 місяців після перенесеної гострої ТЕЛА повторне обстеження пройшли в загальному обсязі 80 осіб.

Пацієнти проспективного етапу дослідження були розділені на 2 групи залежно від наявності ФП: група А – 26 пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП, і група В – 71 пацієнт з ТЕЛА з синусовим ритмом (СР).

Результати порівняльного аналізу демонструють, що пацієнти з супутньою ФП є старші за віком ( $71,0 \pm 6,1$  проти  $60,7 \pm 12,4$ ,  $p=0,0001$ ), більше було жінок ( $p=0,03$ ), що може бути і обумовленим невеликою кількістю пацієнтів з групи А. Виявлені також відмінності між групами за іншими факторами ризику: АГ була у кожного пацієнта з супутньою ФП (100 % проти 77,5%); кожний четвертий хворий з групи А за останні 3 місяці до епізоду гострої ТЕЛА перебував на стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації хронічної СН або ФП (27% проти 1,4%,  $p=0,0001$ ). Більша частина пацієнтів з супутньою ФП мала вже хронічну СН (61,5% проти 14,1%,  $p=0,0001$ ). Половина пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП мали ЦД 2 типу (50% проти 18,3%,  $p=0,001$ ). Відмінності щодо ТГВ нижніх кінцівок не було зафіксовано між двома групами (30,8% проти 38,0%,  $p=0,6$ ). Не було також і різниці щодо поширеності онкологічних захворювань у двох групах (23% проти 14,1%,  $p=0,4$ ). Майже кожний четвертий пацієнт з супутньою ФП мав у минулому гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом (23%), в той час як у групі без супутньої ФП – тільки 2,8% ( $p=0,004$ ).

При стратифікації ризику встановлено, що між пацієнтами двох груп за профілем гемодинамічної стабільності достовірної різниці не було. Водночас пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику і з супутньою ФП мали більші значення за шкалою PESI та sPESI ( $p<0,05$ ): 41,2% хворих з групи А мали клас V за шкалою PESI, а пацієнти з групи В – тільки 5,2%. Цікавим є також і те, що сумарно майже половина пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику з СР були низького та проміжного низького ризику (46,5%), в той час як 54% пацієнтів з ТЕЛА і супутньою ФП – проміжного високого ( $p<0,05$ ).

Порівнюючи лабораторні показники пацієнтів з груп А та В, виявлено, що пацієнти з групи А під час гострої ТЕЛА мали більші рівні лейкоцитів крові ( $10,6 \pm 3,7$  проти  $8,9 \pm 3,0$ ,  $p=0,05$ ) та значно більший рівень NT-proBNP ( $9518 \pm 6908$  пг/мл проти  $5018 \pm 4780$  пг/мл,  $p=0,003$ ), що вказує на більш важке гемодинамічне перевантаження серця у пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП.

За результатами Ехо-КГ пацієнти з групи А достовірно мали більші розміри як лівого передсердя (ЛП) ( $43,6 \pm 7,4$  мм проти  $38,3 \pm 5,3$  мм,  $p=0,0002$ ), так і ПП ( $46,7 \pm 5,3$  мм проти  $42,3 \pm 7,3$  мм,  $p=0,04$ ); індексу об'єму правого передсердя (ІО ПП) ( $42,9 \pm 10,5$  мл/м<sup>2</sup> проти  $37,4 \pm 10,2$  мл/м<sup>2</sup>), менші значення систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE) ( $15,6 \pm 3,8$  мм проти  $18,4 \pm 4,8$  мм,  $p < 0,05$ ). Крім того у пацієнтів з ФП відзначались більші значення кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного розмірів лівого шлуночка (КСР та КДР ЛШ відповідно) та дещо нижчі значення ФВ ЛШ ( $54,2 \pm 11,9\%$  проти  $59,7 \pm 10,0\%$ ,  $p < 0,05$ ) ніж у пацієнтів з СР. За результатами спекл-трекінгової Ехо-КГ з метою оцінки поздовжніх стрейнів вільної стінки ПШ у пацієнтів з супутньою ФП були достовірно менші значення середнього та верхівкового стрейнів ПШ, ніж у пацієнтів з СР ( $p < 0,05$ ), що також свідчить про більше перевантаження міокарда ПШ. За результатами МКТ-ангіографії ЛА не встановлено достовірної різниці між двома групами щодо рівня ураження ЛА.

Через 12 місяців серед 83 пацієнтів задишка при фізичному навантаженні (ФН) зберігалась у 10 пацієнтів (12%), при тому що 8 з них мали ФП. 1 з пацієнтів мав хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою 70 пацієнтів відповідали нульовому функціональному класу (ФК), а серед пацієнтів, що мали задишку: 2 – I ФК, 5 – II ФК, 2 – III ФК, 1 – IV ФК. Пацієнти з вперше виявленою ФП, що виникла під час гострої ТЕЛА та з відновленням СР на госпітальному етапі, на задишку при ФН не скаржились. Протягом року після епізоду гострої ТЕЛА було діагностовано 2 випадки хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ). За весь період

спостереження не було інформації щодо епізодів клінічно значимої кровотечі, а також рецидиву ТЕЛА.

У пацієнтів з обох груп через 12 місяців після гострої ТЕЛА спостерігалась позитивна динаміка: зниження рівнів NT-proBNP; зменшення розмірів правих відділів серця (ПВС), Р сер ЛА, а також підвищення значень TAPSE, ФВ ЛШ, систолічних стрейнів вільної стінки ПШ. Водночас виявлено достовірну різницю між пацієнтами з ФП та СР за такими параметрами: у хворих з ФП з урахуванням віку та впливу аритмії рівні NT-proBNP були значно вищими, ніж у пацієнтів з СР ( $1989 \pm 3947$  пг/мл проти  $216 \pm 753$ ,  $p=0,00004$ ); розмірі ЛП у групах були сталими, як і під час гострої ТЕЛА, проте були очікувано більшими у пацієнтів з ФП ( $p=0,0003$ ). В обох групах спостерігалась позитивна динаміка у вигляді покращення ІО ПШ, проте у пацієнтів з супутньою ФП він був більшим, ніж у пацієнтів з СР ( $p=0,001$ ); більш того, ІО ПШ у пацієнтів з супутньою ФП через рік після епізоду гострої ТЕЛА був приблизно таким самим, як у хворих без ФП під час гострої ТЕЛА. Між пацієнтами з двох груп зберігалась різниця і щодо ФВ ЛШ, як і під час гострої ТЕЛА ( $p=0,005$ ).

Попри підвищення значень поздовжнього систолічного стрейну вільної стінки ПШ обох груп через рік після гострої ТЕЛА у хворих з супутньою ФП ці показники через 12 місяців не досягли норми – і були меншими, ніж у пацієнтів з СР; статистично значуща різниця виявлена щодо базального та верхівкового стрейнів вільної стінки ПШ ( $p<0,05$ ). Тим не менш через рік після гострої ТЕЛА у групі пацієнтів з СР тільки середні значення базального систолічного стрейну вільної стінки ПШ досягли нормальних значень.

Окремо було оцінено динаміку лабораторно-інструментальних показників для кожної з груп за 12 місяців після епізоду гострої ТЕЛА. При порівнянні лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів з супутньою ФП встановлено, що в середньому рівень NT-proBNP через рік від гострої ТЕЛА знизився у 4,8 разів, залишаючись підвищеним навіть з урахуванням впливу віку

та самої ФП ( $9517 \pm 6908$  пг/мл проти  $1989 \pm 3947$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Показово, що нормальні рівні NT-proBNP з урахуванням віку та наявності ФП мали лише 3 пацієнтів з 26, 2 з яких мали вперше виявлену ФП під час гострої ТЕЛА з відновленням СР на госпітальному етапі. Також через 12 місяців від епізоду гострої ТЕЛА зменшувались розміри ПП, ПШ; значення ІО ПП, Р сер у ЛА ( $p < 0,05$ ). Зафіксовано достовірне збільшення систолічного верхівкового стрейну вільної стінки ПШ, що також потенційно зі змінами ПП, ПШ, ІО ПП вказує на покращення роботи ПВС. Водночас достовірної різниці щодо збільшення систолічного базального та середнього стрейнів вільної стінки ПШ не було виявлено.

Порівнюючи лабораторно-інструментальні дані пацієнтів з СР, спостерігалась позитивна динаміка: нормалізація розмірів ПП, ПШ, ІО ПП, зменшення NT-proBNP ( $5018 \pm 4780$  пг/мл проти  $216 \pm 753$  пг/мл,  $p < 0,000001$ ). На відміну від пацієнтів з ФП, пацієнти з СР мали здебільшого повну нормалізацію ІО ПП. За даними спекл-трекінгової Ехо-КГ у пацієнтів з СР спостерігалось збільшення показників систолічних стрейнів вільної стінки ПШ, проте достовірно тільки для середнього та верхівкового ( $p < 0,05$ ). Середні значення верхівкового та середнього систолічних стрейнів вільної стінки ПШ однаково були нижче норми навіть через рік після гострої ТЕЛА.

За час 12-місячного спостереження тільки у 2 пацієнтів за даними ХМ ЕКГ було виявлено пароксизми ФП тривалістю декілька хвилин з самостійним відновленням СР через 3 та 6 місяців після гострої ТЕЛА. Обидва пацієнта мали супутнє онкологічне захворювання та проходили курси спеціального лікування з використанням антрациклінів та променевої терапії.

За рік спостереження померло 14 осіб: 7 – під час перебування у стаціонарі, 7 – після виписки зі стаціонару. Основна причина смерті пацієнтів, що померли під час перебування у стаціонарі, за даними аутопсії була гостра серцево-судинна

недостатність на тлі гострої ТЕЛА. Серед пацієнтів, що померли вже після виписки зі стаціонару протягом року: 5 померло від метастатичного онкологічного захворювання, 1 – від гострої декомпенсації хронічної СН, 1 – від панкреонекрозу. Серед 7 померлих у позагоспітальний період 3 мали ФП: 2 постійну форму і 1 пароксизмальну форму ФП, що була виявлена за допомогою ХМ ЕКГ. Серед 2 хворих з постійною формою ФП 1 помер від гострої декомпенсації хронічної СН, другий – від метастатичного онкологічного захворювання. Причиною смерті пацієнтки, що мала пароксизмальну форму ФП за даними ХМ ЕКГ, було також метастатичне онкологічне захворювання.

Незважаючи на малу кількість померлих пацієнтів, з метою виявлення незалежних факторів, що були асоційовані з річною смертністю у пацієнтів з гострою ТЕЛА, було проведено мультиваріантний логістичний регресійний аналіз ( $\chi^2=28,10$ ;  $p<0,0001$ )  $AUC=0,901$  (0,816-0,956)), за результатами якого виявлено, що наявність ФП незалежно від часу її виникнення (ВШ 61,5350, 95% ДІ 4,1221-918,5998,  $p=0,003$ ), онкологічного захворювання (ВШ 9,6086, 95% ДІ 1,4459-63,8540,  $p=0,02$ ); більші розміри ПП (ВШ 1,2799, 95% ДІ 1,0576-1,5491,  $p=0,01$ ) та ПШ (ВШ 0,8135, 95% ДІ 0,6868-0,9636,  $p=0,01$ ), а також підвищення NT-proBNP (ВШ 1,0005, 95% ДІ 1,0002-1,0007,  $p=0,001$ ) були пов'язані з підвищеним ризиком річної смертності у пацієнтів з гострою ТЕЛА.

Таким чином підсумовуючи результати дисертаційної роботи, спираючись на дані нашої популяції, ФП не є рідкою знахідкою і зустрічається у 16,1–26,8% пацієнтів з гострою ТЕЛА (при цьому у майже половини ця аритмія є вперше виявленою). Пацієнти з гострою ТЕЛА та супутньою ФП (на відміну від пацієнтів з СР) є в середньому старші на 8,6 – 10,3 роки, частіше мають АГ, ЦД 2 типу, хронічну СН, а також ожиріння. Вперше в рамках нашої популяції продемонстровано, що ФП незалежно від часу виникнення (хоч і більшою мірою вперше зафіксована) достовірно пов'язана з гіршим госпітальним прогнозом у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, підвищуючи ризик летальності на 18%, в

той час як вплив на прогноз серед хворих високого ризику не був доведений. Встановлено, що ФП асоційована з гіршим віддаленим річним прогнозом у пацієнтів з перенесеною ТЕЛА. Рутинне проведення ХМ ЕКГ пацієнтам з гострою ТЕЛА не призвело до збільшення виявлення ФП в госпітальному періоді. У хворих з гострою ТЕЛА та супутньою ФП на відміну від пацієнтів з СР статистично значуще більші розміри обох передсердь, ІО ПП, нижчі ФВ ЛШ, а також значення поздовжніх систолічних стрейнів вільної стінки ПШ. Окрім цього наявність ФП у пацієнтів з ТЕЛА суттєвим чином впливає на зменшення ознак покращення структури та функції серця протягом 12 місяців, а саме: більші розміри ПП та ЛП, більші значення ІО ПП, дещо менші значення ФВ ЛШ, поздовжнього систолічного стрейну вільної стінки ПШ, вище рівні NT-proBNP.

**Ключові слова:** аритмія, біомаркери, ожиріння, серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, ехокардіографія, тромбоемболія легеневої артерії, фібриляція передсердь, фракція викиду.

## ABSTRACT

*Askierov R.N. “Peculiarities of the Clinical Course and Prognosis in Patients with Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation”.* – Qualifying scientific paper in manuscript form.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Healthcare in specialty 222 Medicine – V.N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The dissertation presents a novel perspective on the interrelationship between atrial fibrillation and pulmonary embolism, as well as the solution to a relevant scientific and practical problem in the field of knowledge 22 Healthcare (specialty 222 Medicine). This involves risk stratification of patients with acute pulmonary embolism and concomitant atrial fibrillation (regardless of its time of onset) based on the analysis of clinical-anamnestic, laboratory, and instrumental characteristics; features of the clinical course; and the determination of prognostic criteria (both clinical and laboratory-instrumental) for an unfavorable prognosis during the in-hospital and long-term periods under 12-month prospective follow-up.

To achieve the set objectives, an open single-center study was conducted, which included the analysis of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental data from 732 patients consecutively hospitalized at the Kharkiv City Clinical Hospital No. 8 with a diagnosis of pulmonary embolism (ICD-10 codes I26.0, I26.9). The study had two stages: a retrospective stage (635 inpatient medical records) from January 1, 2017, to December 31, 2022; and a prospective stage (97 patients) from January 1, 2023, to January 1, 2024, with a subsequent 12-month long-term follow-up period.

In the retrospective group of 635 patients, males slightly predominated — 369 (58,1%), with 266 females (41,9%). The minimum age was 23 years and the maximum - 91 years, with a mean age of  $61,1 \pm 14.2$  years. More than half of the patients (54%) were over 65 years old. Among risk factors, arterial hypertension was

most common (69,9%); obesity (25,8%), varicose veins of the lower extremities (26,2%), deep vein thrombosis of the lower extremities (25,2%), and chronic heart failure (23,4%) were each observed in approximately one in four patients. One in six patients had a pre-existing oncological disease (18,1%), type 2 diabetes mellitus (16,3%), or atrial fibrillation (16,1%, with half being new-onset). Infectious diseases were detected in nearly one in ten patients (11,4%), predominantly among those with acute pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. Risk stratification showed that, of the 635 patients, 113 (17,8%) were at high risk and 522 (82,2%) at non-high risk.

Overall in-hospital mortality was 16,4% (primarily within the first 2 hours of admission). It reached 48,1% among high-risk patients and 9,6% among non-high-risk patients.

All patients were divided into two groups: group I — high-risk or hemodynamically unstable (113 patients, 17,8%); group II — non-high-risk or hemodynamically stable (522 patients, 82,2%). Comparative analysis revealed a higher proportion of females in group I than in group II (59,3% vs 38,1%). Mean age and the proportion of elderly individuals were also significantly higher in the high-risk group. Compared with group II, group I had a lower prevalence of prior venous thromboembolism (15,9% vs 24,5%), varicose veins of the lower extremities (17,6% vs 27,4%), and known oncological disease (9,7% vs 19,1%). Conversely, the prevalence of arterial hypertension (77,8% vs 65,7%), obesity (35,4% vs 23,1%), and atrial fibrillation (23,8% vs 14,4%) was higher in the high-risk group.

High-risk patients were further subdivided into two subgroups: IA — discharged with improvement (63 patients, 55,8%); IB — died during hospitalization (50 patients, 44,2%). Among the deceased, there was a higher proportion of females (74% vs 49,2%,  $p=0.006$ ), patients with obesity (52% vs 22,2%,  $p=0.0005$ ), and deep vein thrombosis (50% vs 27%,  $p=0.007$ ). Patients in subgroup IB also had significantly lower oxygen

saturation (SpO<sub>2</sub>) ( $77,1 \pm 12\%$  vs  $86,4 \pm 6,7\%$ ,  $p=0.00004$ ) and systolic blood pressure ( $67,9 \pm 20,4$  mm Hg vs  $85,8 \pm 12,4$  mm Hg,  $p=0.00001$ ).

Multispiral computed tomography pulmonary angiography (CTPA) in survivors showed a significantly higher frequency of bilateral segmental pulmonary artery involvement ( $20,6\%$  vs  $2\%$ ,  $p=0.025$ ). In deceased patients, based on CTPA and/or autopsy data, the most common sites of occlusion were the bifurcation of the pulmonary trunk and bilateral lobar branches of the pulmonary arteries (combined frequency reaching 98%).

Echocardiography revealed significantly lower mean left ventricular ejection fraction (LVEF) in subgroup IB compared with IA ( $49,9 \pm 9,2\%$  vs  $56,4 \pm 9,3\%$ ,  $p=0.008$ ). No statistically significant differences were found in the prevalence of atrial fibrillation ( $24\%$  vs  $23,8\%$ ,  $p=0.885$ ) or other risk factors such as arterial hypertension, diabetes mellitus, or oncological diseases ( $p > 0.05$ ).

Univariate and multivariate linear regression analysis did not demonstrate an effect of atrial fibrillation on in-hospital mortality among high-risk acute pulmonary embolism patients. Thus, despite the higher prevalence of atrial fibrillation in high-risk patients, this arrhythmia was not significantly associated with in-hospital lethality. It is likely that, under conditions of hemodynamic instability caused by pulmonary embolism, the influence of atrial fibrillation was insufficient to additionally increase the risk of in-hospital death.

Analysis of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism showed that half were elderly ( $50,4\%$ ), with a mean age of  $60,4 \pm 14,1$  years. Most had arterial hypertension ( $65,8\%$ ). Deep vein thrombosis was present in less than half ( $40,2\%$ ). Approximately one in four patients had a history of venous thromboembolism ( $23,8\%$ ), obesity ( $22,8\%$ ), or chronic heart failure. One in five had an oncological disease ( $19,6\%$ ), and one in six had type 2 diabetes ( $15,1\%$ ). Atrial fibrillation was recorded in one in seven patients ( $14,2\%$ ).

Among the 522 hemodynamically stable patients, 126 (24,1%) were at intermediate-high risk, 180 (34,5%) at intermediate-low risk, and 216 (41,4%) at low risk.

Non-high-risk patients were subdivided into IIA — discharged with improvement (471 patients, 90,3%); IIB — died during hospitalization (51 patients, 9,7%).

Deceased patients were older ( $65,7 \pm 12,1$  vs  $59,8 \pm 14,2$  years,  $p=0.01$ ). They also more frequently had obesity (43,1% vs 20,7%,  $p=0.0005$ ) and recent hospitalizations for decompensation of chronic heart failure or atrial fibrillation within the preceding 3 months (7,8% vs 1,9%,  $p=0.03$ ). Atrial fibrillation was significantly more common in the IIB subgroup (33,3% vs 12,1%,  $p=0.0001$ ). No significant difference was observed in the frequency of deep vein thrombosis. Despite differences in obesity prevalence, there was no statistically significant difference in diabetes mellitus frequency.

Differences were also noted in 30-day mortality risk stratification using the PESI score: among deceased patients, the proportion in Class I (very low risk) was significantly lower (3,9% vs 24,8%,  $p=0.001$ ), while Class V (very high risk) was higher (27,4% vs 10,1%,  $p=0.0006$ ). Overall, IIB patients had higher PESI and sPESI scores ( $p < 0.05$ ). Upon admission, IIB patients had higher heart rate ( $p=0.004$ ) and lower SpO<sub>2</sub> ( $p=0.004$ ) compared with IIA patients.

CTPA revealed larger diameters of the pulmonary trunk ( $p=0.002$ ), left pulmonary artery ( $p=0.0003$ ), and right pulmonary artery ( $p=0.005$ ) in the IIB subgroup. Data on right heart thrombi were unavailable. Echocardiography showed larger right atrial ( $48,9 \pm 6,8$  mm vs  $42,2 \pm 6,9$  mm,  $p=0.00004$ ) and right ventricular dimensions ( $34,9 \pm 10,2$  mm vs  $30,7 \pm 7,8$  mm,  $p=0.03$ ), as well as higher mean pulmonary artery pressure ( $59,5 \pm 22,2$  mm Hg vs  $40,7 \pm 15,9$  mm Hg,  $p=0.0001$ ) in deceased non-high-risk patients. Greater interventricular septal and left ventricular posterior wall thickness ( $p < 0.05$ ) was likely related to higher arterial hypertension prevalence in this cohort.

Multivariate regression analysis ( $\chi^2 = 75.612$ ,  $p=0.0001$ ) identified independent factors associated with in-hospital mortality in non-high-risk acute pulmonary

embolism patients: lower SpO<sub>2</sub> (OR 0.9495; 95% CI 0.9134–0.9870; p=0.004), lower systolic blood pressure (OR 0.9827; 95% CI 0.9679–0.9976; p=0.03), higher mean pulmonary artery pressure (OR 1.0482; 95% CI 1.0237–1.0733; p=0.0002), higher heart rate (OR 1.0093; 95% CI 0.9912–1.0278; p=0.05), older age (OR 1.0457; 95% CI 0.9939–1.1003; p=0.05), presence of atrial fibrillation regardless of time of the onset (OR 4.7127; 95% CI 1.8764–11.8363; p=0.0004), obesity (OR 0.2806; 95% CI 0.1199–0.6567; p=0.004), and history of venous thromboembolism (OR 2.9379; 95% CI 1.0476–8.2389; p=0.04).

ROC analysis identified critical thresholds with significant associations to in-hospital mortality: SpO<sub>2</sub> ≤ 86% (sensitivity 35,3%, specificity 84,5%, p < 0.05), age > 54 years (sensitivity 84,3%, specificity 31,9%, p < 0.05), mean pulmonary artery pressure > 54 mm Hg (sensitivity 62,7%, specificity 78,7%, p < 0.05), systolic blood pressure ≤ 124 mm Hg (sensitivity 62,7%, specificity 59,5%, p < 0.05), and heart rate ≥ 110 bpm (sensitivity 33,3%, specificity 88,7%, p < 0.05).

Due to the absence of certain additional investigations and the impossibility of follow-up in the retrospective cohort, a prospective group of 97 patients was enrolled. In addition to standard examinations, NT-proBNP measurement, speckle-tracking echocardiography (with assessment of right ventricular free wall longitudinal strain), and 24-hour Holter ECG monitoring were performed. After discharge, patients underwent dynamic follow-up with assessments at 3, 6, and 12 months post-event, including clinical-laboratory and instrumental investigations and the 6-minute walk test. One year after the acute episode, inpatient re-examination was offered to all patients; three patients were interviewed by telephone for objective reasons.

The prospective group had a nearly equal gender distribution (47 males, 50 females). Ages ranged from 32 to 84 years (mean 63,4 ± 11,9 years). Arterial hypertension was present in the majority (83,5%). Deep vein thrombosis was recorded in 35% of patients. Obesity was more prevalent than in the retrospective group (39%). Type 2 diabetes (26,8%), atrial fibrillation regardless of onset (26,8%), and congestive

heart failure (26,8%) each occurred in approximately one in four patients. Oncological diseases were present in 16,5%. Five patients had autoimmune conditions (Behçet's disease, giant cell arteritis, and three cases of autoimmune thyroiditis).

Of the 97 patients, 21 (21,6%) were high-risk and 76 (78,4%) non-high-risk. Among the 76 hemodynamically stable patients, 39 (40,2%) were intermediate-high risk, 25 (25,8%) intermediate-low risk, and 12 (12,4%) low risk.

Twenty-six patients presented with atrial fibrillation: 8 - with new-onset and 16 with pre-existing atrial fibrillation. None of the 16 patients with pre-existing atrial fibrillation were receiving oral anticoagulant therapy; eight were taking clopidogrel or acetylsalicylic acid. One patient with pre-existing atrial fibrillation had a thrombus in the right atrial appendage on CTPA.

Overall 12-month mortality was 14,4% (14 patients): 7 died in-hospital and 7 after discharge. Ninety patients were discharged with improvement. Direct oral anticoagulants were prescribed to the majority at discharge (edoxaban 40%, apixaban 36,8%, rivaroxaban 24,1%, dabigatran 1,1%). Warfarin was prescribed to two patients with inherited thrombophilias, and enoxaparin to one with gastric malignancy. Full re-examination at 12 months was completed by 80 patients.

Prospective patients were divided into two groups based on atrial fibrillation status: group A — 26 patients with pulmonary embolism and concomitant atrial fibrillation; group B — 71 patients with pulmonary embolism and sinus rhythm.

Comparative analysis showed that patients with concomitant atrial fibrillation were older ( $71,0 \pm 6,1$  vs  $60,7 \pm 12,4$  years,  $p=0.0001$ ) and more frequently female ( $p=0.03$ ). They had a higher prevalence of arterial hypertension (100% vs 77,5%), recent hospitalizations for decompensated chronic heart failure or atrial fibrillation (27% vs 1,4%,  $p=0.0001$ ), chronic heart failure (61,5% vs 14,1%,  $p=0.0001$ ), and type 2 diabetes (50% vs 18,3%,  $p=0.001$ ). Prior ischemic stroke was more common in patients with concomitant atrial fibrillation (23% vs 2,8%,  $p=0.004$ ). No differences were found in deep vein thrombosis or oncological disease prevalence.

There was no significant difference in risk profile between groups. However, non-high-risk patients with atrial fibrillation had higher PESI and sPESI scores ( $p < 0.05$ ). Laboratory findings showed higher leukocyte counts ( $10,6 \pm 3,7$  vs  $8,9 \pm 3 \times 10^9/L$ ,  $p=0.05$ ) and markedly higher NT-proBNP levels ( $9518 \pm 6908$  vs  $5018 \pm 4780$  pg/mL,  $p=0.003$ ) in group A, indicating greater cardiac hemodynamic overload.

According to echocardiography, patients in group A had significantly larger left atrial dimensions ( $43,6 \pm 7,4$  mm vs  $38,3 \pm 5,3$  mm,  $p=0.0002$ ) as well as right atrial dimensions ( $46,7 \pm 5,3$  mm vs  $42,3 \pm 7,3$  mm,  $p=0.04$ ), and a higher right atrial volume index ( $42,9 \pm 10,5$  mL/m<sup>2</sup> vs  $37,4 \pm 10,2$  mL/m<sup>2</sup>), along with lower values of TAPSE ( $15,6 \pm 3,8$  mm vs  $18,4 \pm 4,8$  mm,  $p < 0.05$ ). In addition, patients with atrial fibrillation had larger left ventricular end-systolic and end-diastolic dimensions and slightly lower left ventricular ejection fraction ( $54,2 \pm 11,9\%$  vs  $59,7 \pm 10\%$ ,  $p < 0.05$ ) compared with patients in sinus rhythm group. Speckle-tracking echocardiography demonstrated that patients with concomitant atrial fibrillation had significantly lower mid and apical longitudinal strain of the right ventricular free wall ( $p < 0.05$ ), indicating greater right ventricular myocardial overload. According to CTPA, no significant differences were found between the two groups regarding the level of pulmonary artery involvement.

At 12 months, among 83 patients, exertional dyspnea persisted in 10 patients (12%), 8 of whom had atrial fibrillation. One patient had chronic obstructive pulmonary disease. According to the 6-minute walk test, 70 patients were classified as functional class 0, whereas among those with dyspnea: 2 were class I, 5 - class II, 2 - class III, and 1 - class IV. Patients with new-onset atrial fibrillation that developed during acute pulmonary embolism and with restoration of sinus rhythm during hospitalization did not report exertional dyspnea. During the year following the episode of acute pulmonary embolism, 2 cases of chronic thromboembolic pulmonary hypertension were diagnosed. Throughout the follow-up period, no clinically significant bleeding events or recurrent pulmonary embolism were recorded.

In both groups, 12 months after acute pulmonary embolism, positive dynamics were observed: decreased NT-proBNP levels; reduction in right heart dimensions and mean pulmonary artery pressure; increased TAPSE, left ventricular ejection fraction, and systolic strain of the right ventricular free wall. At the same time, significant differences were found between patients with atrial fibrillation and those in sinus rhythm. In patients with atrial fibrillation, taking into account age and the effect of the arrhythmia, NT-proBNP levels were significantly higher than in patients in sinus rhythm ( $1989 \pm 3947$  pg/mL vs  $216 \pm 753$ ,  $p=0.00004$ ). Left atrial size remained stable in both groups, as during acute pulmonary embolism, but was predictably larger in patients with atrial fibrillation ( $p=0.0003$ ). Both groups demonstrated improvement in right atrial volume index; however, it remained higher in patients with atrial fibrillation than in those in sinus rhythm ( $p=0.001$ ). Moreover, the right atrial volume index in patients with atrial fibrillation one year after acute pulmonary embolism was approximately similar to that observed in patients without atrial fibrillation during the acute phase. The difference in left ventricular ejection fraction between the groups persisted, as in the acute phase ( $p=0.005$ ).

Despite an increase in longitudinal systolic strain of the right ventricular free wall in both groups at one year, in patients with concomitant atrial fibrillation these values did not reach normal levels and remained lower than in patients in sinus rhythm; statistically significant differences were found only for basal and apical strain ( $p<0.05$ ). However, in the sinus rhythm group, only the mean basal systolic strain of the right ventricular free wall reached normal values at one year.

A separate analysis of laboratory and instrumental parameters over 12 months was performed for each group. In patients with concomitant atrial fibrillation, NT-proBNP levels decreased on average 4.8-fold at one year after acute pulmonary embolism but remained elevated even after adjustment for age and atrial fibrillation ( $9517 \pm 6908$  pg/mL vs  $1989 \pm 3947$  pg/mL,  $p<0.05$ ). Notably, only 3 of 26 patients had normal NT-proBNP levels when adjusted for age and atrial fibrillation; 2 of them had new-onset

atrial fibrillation during acute pulmonary embolism with restoration of sinus rhythm during hospitalization. Additionally, at 12 months, right atrial and right ventricular dimensions, right atrial volume index, and mean pulmonary artery pressure decreased ( $p<0.05$ ). A significant increase in apical systolic strain of the right ventricular free wall was observed, which, together with changes in right heart parameters, indicates improvement in right ventricular function. However, no significant differences were found for basal and mid-ventricular strain.

In contrast, patients in sinus rhythm demonstrated favorable dynamics, including normalization of right atrial and right ventricular dimensions, right atrial volume index, and a marked reduction in NT-proBNP ( $5018\pm 4780$  pg/mL vs  $216\pm 753$  pg/mL,  $p<0.000001$ ). Unlike patients with atrial fibrillation, those in sinus rhythm showed near-complete normalization of the right atrial volume index. Speckle-tracking echocardiography revealed increased systolic strain of the right ventricular free wall, although statistically significant only for mid and apical segments ( $p<0.05$ ). Mean apical and mid systolic strain values remained below normal even one year after acute pulmonary embolism.

Holter ECG monitoring detected paroxysmal atrial fibrillation in only two patients (both with malignancy and receiving anthracyclines/radiotherapy).

Over one year of follow-up, 14 patients died: 7 during hospitalization and 7 after discharge. According to autopsy data, the main cause of death among those who died during hospitalization was acute cardiovascular failure in the setting of acute pulmonary embolism. Among patients who died within one year after discharge, 5 died from metastatic malignancy, 1 from acute decompensation of chronic heart failure, and 1 from pancreatic necrosis. Among the 7 patients who died in the out-of-hospital period, 3 had atrial fibrillation: 2 with permanent atrial fibrillation and 1 with paroxysmal atrial fibrillation detected by Holter ECG monitoring. Of the 2 patients with permanent atrial fibrillation, 1 died from acute decompensation of chronic heart failure and the other from metastatic malignancy. The patient with paroxysmal atrial fibrillation (identified

by Holter ECG monitoring) also died from metastatic malignancy. Multivariate logistic regression analysis ( $\chi^2=28,10$ ;  $p<0,0001$ ) AUC=0,901 (0,816-0,956)) identified independent predictors of one-year mortality: presence of atrial fibrillation (OR 61.5350, 95% CI 4.1221–918.5998,  $p=0.003$ ), oncological disease (OR 9.6086, 95% CI 1.4459–63.8540,  $p=0.02$ ), larger right atrial (OR 1,2799, 95% CI 1,0576-1,5491,  $p=0,01$ ) and right ventricular dimensions (OR 0,8135, 95% CI 0,6868-0,9636,  $p=0,01$ ), and higher NT-proBNP levels (OR 1,0005, 95% CI 1,0002-1,0007,  $p=0,001$ ).

In conclusion, based on the study our population, atrial fibrillation is not rare finding in patients with acute pulmonary embolism (16,1–26,8% of cases, nearly half new-onset). Patients with concomitant atrial fibrillation are on average 8,6–10,3 years older and more frequently have arterial hypertension, type 2 diabetes, chronic heart failure, and obesity. It has been demonstrated that atrial fibrillation, regardless of the time of onset (though more strongly when new-onset), is significantly associated with a worse in-hospital prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism, increasing the risk of mortality by 18%, whereas its impact on prognosis in high-risk patients was not established. Atrial fibrillation was also associated with worse one-year prognosis. Routine Holter monitoring did not substantially increase atrial fibrillation detection. In addition, the presence of atrial fibrillation in patients with pulmonary embolism significantly attenuates the improvement in cardiac structure and function over 12 months, as evidenced by larger right and left atrial sizes, higher right atrial volume index, slightly lower left ventricular ejection fraction, reduced longitudinal systolic strain of the right ventricular free wall, and higher NT-proBNP levels.

**Keywords:** arrhythmia, atrial fibrillation, biomarkers, cardiovascular diseases, echocardiography, ejection fraction, heart failure, obesity, pulmonary embolism.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації

#### Публікації у наукових фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science:

1. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. Український журнал кардіології (2023). 30(1-2), 7-19. <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>
2. Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ, 19(5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>
3. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. (2025). Український кардіологічний журнал, 32(3), 29-39. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.2939>
4. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику. Український журнал кардіології (2024). 30(2), 41-52. DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152.

#### Наукові праці та матеріали, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь у хворих з ТЕЛА. XXIII Національний конгрес кардіологів України, 21.09.2022, м. Київ. Усна доповідь. Програма XXIII Національного конгресу кардіологів України, с.30.
2. Аскеров Р.Н. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. XIII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю, 18.05–19.05.2023. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені». Програма конференції, с.8.
3. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Тромбоемболія легеневої артерії та інсульт: небезпечний дует. XXIV Національний конгрес кардіологів України, 22.09.2023,

м. Київ. Усна доповідь. *Програма XXIV Національного конгресу кардіологів України*, с.57.

4. Tseluyko V., **Askierov R.** Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism, *EP Europace*, Volume 26, Issue Supplement\_1, May 2024, euae102.536, <https://doi.org/10.1093/europace/euae102.536>.

5. **Аскєров Р.Н.** Гостра ТЕЛА. Результати річного спостереження. *XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності «Актуальні питання діагностики та лікування серцевої недостатності у світі та в Україні»*, 10.04.2025, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені». Програма конференції, с.6

6. **Аскєров Р.Н.** Результати проспективного спостереження у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії на тлі супутньої ФП. *Матеріали XV Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України*, 14.05–16.05.2025, Київ, 2025. с.14. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені». Програма конференції, с.15.

7. **Аскєров Р.Н.** Клінічний випадок ускладненого перебігу ТЕЛА. *Науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології»*, 31.10.2025, м. Київ. Усна доповідь. Програма конференції, с.7.

### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Tseluyko, V. Y., Yakovleva, L. M., Radchenko, O. V., Zhadan, A. V., Sukhova, S. M., Gurov, O. M., & **Askierov, R. N.** (2023). PECULIARITIES OF THE COURSE OF PULMONARY EMBOLISM DURING THE COVID-19 PANDEMIC. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland:1960)*, 76 (5 pt 1), 1029–1038. <https://doi.org/10.36740/WLek202305122>. **Scopus**

2. Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., Mishchuk, N. E., Kurinna, M. V., Kharchenko, L. V., **Askierov, R. N.**, & Shylo, N. G. (2024). Risk stratification of in-hospital mortality in patients with high-risk pulmonary embolism. *Sveikatos Mokslai / Health Sciences*, 34(8), 89–95. <https://doi.org/10.35988/sm-hs.2024.381>

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	29
ВСТУП.....	32
РОЗДІЛ 1. ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	39
1.1. Епідеміологія тромбоемболії легеневої артерії та фібриляції передсердь... 39	
1.2. Фібриляція передсердь як можливий фактор, що асоційований з виникненням тромбоемболії легеневої артерії.....	41
1.3. Взаємовплив фібриляції передсердь та тромбоемболії легеневої артерії.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ, ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ.....	49
2.1. Загальні клінічна характеристика пацієнтів та методів обстеження.....	49
2.2. Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні методи дослідження.....	51
2.3.1. Характеристика ретроспективної групи.....	59
2.3.2. Характеристика проспективної групи.....	68
2.4. Статистичний аналіз даних.....	72
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ У ПАЦІЄНТІВ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ.....	74
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ФАКТОРІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРЕБІГУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕМОДИНАМІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ.....	92
4.1. Аналіз факторів несприятливого госпітального перебігу у пацієнтів з гострою ТЕЛА високого ризику.....	96

4.2. Аналіз факторів несприятливого госпітального перебігу у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику.....	102
РОЗДІЛ 5 ПРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДИНАМІКИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНО–ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРОТЯГОМ РОКУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	115
УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	136
ВИСНОВКИ.....	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155
ДОДАТКИ.....	193

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ЗНАЧЕНЬ

АВК – антагоністи вітаміну К.

АГ – артеріальна гіпертензія.

АТ – артеріальний тиск.

АЛТ – аланінамінотрансфераза.

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

ВТЕ – венозний тромбоемболізм або венозна тромбоемболія.

ВШ – відношення шансів.

ДІ – довірчий інтервал.

ДН – дихальна недостатність.

ДУЗД – дуплексне ультразвукове дослідження.

ЕКГ – електрокардіограма.

Ехо-КГ – ехокардіографія.

ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка.

ІМ – інфаркт міокарда.

ІМТ – індекс маси тіла.

ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя.

ЛА – легенева артерія.

ЛЛА – ліва легенева артерія.

ЛП – ліве передсердя.

ЛС – легеневий стовбур.

ЛШ – лівий шлуночок.

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка.

КНП «МКЛ №8» ХМР – Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради.

КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка.

КФК-МВ – креатинфосфокіназа-МВ.

МКТ-ангіографія ЛА – мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія легеневих артерій.

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

МКСХ – медична карта стаціонарного хворого.

НМГ – низькомолекулярний гепарин.

НФГ – нефракційований гепарин.

МШП – міжшлуночкова перетинка.

ОАК – оральний антикоагулянт або оральні антикоагулянти.

ОАКТ – оральна антикоагулянтна терапія.

ПВС – праві відділі серця.

ПЛА – права легенева артерія.

ПОАК – прямі оральні антикоагулянти.

ПП – праве передсердя.

ПШ – правий шлуночок.

Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії.

САТ – систолічний артеріальний тиск.

СН – серцева недостатність.

СР – синусовий ритм.

С-РБ – С-реактивний білок.

США – Сполучені Штати Америки.

СЯН – сегментно-ядерні нейтрофіли.

ТГВ – тромбоз глибоких вен.

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

ТЛТ – тромболітична терапія.

ТП – тріпотіння передсердь.

УЗД – ультразвукове дослідження.

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

ФК – функціональний клас.

ФП – фібриляція передсердь.

ХМ ЕКГ – холтерівське добове моніторування ЕКГ.

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

ХТЕЛГ -- хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія.

ХХН – хронічна хвороба нирок.

ЦД – цукровий діабет.

ЧСС – частота серцевих скорочень.

ШКФ-ЕРІ – швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за формулою СКД-ЕРІ (2021).

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

AUC – Area Under the Curve – площа під кривою.

ESC – European Society of Cardiology – Європейське товариство кардіологів.

HR – hazard ratio – співвідношення ризиків.

NT-proBNP – натрійуретичний пептид.

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index – індекс тяжкості ТЕЛА.

ROC – Receiver Operating Characteristic.

sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА.

SpO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем.

TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion – систолічне зміщення площини кільця тристулкового клапана.

## ВСТУП

ТЕЛА є третьою за частотою причиною смертей серед серцево-судинних хвороб після ІМ та ГПМК[1-4,17,18]. Протягом останніх десятиліть, як через більшу доступність методів візуалізації, так і через накопичення факторів ризику у населення, спостерігається збільшення кількості випадків ВТЕ, серед яких ключове місце займає ТЕЛА, розповсюдженість котрої коливається в межах від 39 – 115 до 100 – 200 випадків на 100 000 осіб, що вірогідно є куди більшою в дійсності [1-4,10-13,17,18]. Так у США виявляють від 300 000 до 600 000 нових випадків гострої ТЕЛА щороку – і тенденція є невтішною: кількість випадків буде тільки зростати [1,2,7,13,17,18]. Незважаючи на те, що з початку 1990-х років смертність від ТЕЛА значно зменшилась, за сучасними епідеміологічними даними вона все ще спричиняє близько 100 000 смертей на рік у США, 40 000 смертей у ЄС при загальній оцінці смертності у світі до 600 000 осіб щороку [1-4,10-13,17,18]. З урахуванням того, що ТЕЛА нерідко прижиттєво не діагностується [18], реальна кількість смертей від даної хвороби є ще більшою. Статистика щодо розповсюдженості ТЕЛА та смертності від цього захворювання в Україні наразі відсутня, але з урахуванням європейських та американських даних [1,2,17,18] щороку в нашій країні може бути до 40 000 нових випадків.

ФП є найпоширенішим хронічним порушенням ритму серця у світі, яке зустрічається у 1-2% людей в загальній популяції та асоціюється з підвищеним ризиком тромбоемболій [5,6,14,15,49]. На сьогоднішній день від цієї аритмії страждають понад 6 мільйонів європейців, і очікується, що за наступні 50 років захворюваність на ФП стане принаймні удвічі вищою, враховуючи старіння населення [5, 6, 14, 15, 39, 40, 42, 49]. ТЕЛА і ФП як окремі нозології потенційно можуть співіснувати. Більш того ряд факторів ризику (такі як старечий вік, чоловіча стать, ожиріння, наявність супутньої патології з боку серцево-судинної системи; онкологічні захворювання, ЦД тощо) є спільними щодо виникнення як

ТЕЛА, так ФП [1,2,6,7,8,14-19,107-109]. На сьогоднішній день є наукові роботи, що вказують на можливість виникнення ТЕЛА на тлі ФП – і навпаки; теоретичні механізми взаємовпливу цих патологій між собою, а також особливості клінічного перебігу ТЕЛА на тлі супутньої ФП [110,156-165,197]. Попри наявність низки досліджень, результати є суперечливими [164], тому питання щодо ведення пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП потребує вивчення, що в свою чергу буде впливати на найближчий та відтермінований прогноз у таких пацієнтів.

**Мета дисертаційної роботи** – підвищення ефективності ведення пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП, у тому числі вперше виниклою, на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу та визначення лабораторно-інструментальних прогностичних критеріїв несприятливого перебігу.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити поширеність ФП незалежно від часу виникнення у пацієнтів з гострою ТЕЛА.
2. Визначити чинники, які асоційовані з наявністю ФП у пацієнтів з гострою ТЕЛА.
3. Проаналізувати особливості клінічного перебігу та визначення прогностичних критеріїв у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП.
4. Оцінити стан пацієнтів, які мали гостру ТЕЛА на тлі супутньої ФП, протягом 12 місяців.

**Об'єкт дослідження:** тромбоемболія легеневої артерії, фібриляція передсердь незалежно від часу виникнення на тлі тромбоемболії легеневої артерії.

**Предмет дослідження:** клініко-анамнестичні дані, дані загальних клінічних та біохімічних лабораторних тестів, інструментальних (ЕКГ, Ехо-КГ, спекл-трекінгова Ехо-КГ, МКТ-ангіографія ЛА) досліджень.

**Методи дослідження:**

1. Клініко-анамнестичні: збір скарг, огляд, визначення АТ, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, температури тіла, ЧДР, анамнез життя та хвороби, оцінка факторів ризику ТЕЛА, стратифікація ризику.

2. Лабораторні тести: клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз з визначенням креатиніну, сечовини, фракцій білірубину, АЛТ, АСТ, електролітів, коагулограми, тропоніну I, КФК-МВ, СРБ, D-димеру, NT-proBNP.

3. Інструментальні: ЕКГ, Ехо-КГ, спекл-трекінгова Ехо-КГ, ДУЗД вен нижніх кінцівок, МКТ-ангіографія ЛА, ХМ ЕКГ.

4. Статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів**

1. На підставі одноцентрового реєстру визначена частота ФП, як вперше виниклої, так і тієї, що існувала раніше, при гострій ТЕЛА.

2. Визначено фактори, які асоційовані з наявністю ФП у пацієнтів з гострою ТЕЛА.

3. Вперше на вибірці нашого регіону за результатами регресійного аналізу доведено, що ФП є незалежним фактором госпітальної летальності серед у гемодинамічно стабільних пацієнтів з гострою ТЕЛА.

4. Вперше в Україні розглянуто питання доцільності проведення ХМ ЕКГ у пацієнтів з гострою ТЕЛА в госпітальному та позагоспітальному періодах з метою виявлення ФП. Проведено оцінку річної динаміки ехокардіографічних показників, а також рівнів NT-proBNP у пацієнтів з гострою ТЕЛА на тлі супутньої ФП.

5. Проаналізовано порівняльну динаміку параметрів спекл-трекінгової Ехо-КГ через рік у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Наявність похилого віку, АГ, ЦД 2 типу, ожиріння, СН у пацієнта з гострою ТЕЛА збільшує вірогідність виявлення ФП.

Рекомендовано врахувати такі фактори як наявність ФП (особливо вперше зафіксована), ВТЕ в анамнезі, ожиріння,  $SpO_2 \leq 86\%$ , вік  $> 54$  роки,  $P_{сер}$  у ЛА  $> 54$  мм рт. ст., САТ  $\leq 124$  мм рт. ст., ЧСС  $\geq 110$  уд/хв додатково до шкал PESI, sPESI для додаткової стратифікації ризику пацієнтів на гостру ТЕЛА невисокого ризику з метою покращення прогнозу.

Рутинне проведення ХМ ЕКГ пацієнтам з гострою ТЕЛА не призводить до збільшення виявлення ФП в госпітальному періоду.

Рекомендовано додатково проводити визначення ІО ПП; базального, середнього, верхівкового систолічних стрейнів вільної стінки ПШ, а також рівнів NT-proBNP пацієнтам з гострою ТЕЛА та супутньою ФП як в госпітальному, так і позагоспітальному періодах для оцінки ступеня дисфункції правих відділів серця.

У позагоспітальному періоді запропоновано проводити більш ретельне динамічне спостереження за пацієнтами, що мали ФП та онкологічне захворювання на тлі гострої ТЕЛА, так як ці фактори асоціюються з гіршим прогнозом.

### **Упровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес**

Отримані результати дослідження знайшли практичне застосування у клінічній діяльності наступних лікувальних установах: комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25»

Харківської міської ради, комунальному некомерційному підприємстві «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, комунальному некомерційному підприємстві «Міська багатoproфільна лікарня №18» Харківської міської ради. Теоретичні та практичні висновки дослідження впроваджені у навчальній роботі кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Факт впровадження результатів у клінічну практику та освітній процес підтверджується відповідними офіційними документами та актами.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є результатом самостійної наукової роботи здобувача. Усі результати дослідження, представлені до захисту, отримані автором особисто. Концепція дослідження розроблена спільно з науковим керівником, разом визначено мету та завдання дисертації.

Особисто дисертантом здійснено пошук та аналіз сучасних наукових джерел з обраної теми, проведено патентно-інформаційне дослідження, яке підтвердило актуальність і наукову новизну теми представленої роботи. Автором самостійно проведено роботу з архівними матеріалами, здійснено відбір пацієнтів, комплексне обстеження та безпосередню участь у лікуванні включених у дослідження пацієнтів, динамічне спостереження. Особисто створено електронну базу даних, проведено збір отриманих даних проспективного та ретроспективного дослідження, а також внесення їх в електронну базу даних. Здобувачем самостійно проведено аналіз та узагальнення результатів проведеної роботи. Разом з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи. Оформлення дисертації відповідно до чинних вимог і написання всіх її розділів виконано автором самостійно.

В наукові статтях, в яких представлені результати дослідження, опублікованих у співавторстві, внесок дисертанта є визначальним і полягає в

зборі даних, формуванні електронної бази хворих, статистичної обробки отриманих результатів, а також підготовці статей і тез до друку, разом з науковим керівником розроблялися концепції та дизайну дослідження. Ідеї та розробки інших співавторів у дисертаційній роботі не використовувалися (конфлікт інтересів відсутній).

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені на наукових форумах різного рівня, а саме таких:

1. **Аскеров Р.Н.**, Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь у хворих з ТЕЛА. XXIII Національний конгрес кардіологів України, 21.09.2022, м.Київ. Усна доповідь.
2. Аскеров Р.Н. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. XIII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю, 18.05–19.05.2023, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені».
3. **Аскеров Р.Н.**, Целуйко В.Й. Тромбоемболія легеневої артерії та інсульт: небезпечний дует. XXIV Національний конгрес кардіологів України, 22.09.2023, м.Київ. Усна доповідь.
4. V. Tseluyko, **R. Askierov**. Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism. Стендова доповідь на конгресі EHRA, 07.04. - 09.04.2024, м. Берлін.
5. Аскеров Р.Н. Гостра ТЕЛА. Результати річного спостереження. XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності «Актуальні питання діагностики та лікування серцевої недостатності у світі та в Україні», 10.04.2025, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені».
6. Аскеров Р.Н. Результати проспективного спостереження у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії на тлі супутньої ФП. XV Науково-практична

конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю, 16.05.2025, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені».

7. Аскеров Р.Н. Клінічний випадок ускладненого перебігу ТЕЛА. Науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», 31.10.2025, м.Київ. Усна доповідь.

### **Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано наукових праць, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, які індексуються в наукометричній базі Scopus, 2 статті у зарубіжних періодичних наукових виданнях, 1 з яких індексується в наукометричній базі Scopus; 2 тез доповідей у матеріалах конференцій.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота складається з анотації, переліку умовних значень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал, дизайн та методи дослідження. Клінічна характеристика пацієнтів», трьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація викладена на 193 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 26 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел включає 214 найменувань, з них 13 кирилицею та 201 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

#### **1.1. Епідеміологія тромбоемболії легеневої артерії та фібриляції передсердь.**

ТЕЛА визначається як раптова закупорка гілок або стовбура легеневої артерії принесеним током крові тромботичним емболом, що утворився в правих відділах серця чи венозному руслі великого кола кровообігу [1-4,17,18].

За даними сучасних епідеміологічних досліджень ТЕЛА є третьою за частотою причиною смертей серед серцево-судинних захворювань після ІМ та ГПМК [1-4,17,18]. Протягом останніх десятиліть, як через більшу доступність методів візуалізації, так і через накопичення факторів ризику у пацієнтів [2,3,8,9,11,13,17,18], спостерігається збільшення кількості випадків ВТЕ, серед яких ключове місце займає ТЕЛА, розповсюдженість котрої коливається в межах від 39 – 115 до 100 – 200 випадків на 100 000 населення – і ця цифра є скоріш за все куди більшою в дійсності [1-4,10-13,17,18]. Так у США виявляють від 300 000 до 600 000 нових випадків гострої ТЕЛА щороку – і тенденція є невтішною: кількість випадків буде тільки зростати [1,2,7,13,17,18]. Незважаючи на те, що з початку 1990-х років смертність від ТЕЛА значно зменшилась, вона залишається викликом для сьогодення: від 20 % до 65% – для гемодинамічно нестабільних пацієнтів [13,11,17,18,27-29,199,201] і до 25% – для гемодинамічно стабільних [13,17,18,30-32,200,202]. Сумарно ТЕЛА все ще спричиняє близько 100 000 смертей на рік у США, 40 000 смертей у ЄС при загальній оцінці смертності до 600 000 осіб щороку у світі [1-4,10-13,17,18]. З урахуванням того, що ТЕЛА нерідко прижиттєво не діагностується, реальна кількість смертей від цієї хвороби є вірогідно ще більшою [18]. До того ж не менш важливим є відтермінований прогноз у пацієнтів на ТЕЛА: так річна і п`ятирічна смертність складає 19,7% і

37,1% відповідно, що пов'язано з впливом супутньої патології: онкологічні, серцево-судинні, інфекційні хвороби, анемія, похилий вік [13,17,18,34,197]. Статистика щодо розповсюдженості ТЕЛА та смертності від цього захворювання в Україні наразі відсутня, але з урахуванням європейських та американських даних щороку в нашій країні може бути до від 40 000 до 80 000 нових випадків.

ФП є найчастішою аритмією у світі, поширеність якої серед дорослого населення коливається в межах 2-4%, маючи, як і ТЕЛА, подальшу тенденцію до збільшення, та призводить до низки несприятливих подій, таких як: тромбоемболічні ускладнення (в першу чергу кардіоемболічні інсульти), розвиток СН; збільшення рівня смертності, а також погіршення якості життя [5,6,14-16,39-42,49-51,95,205]. Так якщо на початку 1990-х років кількість пацієнтів з ФП складала 22,2 млн осіб, то у 2021 ця цифра досягла позначки у 52,5 млн осіб [14,15,39,205] – і за подальшими прогнозами протягом наступних декад кількість пацієнтів збільшиться у 2-3 рази [5-7,14,15,39,42,205]. Чим можна пояснити такі темпи? Насамперед через низку факторів та тенденцій: удосконалення методів виявлення самої аритмії; старіння населення, збільшення кількості людей з АГ, СН, ожирінням, ІХС, хронічними захворюваннями легень, ЦД тощо [14,15,39,40,205]. Орієнтовна кількість людей в нашій країні, яка має ФП, з урахуванням світових епідеміологічних даних складає приблизно 400 000 – 500 000 осіб – і ця цифра також має тенденцію до збільшення [205]. З урахуванням демографічних тенденцій в Україні як до 24.02.2022, так і тим паче після; масової міграції населення, постійного стресу, проблем з доступністю до кваліфікованої медичної допомоги (іноді і неможливість її взагалі отримати), збільшення кількості супутніх захворювань та поширеності факторів ризику кількість нових випадків пацієнтів з ФП буде мати невпинний ріст.

## **1.2. Фібриляція передсердь як можливий фактор, що асоційований з виникненням тромбоемболії легеневої артерії**

Стаз крові у передсердях та їхніх вушках на тлі ФП є основою для формування тромбів і виникнення кардіоемболічних ускладнень [52,56-60] – і діапазон виявлення тромбів у вушках передсердь серед пацієнтів з ФП варіює та коливається в межах 1,8% – 23% [14,15,53-60,95,205]. Так серед пацієнтів, що приймають ОАКТ, вірогідність наявності тромбів у вушках передсердь за різними даними не перевищує в середньому 5%, хоч і не є нульовою; в той час як відсутність або нераціонально підібрана ОАКТ призводить до збільшення цього ризику у декілька разів: до 23% серед пацієнтів з неклапанною і 54 % хворих з клапанною формою ФП [14,15,53-60,95,205].

Чи однаково виникають тромботичні маси у лівому і правому вушках передсердь при ФП? Ні, за результатами низки робіт встановлено, що переважна більшість тромбів при ФП формується саме у ВЛП, в той час як частота виявлення у ВПП є у 12 раз меншою і становить 0,21% - 0,4% [56]. За результатами дослідження Alberto Cresti et al [56], за даними якого серед 1420 пацієнтів з неклапанною формою ФП, котрим було виконано черезстравохідну Ехо-КГ перед проведенням кардіоверсії для відновлення СР (на тлі призначення ОАКТ), у 87 (6,13%) було виявлено наявність тромботичних мас. Переважна більшість пацієнтів мала тромби у ВЛП, на другому місці за локалізацією – тромби у ВПП (3 з 87), і один пацієнт мав тромб у порожнині ЛП (0,07%). З урахуванням отриманих даних автори акцентують увагу на тому, що вушка передсердь (здебільшого ліве) є найтипівішою локалізацією тромбів у пацієнтів з неклапанною ФП.

Така різниця щодо частоти виявлення тромбів у вушках передсердь має свої анатомо-фізіологічні пояснення. Так ВЛП має більш вузьку шийку та глибоке тіло з наявністю великої кількості гребінчастих м'язів, що в свою чергу створює

більший об'єм вушка – і збільшує вірогідність формування тромбів у цій структурі при наявності внутрішньопередсердного стазу крові; в той час як ВПП має ширшу шийку, неглибоке тіло, меншу кількість гребінчастих м'язів – і ніби є продовженням ПП, що дозволяє крові краще циркулювати навіть при наявності стазу крові у передсерді.

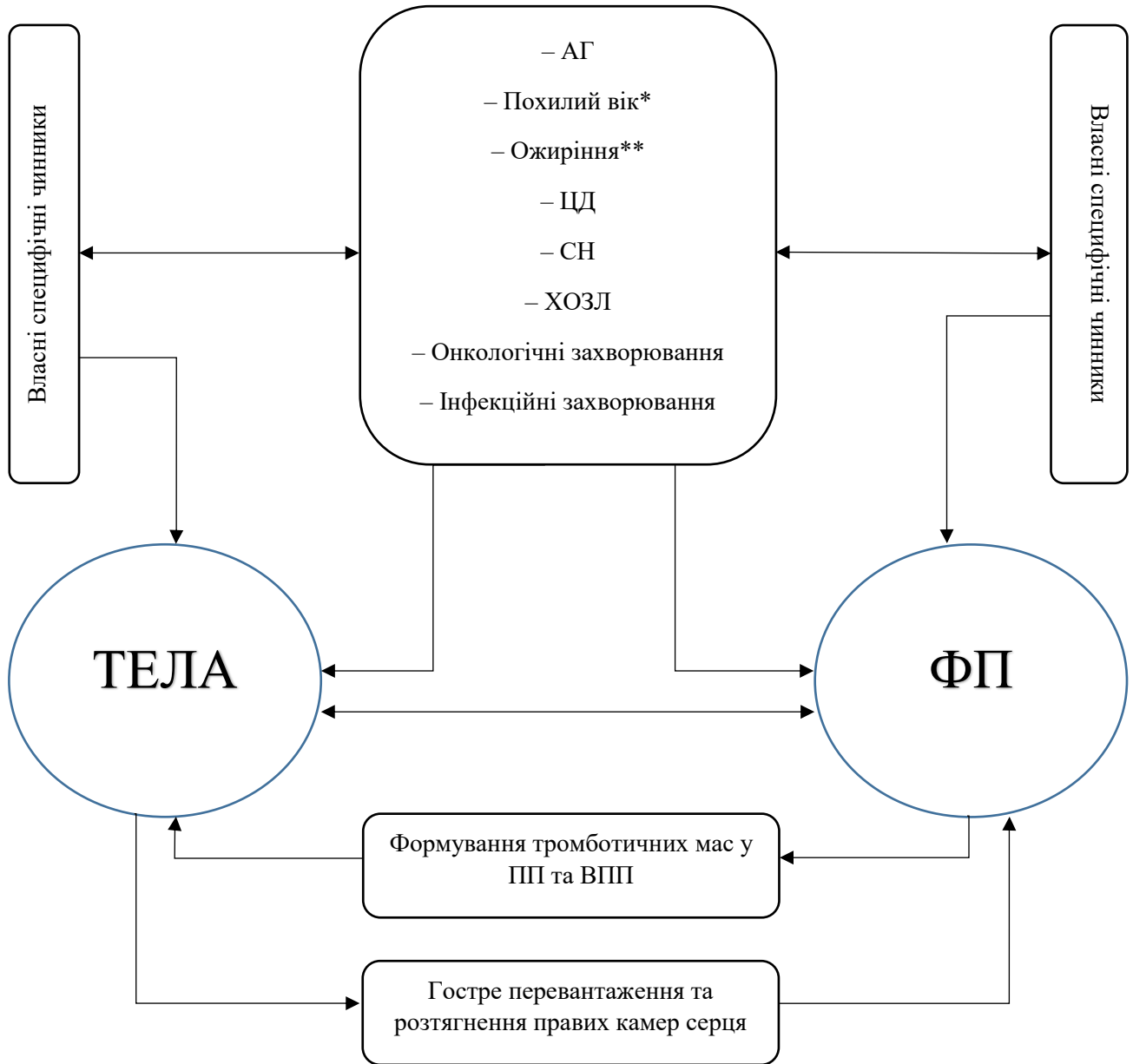
З урахуванням того, що ВПП є нетиповою і скоріш рідкою локалізацією для формування тромбів ФП, може здатися, що можливість кардіоеMBOLІЧНИХ ускладнень з ПП не потребує уваги клініцистів. Але існує декілька важливих аспектів. В першу чергу, ФП є і залишається найпоширенішим порушенням ритму серця серед населення планети – та має тенденцію до подальшого розповсюдження, тому кількість пацієнтів, що може мати формування тромбів не тільки у ВЛП, але і у ВПП, математично буде також більшою – і як наслідок – потенційно більше випадків ТЕЛА в результаті кардіоеMBOLІЧНИХ ускладнень самої ФП. По-друге, враховуючи і зростаючу кількість пацієнтів з ФП, вагомим є питання прихильності пацієнтів до прийому ОАКТ для попередження тромбоеMBOLІЧНИХ ускладнень. За результатами різних досліджень кількість прихильних до ОАКТ пацієнтів з ФП варіює залежно від регіону, кратності дозування, тривалості прийому і вибору ОАКТ (ПОАК чи АВК) [14,15,61-64]. Так згідно з європейськими та американськими даними в середньому кількість пацієнтів з ФП, прихильних до прийому ПОАК, сягає 60-80% і зменшується з плином часу до 40-70%. Також вона є меншою при необхідності приймати препарат двічі на добу і при застосуванні АВК. За даними Safari A et al [206] зменшення на 10% прихильності до прийому ОАКТ серед хворих на ФП призводить до збільшення будь-яких тромбоеMBOLІЧНИХ ускладнень. Інформація щодо прихильності пацієнтів з ФП до прийому ПОАК в Україні відсутня.

### **1.3. Взаємовплив фібриляції передсердь та тромбоемболії легеневої артерії**

Що ТЕЛА, як складова ВТЕ, що ФП є тими захворюваннями, що напряду пов`язані з тромбоемболіями. Більш того ряд факторів ризику (такі як старечий вік, наявність серцево-судинних, онкологічних захворювань, ЦД, ожиріння тощо) є спільними що для ТЕЛА, так і для ФП [1,2,6,7,8,14-19,107-109]. Окрім спільних факторів ризику ці два захворювання можуть як співіснувати, так і приймати участь в патогенезі один одного, що наведено у **рис. 1.1**.

На сьогоднішній день результати наукових робіт, що обговорюють взаємовплив ФП та ТЕЛА, є дещо суперечливими, у зв`язку з чим було необхідно ознайомитися з літературою, що присвячена цьому питанню.

Так дані досліджень К. Keller et al [207] (з залученням 295 пацієнтів з гострою ТЕЛА) та К.В. Waleed et al [208] (з вибіркою у 330 осіб) демонструють, що відсутність ТГВ у хворих з гострою ТЕЛА частіше асоціювалась з наявністю ФП – і це наводить авторів на думку, що джерелом тромбоемболії може бути праве передсердя на тлі аритмії. К. Keller et al [207] акцентують увагу на тому, що прогноз у пацієнтів з ТЕЛА і ФП є гіршим, ніж у пацієнтів з ТЕЛА і СР, проте без впливу на госпітальну летальність. К.В. Waleed et al [208] у своєму дослідженні не наводить дані щодо особливостей перебігу та прогнозу у пацієнтів з гострою ТЕЛА на тлі супутньої ФП. Автори [208] вказують, що пацієнти з супутньою вже існуючою ФП здебільшого не приймали ОАК належним чином; К. Keller et al [207] ці дані не наводить.



**Рисунок 1.1. Спільні фактори ризику та потенційна участь ФП і ТЕЛА у патогенезі одна одної.**

Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія, ВПП – вушко правого передсердя, ПП – праве передсердя, СН – серцева недостатність, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ЦД – цукровий діабет, ФП – фібриляція передсердь.

\* Більше 65 років

\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

За даними дослідження К.Ф. Enga et al [209], в якому приймало участь орієнтовно 30 000 осіб, було встановлено, що ФП асоціювалась з підвищеним ризиком розвитку як ТГВ, так і ТЕЛА. У дослідженні пацієнти з ФП незалежно від даних щодо наявності ТЕЛА були старші, ніж особи з СР, в тому числі з гострою ТЕЛА. Пацієнти з ФП протягом перших 6 місяців існування цієї аритмії мають значно вище ризик розвитку як гострої ТЕЛА, так і ТГВ, ніж у пацієнтів з СР; після 6 місяців існування ФП ризик ТГВ нівелюється, проте ризик розвитку ТЕЛА зберігається підвищеним у порівнянні з пацієнтами з СР. Водночас автори [209] не наводять, а чи приймали пацієнти з ФП ОАК до епізоду ВТЕ, що могло вплинути на саму частоту ТГВ та ТЕЛА.

У дослідженні Pastori D et al [106] за участі 4 170 027 пацієнтів, серед яких 15,6% мали ФП, проаналізували вплив цієї аритмії на ризик розвитку ВТЕ з урахуванням тривалості її існування. Цей ризик є найвищим протягом перших 6 місяців існування у пацієнта ФП: у порівнянні з пацієнтами з СР ризик виникнення ТГВ у перші три місяці є у 6,18 разів вище, а далі протягом 6 місяців – у 1,75 разів; ризик ТЕЛА протягом перших 3 місяців у 9,62 разів вище, а протягом 6 місяців – у 4,3 рази. Після 6 місяців існування у пацієнта ФП ці ризики хоч і є значно меншими, проте зберігаються підвищеними у порівнянні з пацієнтами з СР – у 1,39 рази вище. Автори припускають, що протягом перших 3-6 місяців частина пацієнтів може мати безсимптомний перебіг, а за низкою досліджень кількість асимптомних хворих може коливатися від 20% до 60%, маючи не менший ризик ускладнень [14,15,41-43,49,95,187-190,205], через що пацієнти банально не отримують належну ОАКТ, тому ризики ВТЕ є максимальними. Водночас протягом перших 3-х місяців існування ФП збільшується ризик виявлення не тільки ТЕЛА, але і онкологічних захворювань,

які самі в свою чергу є факторами розвитку ВТЕ. За результатами Parikh R et al [107], проаналізувавши дані 13 748 осіб за більш ніж 30 років, виявлено, що серед пацієнтів, які мали вперше виниклу ФП, ризик виявлення онкологічного захворювання протягом перших 3-х місяців був у 2,24 вище, ніж у пацієнтів з СР – і далі зменшувався. Дослідження Zakkak N et al [108], в яке було залучено 243 346 осіб, також продемонструвало, що протягом перших 3-х місяців у 2,2% пацієнтів з вперше зафіксованою ФП виявлено онкологічне захворювання, в той як серед пацієнтів з СР цей показник становив 0,4%. Робота Alzahrani A et al [109] має схожі висновки: вперше зафіксована ФП асоціювалась з підвищенням ризику виявлення онкологічного захворювання особливо у пацієнтів віком 30-50 років.

За результатами E.M. Hald et al [110] з залученням майже 30 000 осіб виявлено, що ФП асоціювалась з підвищенням ризику як ішемічного інсульту, так і ТЕЛА з орієнтовним співвідношенням 1:3. Слід зазначити, що цей ризик був також максимальним протягом перших 6 місяців існування аритмії – і в подальшому ризик був підвищеним (хоч і меншим) протягом усього часу дослідження – понад 10 років.

Взаємозв'язку ФП та ТЕЛА присвячена наукова робота K. Ptaszynska–Korczynska et al [52]. Автори наголошують на тому, що частота ТГВ у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП є меншою, що може вказувати на праве передсердя як джерело виникнення тромбоемболів. Дослідники щодо прогнозу та особливостей клінічного перебігу гострої ТЕЛА на тлі супутньої ФП інформацію не наводять.

У дослідженні V. Vikdeli et al [214] продемонстровано, що ФП, як вперше зафіксована, так і вже існуюча, була виявлена 7,5% пацієнтів з гострою ТЕЛА та збільшувала смертність протягом перших 90 діб, проте з особливостями. Так вперше зафіксована ФП збільшувала смертність від будь-яких причин, в тому числі і від ТЕЛА; в той час як ФП, що існувала до епізоду гострої ТЕЛА,

збільшувала смертність від будь-яких причин, але достовірно не внаслідок ТЕЛА. Автори не наводять, чи приймали пацієнти з вже існуючою ФП ОАК.

За даними іншої роботи Vikdeli B et al [210] гостра ТЕЛА шляхом гострого перевантаження правих відділів серця, перерозтягнення правого передсердя, а також вивільнення цитокінів може самостійно спровокувати розвиток ФП.

З іншого боку є дослідження, в яких вплив ФП на частоту і перебіг ТЕЛА ставиться під сумнів. За даними великого шведського дослідження, що було проведено L. Friberg et al [164], в якому прийняло участь майже 1,5 млн осіб (практично 21% дорослого населення Швеції), встановлено, що ФП не є предиктором розвитку ТЕЛА. Науковці проаналізували вірогідність розвитку ТЕЛА у пацієнтів з ФП: пацієнти з ФП були більш коморбідними, ніж пацієнти з СР. Ризик розвитку ВТЕ, в тому числі і ТЕЛА, у хворих з ФП був дещо вищий, ніж у пацієнтів із СР, що автори пояснюють віком та наявністю супутніх захворювань, ніж самою аритмією. Додатково дослідники проаналізували окремо частоту розвитку ТЕЛА у пацієнтів з ФП на тлі застосування ОАК (здебільшого на тлі прийому ПОАК) – і як наслідок ризик розвитку ТЕЛА у пацієнтів з ФП нівелювався. З огляду також на це автори прийшли до висновку, що ФП не є передвісником розвитку ТЕЛА.

В дослідженні Ebner M et al [212] за участі 528 пацієнтів з гострою ТЕЛА ФП достовірно не впливала на госпітальний прогноз. Автори також наводять, що ФП була зафіксована у майже кожного п'ятого хворого (19,8%), при тому що 31,2% – вперше виниклу. Інформація щодо прийому ОАК пацієнтами з вже відомою ФП відсутня.

Tang R et al [213] у дослідженні з залученням 4288 пацієнтів наводить інформацію, що вперше зафіксована ФП, яка була виявлена у 1,8% хворих, не впливає на госпітальний прогноз пацієнтів з гострою ТЕЛА. Автори роботи не враховували тих пацієнтів, які вже мали існуючу ФП, що може вплинути на оцінку ФП як фактору несприятливого перебігу ТЕЛА.

Власне у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2019 року щодо ведення пацієнтів з гострою ТЕЛА роль ФП як причини або фактору несприятливого перебігу не встановлена [18].

Таким чином, враховуючи розповсюдженість як ФП, так і ТЕЛА в Україні та світі; загальносвітову тенденцію до збільшення кількості серцево–судинних, онкологічних захворювань, ЦД, ожиріння протягом наступних десятиліть; той тягар (смертність, інвалідизація населення, гірша якість життя), які несуть ФП і ТЕЛА [1–7,9–14,17,18,33–43,45–52,95,123,156–165,197,205]; відсутність досліджень, що вивчали поширеність ФП серед пацієнтів нашої популяції з гострою ТЕЛА, а також вплив цієї аритмії на госпітальний та позагоспітальний періоди, ці питання залишаються відкритими, нагальними та потребуючими вирішення, що і стало метою дисертаційної роботи.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ, ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

#### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ

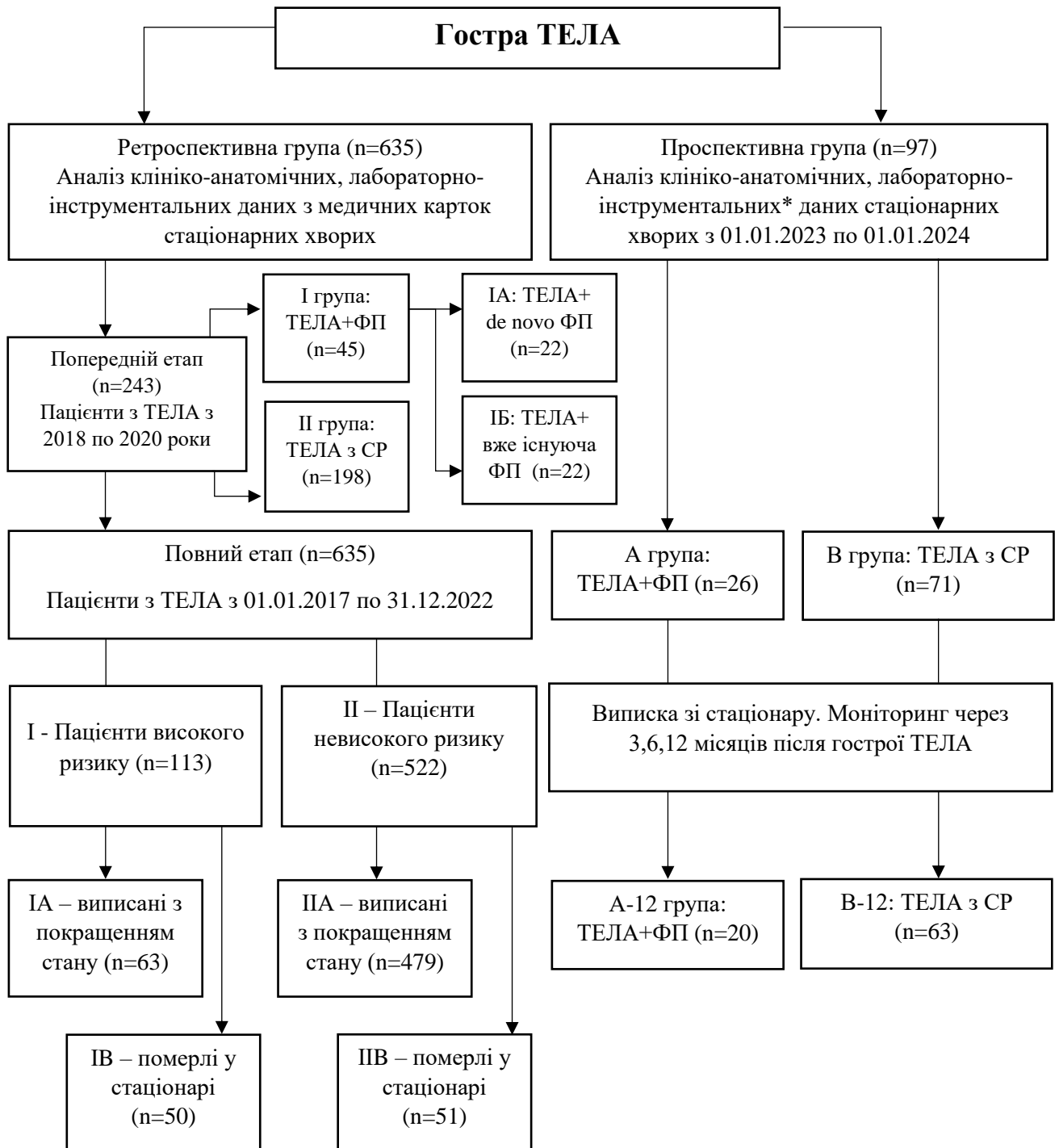
##### **2.1. Загальні клінічна характеристика пацієнтів та методів обстеження.**

Для реалізації поставленої мети та виконання сформованих завдань дисертаційної роботи було проведено відкрите одноцентрове дослідження, що включало в себе аналіз клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних даних 732 пацієнтів, госпіталізованих послідовно до КНП «МКЛ №8» ХМР з діагнозом «ТЕЛА» (шифри за МКХ-10 – I26.0, I26.9) у два етапи: ретроспективний (635 МКСХ) – з 01.01.2017 по 31.12.2022; проспективний (97 пацієнтів) – з 01.01.2023 по 31.12.2023 з періодом подальшого віддаленого спостереження протягом 12 місяців.

Базою для проведеного дослідження були стаціонарні відділення КНП «МКЛ №8» ХМР.

Критерієм включення до дослідження були пацієнти віком понад 18 років незалежно від статі з діагнозом «ТЕЛА», верифікованим за даними МКТ-ангіографії ЛА та/або аутопсії. Критерієм виключення була відмова пацієнта від участі у дослідженні та співпраці з лікарем протягом всього періоду спостереження.

Терапія пацієнтів з ТЕЛА проводилась згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року щодо ведення пацієнтів з ТЕЛА [18]. Дизайн проведеного дослідження наведено на **рис. 2.1**.



**Рисунок 2.1. Дизайн дослідження.**

Примітка: СР – синусовий ритм, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ФП – фібриляція передсердь.

\* - в якості методів обстеження серед пацієнтів проспективної групи додатково були визначення NT-proBNP, спекл-трекінгова Ехо-КГ вільної стінки ПШ, а також добове холтерівське моніторування ЕКГ.

## **2.2. Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні методи дослідження.**

Клініко-анамнестичні дані включали в себе: вік, стать, анамнез хвороби та життя, значення САТ, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, оцінка рівня свідомості; було враховано фактори ризику розвитку ТЕЛА (фактори значного, помірного та низького ризиків – **табл. 2.2, 2.3**); профіль ризику пацієнта (оцінка гемодинамічної нестабільності хворого при надходженні до стаціонару згідно з чинними рекомендаціями [18]): «високий» (або гемодинамічно нестабільний) – ТЕЛА з гіпотензією (САТ < 90 мм рт. ст. або його зниження  $\geq$  40 мм рт. ст.) тривалістю більш ніж 15 хв, якщо це не викликане розвитком аритмії, гіповолемією або сепсисом; «невисокий» (або гемодинамічно стабільний) – ТЕЛА без шоку чи артеріальної гіпотензії. Для пацієнтів невисокого ризику було визначено індекси PESI та sPESI (**табл.6.1.**) для подальшої стратифікації ризику 30-денної смертності від ТЕЛА. При відсутності у гемодинамічно стабільного хворого ознак дисфункції ПВС та підвищення маркерів пошкодження міокарда, а також при sPESI < 1, PESI  $\leq$  85, пацієнт був розцінений як низького ризику. При наявності у пацієнта або дисфункції ПВС, або підвищення рівнів маркерів пошкодження міокарда, хворий був класифікований як проміжного низького ризику. При наявності у пацієнта і дисфункції ПВС, і підвищення рівнів маркерів пошкодження, хворий – проміжного високого ризику (**табл. 2.1**).

Таблиця 2.1. Стратифікація ризику пацієнтів з гострою ТЕЛА.

Ризик	Маркери ризику			
	Шок, гіпотензія	Дисфункція ПШ	Маркери ушкодження міокарда	Клас PESI, sPESI
Високий	+	+	+	Не має сенсу
Проміжний високий	-	+	+	III-V*
Проміжний низький	-	+/-	+/-	III-V*
Низький	-	-	-	I-II

\* у пацієнтів з PESI I-II або sPESI = 0 при наявності дисфункції ПШ або при наявності маркерів ушкодження міокарда ризик є проміжним низьким.

Примітка: ПШ – правий шлуночок, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index, sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

Пацієнтам було проведено загальні лабораторні тести (клінічний аналіз крові з розрахунком рівнів еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, в тому числі сегменто-ядерні нейтрофілів (СЯН), лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); біохімічний аналіз крові з розрахунком рівнів загального білка, альбуміну, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), С-реактивного білку (СРБ), глюкози крові, фракцій білірубину, електролітів крові (калій, натрій, хлор); коагулограма з розрахунком МНВ, D-димеру, фібриногену). Додатково було проведено кількісне визначення маркерів ушкодження та дисфункції міокарду – креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ), тропонін I, NT-

proBNP (NT-proBNP визначався тільки для пацієнтів проспективної групи).  
Одиниці виміру вищенаведених параметрів наведені у таблиці 2.2.

**Таблиця 2.2. Параметри, що були проаналізовані, з наведеними одиницями виміру.**

Клінічний аналіз крові	
Параметр	Одиниця виміру
Еритроцити	$10^{12}/л$
Гемоглобін	г/л
Лейкоцити	$10^9/л$
Тромбоцити	$10^9/л$
ШОЕ	мм/г
СЯН	%
Базофіли	%
Еозинофіли	%
Лімфоцити	%
Моноцити	%
Біохімічний аналіз крові	
Параметр	Одиниця виміру
Загальний білок	г/л
Альбумін	г/л
Креатинін	мкмоль/л
СРБ	мг/л
Сечовина	ммоль/л
Білірубін	мкмоль/л
Глюкоза крові	ммоль/л
Калій	ммоль/л
Натрій	ммоль/л

Хлориди	ммоль/л
D-димер	мкг/мл
МНВ	-
Маркери ушкодження та дисфункції міокарду	
Параметр	Одиниця виміру
Тропонін I	нг/мл
NT-proBNP	пг/мл
КФК-МВ	Е/л

Примітка: КФК-МВ – креатинфосфокіназа-МВ, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення, СРБ – С-реактивний білок, СЯН – сегменто-ядерні нейтрофіли, NT-proBNP – натрійуретичний передсердний пептид.

Клінічний та біохімічний аналізи крові були проведені за стандартними методиками. Клінічний аналіз крові проводився за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора “Yumizen”, HORIBA ABX (Франція). Біохімічний аналіз крові (з визначенням креатиніну, АЛТ, АСТ, фракцій білірубину, глюкози крові) проводився із залученням автоматичного біохімічного аналізатора “Pentra 400”, HORIBA ABX (Франція). Рівні електролітів (калій, натрій, хлориди) було визначено за допомогою автоматичного аналізатора “E-Lyte Plus”, HTI (США). Рівні тропоніну I, D-димеру, NT-proBNP визначені імунофлуоресцентним методом з використанням кількісного імунологічного аналізатора “FA 50”, Genrui Biotech Inc (КНР); рівні КФК-МВ – колометричним методом, а рівні СРБ – імунотурбідиметричним методом з латексним посиленням з використанням автоматичного біохімічного аналізатора “Pentra 400”, HORIBA ABX (Франція). Оцінка значень лабораторних тестів проводилась згідно з затвердженими нормативами [66].

Оцінка NT-proBNP була комплексною і проводилась згідно з сучасними рекомендаціями з урахуванням ряду факторів: вік, наявність СР або ФП, оцінка

клінічної ситуації (гостра ТЕЛА з задишкою чи стан після перенесеної ТЕЛА 3,6,12 місяців) [16,18,67–73], що продемонстровано у табл. 2.3.

**Таблиця 2.3. Інтерпретація значень NT-proBNP залежно від різних факторів**

NT-proBNP (пг/мл)					
Параметр		СН маловірогідна (rule-out)	Сіра зона	СН вірогідна (rule-in)	СН дуже вірогідна
Гостра подія*					
Вік	<50 років	≤300	300-450	≥450	≥5000
	50-74 роки	≤300	300-900	≥900	
	≥75 років	≤300	300-1800	≥1800	
Підозра щодо СН**					
Вік	<50 років	<125	-	≥125	≥2000
	50-74 роки	< 125	125-250	≥250	
	≥75 років	< 125	125-500	≥500	
Наявність у пацієнта ФП/ТП		< 125	125-400 (660)	≥400-660	≥1850-2000
ЧШС≤90 уд/хв		Порогове значення збільшити на 50%			
ЧШС>90 уд/хв		Порогове значення збільшити на 100%			

Ожиріння***	I ст	Порогове значення зменшити на 25%
	II ст	Порогове значення зменшити на 30%
	III ст	Порогове значення зменшити на 40%
XXH****	G3a	Порогове значення збільшити на 15%
	G3b	Порогове значення збільшити на 25%
	G4	Порогове значення збільшити на 35%

Примітка: СН – серцева недостатність, ТП – тріпотіння передсердь, ФП – фібриляція передсердь, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЧШС – частота шлуночкових скорочень. NT-proBNP – натрійуретичний передсердний пептид.

\* розцінено як стан, що супроводжується раптовою чи швидкою появою симптомів гострої СН або декомпенсацією хронічної СН з потребою у парентеральному застосуванні діуретичної терапії.

\*\* для подальшого моніторингу пацієнтів через 3,6,12 місяців після гострої ТЕЛА.

\*\*\* ІМТ в межах 30 – 34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння I ст., ІМТ в межах 35 – 39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння II ст., ІМТ  $\geq$ 40 – ожиріння III ст.

\*\*\*\* базується з використанням формули СКД-ЕРІ (2021) для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Так рШКФ в межах 45-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – G3a, рШКФ в межах 31 – 44 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – G3b, рШКФ в межах 15 – 29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – G4.

Оцінка ниркової видільної функції проводилась з визначенням ШКФ за формулою СКД-ЕРІ (2021), а також кліренсу креатиніну за формулою Cockcroft-Gault.

Серед інструментальних методів дослідження були використані електрокардіографічне дослідження, трансторакальна Ехо-КГ, ДУЗД вен нижніх кінцівок; МКТ-ангіографія ЛА, а також ХМ ЕКГ. Електрокардіографічне дослідження було проведено з використанням апарата ХАІ-Медика «Кардіолаб». Ехокардіографічне дослідження проводили за допомогою апарата Acuson X2000

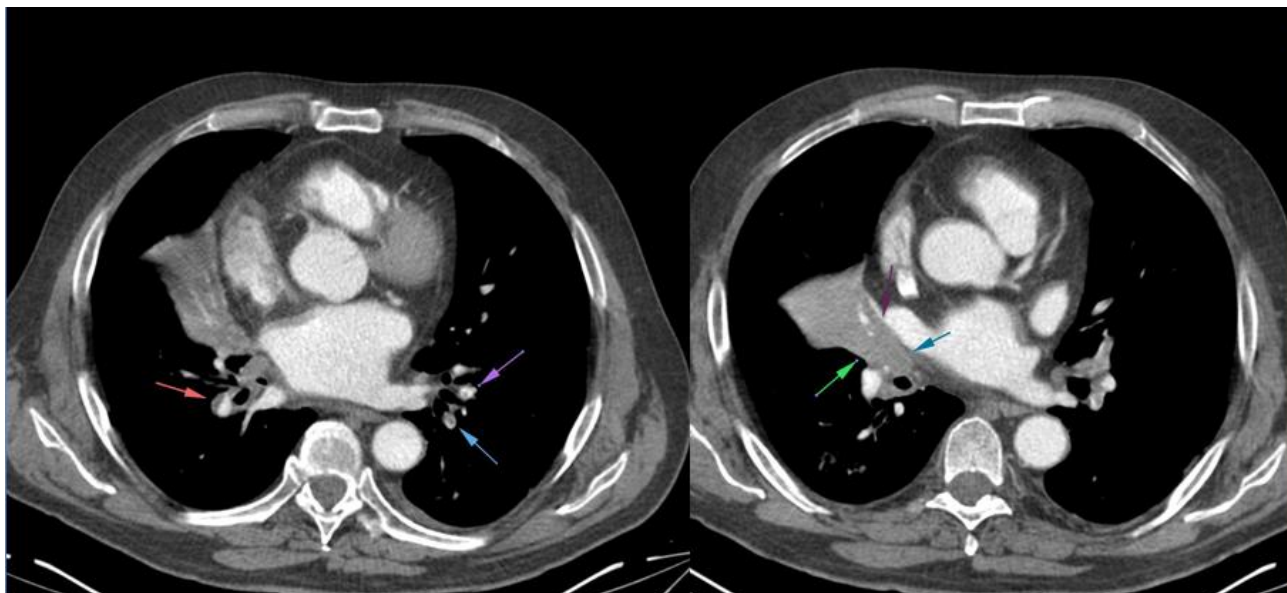
(Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з визначенням розмірів ЗС ЛШ, КДР ЛШ, КСР ЛШ, ЛП, ПП, ПШ, ФВ ЛШ, Р сер у ЛА, діаметру аорти (D аорти); а також ознак гострого перенавантаження ПШ: збільшення ПШ, сплющення МШП, розширення нижньої порожнистої вени, ознака «60/60», виявлення наявності тромбів у ПШ. З метою оцінки навантаження ПП у пацієнтів з проспективної групи були визначено ІОПП за стандартною методикою [74–79].

За методикою спекл-трекінгової Ехо-КГ з використанням апарата Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) для додаткової оцінки дисфункції ПШ були розраховані значення повздовжнього систолічного стрейнів вільної стінки міокарда ПШ: базального, середнього та верхівкового [80–84]. Ехокардіографічне обстеження, в тому числі і спекл-трекінгова Ехо-КГ, проводилась при кожному візиті/моніторингу пацієнта.

ДУЗД вен нижніх кінцівок було проведено на апараті Siemens Acuson Juniper (Німеччина) з використанням лінійного датчика 7 – 15 МГц – і включало в себе компресійне УЗД вен нижніх кінцівок, спектральну та кольорову доплєграфію за стандартним протоколом [85–88]. ДУЗД проводилось при перебуванні пацієнта у стаціонарі. При наявності у хворого тромбозу вен нижніх кінцівок під час гострої ТЕЛА при динамічному спостереженні проводилось також ДУЗД вен нижніх кінцівок.

МКТ-ангіографія ЛА була проведена за допомогою Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) з використанням внутрішньовенного контрастування у вигляді томогексолу-350 чи йодогексенолу-350 обсягом 100 мл за стандартним протоколом. МКТ-ангіографія ЛА проводилась при надходженні пацієнта до стаціонару або під час перебування у стаціонарі. ТЕЛА вважалась верифікованою при наявності дефекту контрастування як мінімум однієї з гілок легеневої артерії. За допомогою томографічного дослідження проаналізовано рівні ураження ЛА, діаметри ЛС, ПЛА та ЛЛА; проведено оцінку перевантаження ПШ (через

розрахунок співвідношення ПШ до ЛШ  $\geq 0,95$ ), а також виключено/підтверджено наявність тромботичних мас в камерах серця [89–91] (рис.2.2).



Дані СКТ з контрастуванням: зліва візуалізуються тромби у легневих артеріях з обох боків, справа – стрілками вказано наявність утворення правої легені з ателектазованою паренхімою.

**Рисунок 2.2. Результати МКТ-ангіографії ЛА одного з пацієнтів з гострою ТЕЛА та бронхокарциномою, що був залучений до проспективного етапу дослідження.**

З метою виявлення ФП серед пацієнтів проспективної групи як під час гострої ТЕЛА, так і під час динамічного спостереження після виписки зі стаціонару проводилось ХМ ЕКГ з використанням 12-канального апарату Contec TLC6000 12-Lead Dynamic ECG System протягом 24 годин. Аналіз запису ХМ ЕКГ проводився згідно з чинними рекомендаціями [92-94]. Критерієм встановлення у пацієнта ФП було наявність електрокардіографічних ознак, таких як наявність нерегулярних фібриляторних хвиль замість зубців Р різних за амплітудою, формою і асоційованих з нерегулярною відповіддю шлуночків (різні інтервали R-R), з мінімальною тривалістю 30 секунд [49-51,92,205].

Вищенаведені патерни на ЕКГ тривалістю < 30 секунд були розцінені як передсердні тахіаритмії [92,95].

Терапія пацієнтів проводилась згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року щодо ведення пацієнтів з ТЕЛА [18]. В якості тромболітичної терапії (ТЛТ) були використані такі препарати як стрептокіназа або альтеплаза. В якості парентеральної антикоагулянтної терапії були застосовані нефракційований гепарин (НФГ), еноксапарин або фондапаринукс натрію. В якості ОАКТ були використані такі молекули як ривароксабан, едоксабан, апіксабан, дабігатран або варфарин.

### **2.3.1. Характеристика ретроспективної групи.**

Для аналізу даних ретроспективної групи було проведено збір та опрацювання МКСХ, що були послідовно госпіталізовані до КНП «МКЛ №8» ХМР у 2 додаткових етапи: I (попередній) – з 01.01.2018 по 01.01.2020, II (повний) – з 01.01.2017 по 31.12.2022. Тактика щодо поетапного аналізу ретроспективної групи була обумовлена певними причинами: по-перше, на початку необхідним було отримати відповідь, а чи впливає ФП на госпітальний прогноз у пацієнтів з гострою ТЕЛА незалежно від ризику пацієнта у терені чинних рекомендацій; аналіз МКСХ, госпіталізованих з гострою ТЕЛА тільки за період 2019 року був би вірогідно недостатнім, тому був взятий період з 01.01.2018 по 01.01.2020; по-друге, для виключення впливу пандемії COVID-19 на результати аналізу, враховуючи ряд особливостей як клінічного перебігу самого інфекційного захворювання, так і перебігу ТЕЛА на тлі SARS-CoV-2, випадки за період 01.01.2020 по 01.01.2022 не були включені у попередній етап ретроспективного аналізу [204]. Після отримання відповіді на питання щодо впливу ФП на госпітальний прогноз у пацієнтів з гострою ТЕЛА ретроспективна група була збільшена, як для подальшої перевірки гіпотези, так і для уточнення впливу ФП на перебіг гострої ТЕЛА у пацієнтів залежно від профілю ризику.

Отже на попередньому етапі було проведено аналіз 243 МКСХ з діагнозом «ТЕЛА». Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів наведена у **таблиці 2.4**. Серед госпіталізованих пацієнтів було 138 чоловіків (56,8%) та 105 жінок (43,2%). Практично половина пацієнтів були старше 65 років (45,7%); мінімальний вік склав 30, а максимальний – 86. Серед факторів ризику розвитку ТЕЛА найчастіше фіксувались АГ (62,1%). Тромбоз вен нижніх кінцівок був зафіксований майже у половини (46,9%), у кожного третього хворого (33,7%) було варикозне розширення вен нижніх кінцівок, практично у кожного четвертого (23,9%) – ЦД 2 типу (пацієнтів з ЦД 1 типу не було) та ожиріння (23,0%), а практично у кожного п'ятого-шостого пацієнта (17,7%) – онкологічне захворювання. ФП незалежно від часу виникнення була зафіксована практично у кожного п'ятого пацієнта з ТЕЛА (18,5%). Кожний шостий пацієнт мав в минулому епізод ВТЕ (16,9%). Середній термін перебування у стаціонарі склав –  $10,3 \pm 5,7$  діб, а серед хворих, що померли, –  $2,9 \pm 4,2$  діб (більша частка померла переважно у перші 2 години при госпіталізації). Загальна летальність склала – 18,5%. Пацієнтів, яким було встановлено центральний венозний катетер, проводили гемотрансфузію, приймали еритропоетини або проведено екстракорпоральне запліднення, не було.

При надходженні до стаціонару було проведено стратифікацію пацієнтів з оцінкою гемодинамічної нестабільності. Практично кожний сьомий з ТЕЛА відповідав критеріям високого ризику (14,8%), в той час як переважна більшість пацієнтів були невисокого ризику (85,2%), для котрих було проведено подальшу стратифікацію ризику 30-денної смертності за шкалою PESI. Середні значення ЧСС склали  $93 \pm 20,4$  уд/хв, АТ –  $123,5 \pm 22,3$  мм рт.ст. та  $SpO_2$  –  $89,8 \pm 14,9\%$ . Загальний розподіл пацієнтів залежно від профіля ризику наведено у **таблиці 2.5**.

**Таблиця 2.4. Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з ТЕЛА І етапу ретроспективного дослідження**

Показник	Загалом
Вік, років	60,2±14,7
Стать, n - %	138 – 56,8% - чоловіки 105 – 43,2% - жінки
ФП, n - %	45 – 18,5%
<b>Фактори значного ризику, n - % (ВШ&gt;10)</b>	
Переломи нижніх кінцівок	19 - 7,5%
Протезування колінного або стегнового суглобів	3 - 1,2%
Політравми	3 - 1,2%
Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	9 - 3,7%
ІМ за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	13 - 5,3%
ВТЕ в анамнезі	41 - 16,9%
Травма спинного мозку	1 - 0,4%
<b>Фактори помірною ризику, n - % (ВШ 2 – 9)</b>	
Артроскопічні операції на колінному суглобі	3 - 1,2%
Автоімунні захворювання	12 - 4,9%
Хіміотерапія	12 - 5,3%
Застійна СН та ДН	14 - 5,8%
Гормонозамісна терапія	6 - 2,4%
ЕКЗ	0
Інфекції	11 - 4,5%

Запальні захворювання кишківника	4 - 1,6%
Онкологічне захворювання	43 - 17,7%
Прийом оральних контрацептивів	2 - 0,8%
Паралітичний інсульт	8 - 3,3%
Тромбоз вен нижніх кінцівок	114 - 46,9%
Тромбофілія	10 - 4,1%
Фактори низького ризику, n - % (ВШ<2)	
Ліжковий режим > 3 дів	27 - 11,1%
ЦД	58 - 23,9%
АГ	151 - 62,1%
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	4 - 1,6%
Похилий вік *	111 - 45,7%
Лапароскопічні операції	18 - 7,4%
Ожиріння **	56 - 23,0%
Вагітність	3 - 1,2%
Варикозне розширення вен	82 - 33,7%

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ДН – дихальна недостатність, ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення, ІМ – інфаркт міокарда, СН - серцева недостатність, ЦВК – центральний венозний катетер, ЦД – цукровий діабет, ФП – фібриляція передсердь.

\* Більше 65 років

\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

**Таблиця 2.5. Загальна оцінка ризику пацієнтів з ТЕЛА I етапу ретроспективного дослідження під час госпіталізації до стаціонару**

Показник	Загалом
PESI, n (%)	
Клас I ( $\leq 65$ балів)	43 - 17,7%
Клас II (66–85 балів)	71 - 29,2%
Клас III (86–105 балів)	49 - 20,2%
Клас IV (106–125 балів)	29 - 11,9%
Клас V ( $> 125$ балів)	51 - 20,9%
Балів	99,4 $\pm$ 38,7
Ризик при ТЕЛА, n (%)	
Невисокий	207 - 85,2%
Високий	36 - 14,8%
ЧСС за 1 хв	93 $\pm$ 20,4
АТ, мм рт. ст.	123,5 $\pm$ 22,3
SpO <sub>2</sub> , %	89,8 $\pm$ 14,9

Примітка: PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; АТ – артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, SpO<sub>2</sub> – сатурація кисню.

В подальшому для порівняння за клініко-анамнестичними, лабораторно-інструментальними характеристиками, а також рівнями летальності пацієнти були розподілені на 2 групи: I – 45 пацієнтів з ТЕЛА і супутньою ФП незалежно від часу виникнення (18,5%), II – 198 пацієнтів з ТЕЛА з СР (81,5%). Після отриманих результатів пацієнти з ФП було також розділені на 2 підгрупи: IA – 22 пацієнта з ТЕЛА та вперше зафіксованою ФП (48,8%), IB – 23 пацієнти з вже відомою ФП (51,2%). Проведено подібне порівняння за вищенаведеним

алгоритмом. Більш детальний опис вищенаведених груп наведено у **розділі 3** [198].

Серед 635 пацієнтів (з 2017 по 2022 роки) знову дещо переважали чоловіки – 369 (58,1%), жінок було 266 (41,9%). Мінімальний вік був 23, а максимальний – 91, середній вік склав  $61,1 \pm 14,2$  роки. Більше половини пацієнтів були старше 65 років (54%). Серед факторів ризику частіше зустрічались АГ (69,9%), практично у кожного четвертого пацієнта встановлено ожиріння (25,8%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (26,2%), тромбоз вен нижніх кінцівок (25,2%), а також хронічна СН (23,4%). У кожного шостого пацієнта вже було наявне онкологічне захворювання (18,1%), ЦД 2 типу (16,3%), а також ФП (16,1%). Практично у кожного десятого пацієнта (11,4%) було виявлено інфекційне захворювання, що здебільшого припадало на пацієнтів з гострою ТЕЛА під час пандемії COVID-19 [204]. Госпітальна летальність загалом становила 16,4 % – і знову виявлено, що переважна більшість хворих померла протягом перших двох годин перебування у стаціонарі. Загальна клініко-анамнестична характеристика з розподілом пацієнтів на групи ризику наведена у **таблиці 2.6**. При стратифікації ризику серед 635 пацієнтів 113 було високого ризику (17,8%), а 522 – невисокого (82,2%).

**Таблиця 2.6. Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів на ТЕЛА ретроспективної групи з розподілом на групи ризику.**

Показник	Пацієнти (n= 635)	%
Середній вік, роки	$61,12 \pm 14,16$	-
Чоловіки	369	58,1
Жінки	266	41,9
ФП	102	16,1

<b>Фактори ризику виникнення ВТЕ</b>		
<b>Фактори значного ризику (ВШ&gt;10)</b>		
Переломи нижніх кінцівок	28	4,4
Протезування колінного чи кульшового суглобів	10	1,6
Політравми	3	<0,1
Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	15	2,3
ІМ за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	15	2,3
ВТЕ в анамнезі	147	23,1
Травма спинного мозку	1	<0,1
<b>Фактори помірною ризику (ВШ 2 – 9)</b>		
Артроскопічні операції на колінному суглобі	8	1,3
Автоімунні захворювання	35	5,5
Хіміотерапія в анамнезі (до 6 місяців від гострої ТЕЛА)	28	4,4
Гормонозамісна терапія	19	2,9
Застійна СН	149	23,4
ЕКЗ	0	0
Запальні захворювання кишківника	23	3,6
Онкологічне захворювання	115	18,1
Прийом оральних контрацептивів	5	0,7
Інфекції	73	11,4

Паралітичний інсульт	30	4,7
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	160	25,2
Тромбофілія	16	2,5
<b>Фактори низького ризику (ВШ &lt;2)</b>		
Варикозне розширення вен	167	26,3
Похилий вік	342	53,8
ІЦД	104	16,3
Ліжковий режим > 3 діб	44	6,9
АГ	444	69,9
Довготривала іммобілізація в положенні сидючи	7	1
ІЦД	104	16,3
АГ	444	69,9
Ожиріння	164	25,8
ФП	102	16,1
Лапароскопічні операції	22	3,4
<b>Ризик при ТЕЛА</b>		
Високий ризик	113	17,8
Високий проміжний ризик	126	19,8
Низький проміжний ризик	182	28,7
Низький ризик	214	33,7
<b>PESI</b>		
Клас I	176	33,7

Клас II	131	25,1
Клас III	109	20,9
Клас IV	62	11,9
Клас V	44	8,4
<b>sPESI</b>		
Низький	206	39,5
Високий	316	60,5
Бали за PESI	78,7±33,4	-

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ІМ – інфаркт міокарду; СН – серцева недостатність; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії, ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів), sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index)- спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30-ти днів в залежності від кількості балів).

\* – вік понад 65 років,

\*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

В подальшому пацієнти були розподілені на 2 великі групи залежно від ризику: I група – пацієнти з ТЕЛА високого ризику (113), II група – пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику (522). Залежно від результату проведеного лікування кожна з груп була ще розділена на підгрупи: IA – 63 пацієнти з ТЕЛА високого ризику, виписаних з покращенням загального стану зі стаціонару (55,8%), IB – 50 померлих з ТЕЛА високого ризику у госпітальний період (44,2%), IIA – 479 пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, що були виписані зі стаціонару з покращенням стану (90,4%), IIB – 51 померлий під час госпіталізації пацієнт з

ТЕЛА невисокого ризику (9,6%). Більш детальний опис цих груп, порівняння та розрахунки наведено у **розділі 4**.

В якості терапії пацієнти отримали лікування згідно з вищезгаданими рекомендаціям [18] із застосуванням лікарських засобів, наведених у **главі 2.2**. Варто зазначити, що в якості ПОАК не було застосовано едоксабан, через відсутність його на ринку України на той час.

### **2.3.2. Характеристика проспективної групи.**

З урахуванням відсутності певних досліджень (NT-proBNP, дані ХМ ЕКГ, а також спекл-трекінгової Ехо-КГ), неможливості провести контрольне спостереження пацієнтів ретроспективної групи, для реалізації поставлених завдань дисертаційної роботи проведено набір пацієнтів до проспективної групи: 97 хворих, які були госпіталізовані до КНП «МКЛ №8» ХМР з 01.01.2023 по 01.01.2024, з верифікованим діагнозом «ТЕЛА» [202].

Серед 97 пацієнтів чоловіків було 47, жінок – 50. Мінімальний вік склав 32 роки, а максимальний – 84, середній –  $63,4 \pm 11,9$  роки. Загальна клініко-анамнестична характеристика з розподілом на групи ризику наведена на **табл.2.7**.

**Таблиця 2.7. Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів на ТЕЛА проспективної групи з розподілом на групи ризику.**

Показник	Пацієнти (n=97)
Вік	63,4±11,9
Стать	47 - ч, 50 - ж
ФП	26
Фактори значного ризику (ВШ>10)	
Переломи нижніх кінцівок	5
Протезування колінного чи кульшового суглобів	2

Госпіталізація з приводу СН або ФП терміном за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	8
ІМ давністю за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	0
ВТЕ в анамнезі	11
Травма спинного мозку	0
Фактори помірного ризику (ВШ 2 – 9)	
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0
Автоімунні захворювання	5
Хіміотерапія в анамнезі (до 6 місяців від гострої ТЕЛА)	8
Гормонозамісна терапія	0
Застійна СН	26
Інфекції	6
Онкологічне захворювання	16
Прийом оральних контрацептивів	2
Паралітичний інсульт	8
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	35
Тромбофілія	2
Фактори низького ризику (ВШ <2)	
Ліжковий режим >3 діб	8
ЦД	26
АГ	81
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	8
Похилий вік*	41
Ожиріння**	39
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	23
<b>Група ризику ТЕЛА</b>	

Високий ризик***	21
Невисокий ризик***	76
<b>PESI</b>	
Клас I ( $\leq 65$ балів)	11
Клас II (66–85 балів)	23
Клас III (86–105 балів)	22
Клас IV (106–125 балів)	10
Клас V ( $> 125$ балів)	10

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ІМ – інфаркт міокарда, САТ – систолічний артеріальний тиск, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦВК – центральний венозний катетер, ЦД – цукровий діабет, ЧСС – частота серцевих скорочень, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index.

\* Більше 65 років

\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Пацієнтів похилого віку було трохи менше половини (42,3%). Серед факторів ризику розвитку ВТЕ варто зазначити, що більша частина хворих (83,5%) мала АГ. На другому місці за поширеністю було ожиріння (40,2%), у кожного третього пацієнта було виявлено ТГВ нижніх кінцівок (35%). Майже у кожного четвертого пацієнта з ТЕЛА був ЦД 2 типу (тільки 1 пацієнт мав ЦД 1 типу) (26,8%), а також ФП незалежно від часу виникнення (26,8%), хронічну СН (26,8%). Практично у кожного п'ятого хворого було наявне активне онкологічне захворювання (19,5%). 5 пацієнтів мали автоімунні захворювання: хвороба Бехчета, гігантоклітинний артеріїт, 3 випадки автоімунного тиреоїдиту. Двоє пацієнтів мали некласифіковані тромбофілії (після виключення наявності у пацієнтів АФС [24-26,101], що потребували призначення антагоністів вітаміну К. Загальна смертність протягом року склала 14,4% (14 осіб), серед яких 7 померли

під час перебування у стаціонарі (госпітальна летальність) – і 7 осіб протягом року після виписки зі стаціонару.

На тлі проведеного лікування виписано з покращенням стану зі стаціонару 90 осіб. В подальшому після виписки зі стаціонару проводився активний моніторинг стану пацієнтів через 3, 6 та 12 місяців після гострої ТЕЛА. Через рік після госпіталізації було запропоновано обстеження на стаціонарному рівні. Під час обстежень пацієнтів через 3, 6, 12 місяців після гострої ТЕЛА було проаналізовано клініко-лабораторні та інструментальні дані, а також проведено тест з 6-хвилинною ходьбою. Через суб'єктивні та об'єктивні причини 3 пацієнтів не змогли пройти обстеження на стаціонарному рівні, у цьому випадку було проведено лише опитування за телефоном. Також не кожному пацієнтові вдалося провести спекл-трекінгову Ехо-КГ і ХМ ЕКГ через коротку тривалість перебування у стаціонарі (померлі у перші години).

Для проведення порівняння між собою за клініко-анамнестичними, лабораторно-інструментальними даними пацієнти були розподілені на 2 групи: А – 26 пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП, В – 71 пацієнт з ТЕЛА та СР. Через 12 місяців після гострої ТЕЛА з урахуванням результатів клінічного та лабораторно-інструментального обстеження ці ж пацієнти сформували такі групи: А-12 – пацієнти з перенесеною рік тому ТЕЛА та супутньою ФП, В-12 – пацієнти з перенесеною рік тому ТЕЛА та СР. Більш детальний опис, характеристика, порівняння цих груп, а також розрахунки наведені у **розділі 5**.

Терапія пацієнтів проводилась також згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 [18]. В якості ТЛТ при відсутності протипоказів пацієнти проспективної групи отримували тільки альтеплазу через відсутність в Україні стрептокінази. Альтеплаза була застосована у 10 пацієнтів проспективної групи (5 – з застосуванням дози 100 мг, 5 – з застосуванням 50 мг [13,17,18,19-23]), серед яких 8 було високого ризику, а 2 високого-проміжного ризику. Лікування пацієнтів з ФП проводилась згідно з чинними на час ведення

рекомендаціями [14,15,49,95,205]. Терапія супутніх захворювань у пацієнтів з ТЕЛА (АГ, ІХС, СН, ЦД, ХХН тощо) проводилась згідно з наявними чинними профільними рекомендаціями [96-101].

#### **2.4. Статистичний аналіз даних.**

Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc та Microsoft Office Excel 2016.

При нормальному розподілі кількісних ознак розраховані середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ). При ненормальному розподілі були розраховані медіана та міжквартильний діапазон ( $Me (Q1-Q3)$ ). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Також було розраховано критерій Манна – Уїтні для оцінки статистично значимих відмінностей між незалежними вибірками за вказаними при аналізі ознаками. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію Пірсона.

З метою виявлення зв'язку між досліджуваними показниками та порівняння відносного внеску кожної незалежної змінної у передбаченні визначеної події було проведено уніваріантний та мультиваріантний регресійний логістичний аналізи. Уніваріантний логістичний аналіз було використано для попередньої оцінки впливу і значущості кожного окремого фактору на залежну подію, в той час як мультиваріантний логістичний регресійний аналіз був необхідним для виявлення впливу різних незалежних факторів як окремо, так і взаємно у купі разом. Ступінь асоціації між факторами та залежною подією оцінювали з розрахунком відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Якість сформованих моделей за допомогою  $\chi^2$  та AUC.

З метою оцінки прогнозованої ефективності побудованих моделей, а також визначення оптимального порогу прогнозованої ймовірності клінічної події (cut-

off value) було використано ROC-аналіз з визначенням площі під кривою (AUC). Для опису моделі були також застосовані такі характеристики як: чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного та негативного результатів з визначення 95 % ДІ.

Для графічної візуалізації ризиків та демонстрації виживаності пацієнтів залежно від наявності або відсутності врахованого фактору була сформована крива Каплана – Мейєра [102,103].

### РОЗДІЛ 3

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ У ПАЦІЄНТІВ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

З метою відповіді на завдання дисертаційної роботи, було проведено ретроспективний аналіз 243 МКСХ пацієнтів, госпіталізованих в період 01.01.2018 – 01.01.2020. Клініко-анамнестичну характеристику з урахуванням факторів ризику розвитку ТЕЛА, а також розподіл пацієнтів залежно від групи ризику було наведено нами раніше у розділі 2 у табл. 2.4. і 2.5. З огляду на той факт, що серед 243 пацієнтів були ті, хто мав СР, а також ті, що мали ФП, як вперше зареєстровану на момент госпіталізації чи під час перебування у стаціонарі, так і вже існуючу до виникнення гострої ТЕЛА, хворих розподілили на дві групи: група 1 – 45 (18,5 %) пацієнтів з ФП незалежно від часу виникнення; група 2 – 198 (81,5 %) пацієнтів з СР. У групі 1 летальність становила 20 (44,4 %), в групі 2 – 27 (13,6 %). Порівняльну клініко-анамнестичну характеристику пацієнтів з цих груп наведено в табл. 3.1.

**Таблиця 3.1. Порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з гострою ТЕЛА залежно від наявності ФП**

Показник	Загалом	Група 1 - 45 (ТЕЛА+ФП)	Група 2 - 198 (ТЕЛА без ФП)	p-value
Вік, років	60,2±14,7	67,2±10,6	58,6±14,6	0,0003
Стать, n (%)	138 (56,8%) - ч 105 (43,2%) - ж	22 (48,9%) - ч 23 (51,9%) - ж	116 (58,6%) - ч 82 (41,4%) - ж	0,23
Фактори значного ризику (ВШ>10), n - %				

Переломи нижніх кінцівок	19 - 7,5%	0	19 - 9,6%	0,017
Протезування колінного чи кульшового суглобів	3 - 1,2%	0	3 - 1,5%	0,539
Політравми	3 - 1,2%	0	3 - 1,5%	0,539
Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	9 - 3,7%	4 - 8,9%	5 - 2,5%	0,064
ІМ давністю за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	13 - 5,3%	3 - 6,7%	10 - 5,1%	0,476
ВТЕ в анамнезі	41 - 16,9%	7 - 15,6%	34 - 17,2%	0,794
Травма спинного мозку	1 - 0,4%	0	1 - 0,5%	0,815
Фактори помірною ризику (ВШ 2 – 9), n - %				
Артроскопічні операції на колінному суглобі	3 - 1,2%	0	3 - 1,5%	0,539
Автоімунні захворювання	12 - 4,9%	3 - 6,7%	9 - 4,5%	0,389
Хіміотерапія в анамнезі (за 6	12 - 5,3%	1 - 2,2%	12 - 6,1%	0,268

місяців до гострої ТЕЛА)				
Застійна СН	14 - 5,8%	5 - 11,1%	9 - 4,5%	0,094
Гормонозамісна терапія	6 - 2,4%	2 - 4,4%	4 - 2,0%	0,308
ЕКЗ	0	0	0	
Інфекції	11 - 4,5%	2 - 4,4%	9 - 4,5%	0,668
Запальні захворювання кишківника	4 - 1,6%	1 - 2,2%	3 - 1,5%	0,562
Онкологічне захворювання	43 - 17,7%	7 - 15,6%	36 - 18,2%	0,432
Прийом оральних контрацептивів	2 - 0,8%	0	2 - 1%	0,663
Паралітичний інсульт	8 - 3,3%	4 - 8,9%	4 - 2,0%	0,041
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	114 - 46,9%	20 - 44,4%	94 - 47,5%	0,713
Тромбофілія	10 - 4,1%	1 - 2,2%	9 - 4,5%	0,418
Фактори низького ризику (ВШ<2), n - %				
Ліжковий режим > 3 діб	27 - 11,1%	5 - 11,1%	22 - 11,1%	0,587
ЦД	58 - 23,9%	11 - 24,4%	47 - 23,7%	0,920
АГ	151 - 62,1%	32 - 71,1%	119 - 60,1%	0,169

Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	4 - 1,6%	0	4 - 2%	0,438
Похилий вік *	111 - 45,7%	29 - 64,4%	82 - 41,4%	0,005
Лапароскопічні операції	18 - 7,4%	4 - 8,9%	14 - 7,1%	0,674
Ожиріння **	56 - 23%	13 - 28,9%	43 - 21,7%	0,302
Вагітність	3 - 1,2%	1 - 2,2%	2 - 1%	0,461
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	82 - 33,7%	12 - 26,7%	70 - 35,4%	0,266

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ІМ – інфаркт міокарда, САТ – систолічний артеріальний тиск, СН – серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦВК – центральний венозний катетер, ЦД – цукровий діабет.

\* Більше 65 років

\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

За результатами порівняльної оцінки виявлено, що хворі з першої групи були достовірно старші ( $67,2 \pm 10,6$  проти  $58,6 \pm 14,6$ ,  $p=0,0003$ ) – і в цій же групі була більша питома вага осіб похилого віку (64,4% проти 41,4%,  $p=0,005$ ). Серед факторів значного ризику ( $\text{ВШ} > 10$ ) саме пацієнти з групи 1 частіше мали місце епізоди госпіталізацій з приводу хронічної СН або ФП за останні 3 місяці до виникнення гострої ТЕЛА (8,9% проти 2,5%), незважаючи на те, що статистично значущої різниці між групами не було ( $p=0,06$ ). Серед факторів помірному ризику ( $\text{ВШ}$  від 2 до 10) пацієнти з супутньою ФП мали тенденцію до дещо більшої розповсюженості хронічної СН, ніж пацієнти з СР (11,1% проти 4,5%,  $p=0,09$ ).

Водночас у групі 1 пацієнти достовірно частіше мали епізоди ГПМК за ішемічним типом, ніж пацієнти з СР (8,9% проти 2,0%,  $p=0,04$ ), що є одним із класичних кардіоеMBOLічних ускладнень ФП. Серед факторів низького ризику ( $VШ < 2$ ) не було виявлено достовірних відмінностей як і щодо розповсюдженості ЦД, так і за АГ, ожирінням тощо. З огляду на те, що за клініко-анамнестичними даними не було статистично значущої різниці за наявністю супутньої патології, окрім випадків ішемічних інсультів, можна припустити, що пацієнти з ФП були важчі не тільки через похилий вік та супутню патологію.

При надходженні до стаціонару та за результатами стратифікації ризику (табл.3.2) виявлено, що серед гемодинамічно нестабільних хворих дещо частіше фіксувалась супутня ФП (зокрема тахісistolічний варіант). Для пацієнтів гемодинамічно стабільних було проведено визначення ризику 30-денної смертності від ТЕЛІА за індексом PESI. Так за індексом PESI в середньому більше балів мали пацієнти з ФП, ніж з СР ( $118,3 \pm 43,5$  проти  $92,6 \pm 36,2$ ,  $p=0,0001$ ). Окрім цього, якщо серед 243 хворих без урахування ФП був нерівномірний розподіл за класами важкості, то вже з урахуванням ФП виявлено різницю: пацієнти з групи 1 здебільшого мали вищий клас за PESI (зокрема V – дуже високий,  $p=0,002$ ), а клас I (дуже низький ризик) був притаманний більше пацієнтам з групи 2 ( $p=0,005$ ). Аналіз вітальних параметрів при надходженні пацієнта до стаціонару показав, що у хворих з супутньою ФП були вища ЧСС ( $102,6 \pm 23,0$  уд/хв проти  $91,0 \pm 19,2$  уд/хв,  $p=0,002$ ) та нижчий рівень  $SpO_2$  ( $85,7 \pm 12,1\%$  проти  $90,7 \pm 7,5\%$ ,  $p=0,004$ ).

**Таблиця 3.2. Порівняльна оцінка ризику пацієнтів з ТЕЛА залежно від наявності ФП під час госпіталізації**

Показник	Загалом	Група 1 - 45 (ТЕЛА+ФП)	Група 2 - 198 (ТЕЛА без ФП)	p-value
<b>PESI, n - %</b>				
Клас I ( $\leq 65$ балів)	43 - 17,7%	2 - 4,4%	41 - 20,7%	0,005
Клас II (66–85 балів)	71 - 29,2%	12 - 26,7%	58 - 29,3%	0,726
Клас III (86–105 балів)	49 - 20,2%	9 - 20%	41 - 20,7%	0,916
Клас IV (106–125 балів)	29 - 11,9%	5 - 11,1%	24 - 12,1%	0,543
Клас V ( $> 125$ балів)	51 - 20,9%	17 - 37,8%	34 - 17,2%	0,002
Балів	99,36 $\pm$ 38,74	118,3 $\pm$ 43,5	92,6 $\pm$ 36,2	0,0001
<b>Ризик при ТЕЛА, n - %</b>				
Невисокий	207 - 85,2%	28 - 62,2%	179 - 90,4%	<0,05
Високий	36 - 14,8%	17 - 37,7%	19 - 9,6%	
ЧСС за 1 хв	93 $\pm$ 20,4	102,6 $\pm$ 23,0	91,0 $\pm$ 19,2	0,002
АТ, мм рт. ст.	123,5 $\pm$ 22,3	118,6 $\pm$ 34,0	122,5 $\pm$ 26,1	0,14
SpO <sub>2</sub> , %	89,8 $\pm$ 14,9	85,7 $\pm$ 12,1	90,7 $\pm$ 7,5	0,004

Примітка: АТ – артеріальний тиск, ТЕЛА – тромбоемболія легеневих артерій, ФП – фібриляція передсердь, ЧСС – частота серцевих скорочень, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; SpO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем.

За даними лабораторних досліджень виявлено, що пацієнти з групи 1 мали більшу відносну кількість СЯН (77,3 $\pm$ 10,0 та 69,6 $\pm$ 12,9 %,  $p=0,0003$ ), а також вищі

рівні креатиніну ( $123,6 \pm 57,8$  і  $107,4 \pm 74,6$  мкмоль/л,  $p=0,01$ ). Вірогідно, що більша відносна кількість СЯН з лейкоцитозом можуть бути пов'язаними з більш важким перебігом ТЕЛА, а також з роллю лейкоцитів і зокрема нейтрофілів у процесах запалення та тромбоутворення. Більш високі рівні креатиніну у пацієнтів з групи 1 ймовірно могли бути обумовленими як і більш важкими гемодинамічними змінами на тлі ТЕЛА і ФП, так і супутніми патологічними станами, що посилювали тяжкість загального стану.

В подальшому проведено порівняльну характеристику та аналіз параметрів МКТ-ангіографії ЛА та Ехо-КГ у пацієнтів з двох груп, що продемонстровано у **табл. 3.3**. Пацієнти з ФП мали важчі ураження ЛС ( $p=0,002$ ), ПЛА ( $p=0,0007$ ), ЛЛА ( $p=0,00008$ ) у вигляді більших діаметрів вказаних судин. За результатами проведеного ехокардіографічного дослідження у хворих з групи 1 традиційно частіше реєстрували збільшення розмірів не тільки ЛП ( $46,3 \pm 7,6$  мм проти  $40,0 \pm 5,1$  мм,  $p=0,0001$ ), що було очікуваним, але і ПП ( $46,4 \pm 7,6$  мм проти  $41,3 \pm 7,0$  мм,  $p=0,0002$ ) при відсутності достовірно значущого збільшення розмірів ПШ. Це в свою чергу ймовірно свідчить або про більш тривале гемодинамічне навантаження у ПП (за відсутності такого ж у ПШ), або про патофізіологічні зміни міокарда передсердь, притаманні як при ФП, що потенційно може збільшити ризик формування тромботичних мас саме у ПП чи ВПП. Також були виявлені достовірно зміни і за КСР ЛШ ( $p=0,026$ ), КДР ЛШ ( $p=0,00003$ ), ЗС ЛШ ( $p=0,004$ ), МШП ( $p=0,003$ ), ФВ ЛШ ( $p=0,0000001$ ), що вірогідно може вказувати на більш виражені структурні зміни міокарда у хворих на ФП. Р сер у ЛА мав тенденцію бути дещо вищим у пацієнтів з групи 1 ( $p=0,088$ ), що також може свідчити про більш важке гемодинамічне ураження ПВС при ТЕЛА на тлі супутньої ФП з урахуванням результатів МКТ-ангіографії ЛА. Інформація щодо наявності/виявлення тромботичних мас у правих відділах серця, а також співвідношення шлуночків за даними МКТ-ангіографії ЛА, відсутня.

**Таблиця 3.3. Порівняльна оцінка показників МКТ-ангіографії ЛА та Ехо-КГ у пацієнтів з ТЕЛА залежно від наявності ФП.**

Показник	Група 1 - 45 (ТЕЛА+ФП)	Група 2 - 198 (ТЕЛА без ФП)	p-value
ЛС, мм	33,1±5,6	29,6±4,6	0,002
ЛЛА, мм	26,9±3,7	23,9±3,2	0,00008
ПЛА, мм	27,7±3,6	24,9±4,3	0,0007
ЛП, мм	46,3±7,6	40,0±5,1	0,00001
ПП, мм	46,4±7,6	41,3±7,0	0,0002
ПШ, мм	29,6±7,3	28,5±6,9	0,56
КДР ЛШ, мм	50,3±7,6	48,2±7,9	0,026
КСР ЛШ, мм	37,5±7,7	32,8±6,2	0,00003
ЗС ЛШ, мм	11,3±2,0	10,1±1,8	0,004
МШП, мм	11,3±2,0	10,2±1,7	0,003
D аорти, мм	36,0±4,5	35,6±3,8	0,9
P сер ЛА, мм рт. ст.	45,8±17,7	40,6±17,4	0,08
ФВ ЛШ, %	51,0±10,0	60,0±8,0	0,0000001

Примітка: ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; ЛЛА – ліва легенева артерія, ЛП – ліве передсердя; ЛС – легеневий стовбур, ПЛА – права легенева артерія, ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перегородка; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; P сер ЛА - середній тиск у легеневій артерії.

Зважаючи на те, що у групі 1 були пацієнти з ФП незалежно від часу виникнення, хворі подалі були розподілені на дві підгрупи: 1А – 22 (48,8 %) пацієнти з ТЕЛА та вперше зареєстрованою ФП (*de novo*); 1Б – 23 (51,2 %) пацієнти, в яких ФП вже була до епізоду гострої ТЕЛА. Порівняльна клініко-

анамнестична характеристика пацієнтів що з групи 1А та 1Б наведена у **табл. 3.4.** Загалом варто відразу зазначити, що з урахуванням малої кількості пацієнтів у цих групах, важко зробити певні висновки. Тим не менш серед пацієнтів з групи 1А у більшості виявили тромбоз вен нижніх кінцівок, а у групі 1Б – тільки у 7 з 23, вказуючи на те, що у 16 з 23 хворих з вже існуючою ФП не було виявлено джерело тромбоемболії. Водночас серед пацієнтів 1Б групи кожний шостий мав перенесений ішемічний інсульт. Не було інформації щодо перенесених ішемічних інсультів серед хворих з вперше виявленою ФП. Цікаво, що тільки 6 з 23 пацієнтів з вже існуючою ФП приймали раніше ОАКТ (5 – варфарин, 1 – ривароксабан), 17 з 23, зі слів пацієнтів, не було взагалі рекомендовано прийом антикоагулянтів. Серед пацієнтів, хто приймав варфарин, не було таких, що мали цільові значення МНВ. Зі слів пацієнтів, ніхто не приймав антикоагулянти регулярно. Варто також зазначити, що в середньому тривалість ФП серед пацієнтів групи 1Б була не менше ніж 5 років.

**Таблиця 3.4. Порівняльна клініко-анамнестична характеристика\* пацієнтів з ТЕЛА та ФП залежно від часу виникнення з урахуванням профілю ризику**

	Група 1А - 22 ТЕЛА + ФП вперше виникла	Група 1Б - 23 ТЕЛА + вже існуюча ФП	p-value
Вік, роки	64,7±12,2	69,7±8,8	0,117
Стать	11 – чоловіки 11 – жінки	11 – чоловіки 12 – жінки	0,56
Фактори значного ризику (ВШ>10), n			

Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	0	4	0,06
ІМ давністю за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	2	1	0,5
ВТЕ в анамнезі	3	4	0,526
Фактори помірного ризику (ВШ 2 – 9), n			
Автоімунні захворювання	2	1	0,500
Хіміотерапія в анамнезі (за останні 6 місяців до гострої ТЕЛА)	0	1	0,511
Застійна СН	3	3	0,646
Гормонозамісна терапія	1	1	0,744
Інфекції	2	0	0,233
Запальні захворювання кишківника	0	1	0,511
Онкологічне захворювання	2	5	0,226
Паралітичний інсульт	0	4	0,05
Тромбоз вен нижніх кінцівок	14	7	0,026
Тромбофілія	1	0	0,489
Фактори низького ризику (ВШ<2), n			
Ліжковий режим > 3 діб	4	1	0,159
ЦД	5	7	0,403
АГ	14	18	0,226

Похилий вік	12	17	0,148
Лапароскопічні операції	1	3	0,321
Ожиріння	5	8	0,288
Вагітність	0	1	0,511
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	8	5	0,226
Ризик при ТЕЛА, n			
Низький	11 (50)	17 (73,9)	0,0009
Високий	11 (50)	6 (26)	
Індекс PESI, балів	114,1±35,3	121,3±50,2	0,96
ЧСС	102,1± 23,1	102,6±23,2	0,96
АТ	112,3± 25,6	125,4±39,7	0,4
SpO2	85,0±13,5	86,6±10,2	0,76

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ІМ – інфаркт міокарда, САТ – систолічний артеріальний тиск, СН - серцева недостатність, ФП – фібриляція передсердь, ЦВК – центральний венозний катетер, ЦД – цукровий діабет; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index.

\* Відсутність певних факторів у таблиці свідчить про те, що ці фактори не зустрічались у цих групах.

\*\* Понад 65 років.

\*\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Серед гемодинамічно нестабільних хворих з групи 1 (17 осіб) більшу частину склали саме пацієнти з вперше зафіксованою ФП (11 осіб), а це кожний другий госпіталізований пацієнт з цієї групи; в той час як у групі 1Б – тільки 6 з 17 пацієнтів були високого ризику, що потенційно може вказувати на більш важкий гемодинамічно перебіг вперше виниклої ФП у хворих на ТЕЛА. Індекс

PESI статистично достовірно не відрізнявся: гемодинамічно стабільні пацієнти з обох підгруп мали високі бали.

За даними лабораторних досліджень, хворі на ТЕЛА та вперше зафіксованою ФП мали дещо вищі рівні СЯН ( $81,3 \pm 7,8$  проти  $73,3 \pm 10,6$ ,  $p=0,02$ ). Не було виявлено статистично достовірної різниці між групами 1А та 1Б за даними МКТ-ангіографії ЛА, що можливо пов'язано з малою кількістю пацієнтів у групах. За даними Ехо-КГ статистично достовірна різниця фіксувалась за параметрами, такими як розміри ЛП ( $43,1 \pm 6,7$  мм проти  $49,4 \pm 7,2$  мм,  $p=0,02$ ); КДР ЛШ ( $p=0,02$ ), КСР ЛШ ( $p=0,02$ ), Р сер ЛА ( $56,7 \pm 16,5$  мм рт.ст. проти  $34,9 \pm 11,0$  мм рт.ст.,  $p=0,0004$ ), що, може вказувати знову ж таки на більш важкий гемодинамічно перебіг ТЕЛА з супутньою ФП у таких пацієнтів. Більші розміри ЛП серед пацієнтів з вже існуючою ФП до епізоду гострої ТЕЛА можна пояснити і як наслідок ремоделювання передсердя на тлі персистенції самої аритмії, так і можливого незадовільного контролю супутніх захворювань, що могли призвести до появи чи персистування самої ФП. Розміри ПП є однаково збільшеними незалежно від часу виникнення ФП. Порівняльна оцінка ехокардіографічних показників наведена у **табл. 3.5**.

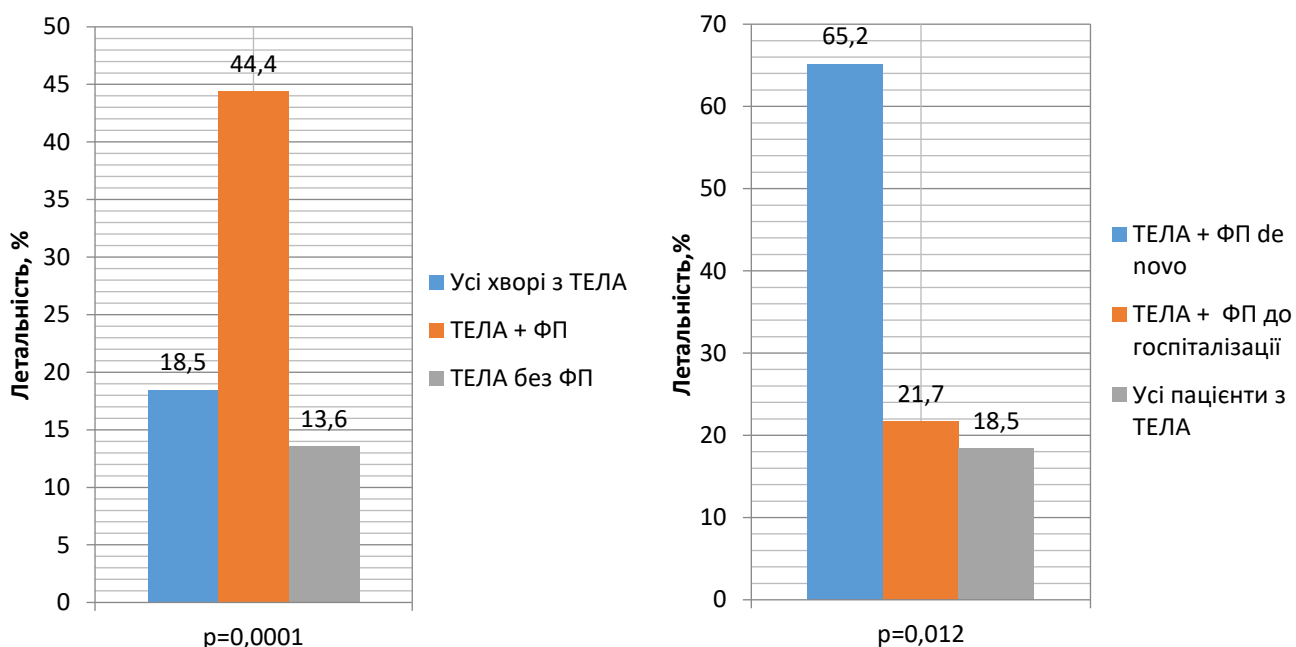
**Таблиця 3.5. Порівняльна оцінка показників Ехо-КГ у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП залежно від часу виникнення.**

Показник	Група 1А - 22 ТЕЛА + ФП вперше виникла	Група 1Б - 23 ТЕЛА + вже існуюча ФП	p-value
ЛП, мм	$43,1 \pm 6,7$	$49,4 \pm 7,2$	0,024
ПП, мм	$46,1 \pm 9,3$	$46,35 \pm 6,10$	0,909
ПШ, мм	$32,2 \pm 9,3$	$27,75 \pm 3,70$	0,294
КДР ЛШ, мм	$46,7 \pm 7,9$	$53,5 \pm 6,0$	0,016

КСР ЛШ, мм	34,2±7,2	32,8±6,2	0,016
ЗС ЛШ, мм	11,2±2,1	40,5±7,1	0,690
МШП, мм	11,1±2,1	11,4±2,0	0,625
Д аорти, мм	35,0±2,8	36,9±5,6	0,317
Р сер ЛА, мм рт. ст.	56,7±16,5	34,9±11,0	0,0004
ФВ ЛШ, %	52,0±10,5	51,0±9,4	0,74

Примітка: ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перегородка; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Р сер ЛА - середній тиск у легеневій артерії.

Як раніше було вказано, летальність серед пацієнтів з ФП незалежно від часу виникнення та без супутньої ФП статистично достовірно відрізнялась – відповідно 44,4% і 13,6 %. Аналізуючи пацієнтів з ФП, летальність серед пацієнтів з вперше зареєстрованою ФП склала 65,2% (15 з 22) і була достовірно вище, а серед пацієнтів з вже існуючою ФП до епізоду гострої ТЕЛА – 21,7% (5 з 23), що продемонстровано на **рис. 3.1**.



**Рисунок 3.1. Порівняння летальності в пацієнтів з ТЕЛА від наявності ФП, а також залежно від часу її виникнення.**

Для виявлення незалежних факторів, що впливали на летальність у пацієнтів з гострою ТЕЛА, нами було проведено уніваріантний та мультіваріантний логістичні аналізи, результати яких наведені у **табл. 3.6**. За результатами розрахунків було виявлено зв'язки між летальністю та наявністю ФП незалежно від часу її виникнення ( $p=0,01$ ); класом за індексом PESI ( $p=0,04$ ), загальною кількістю балів ( $p=0,01$ ) за цим індексом серед пацієнтів невисокого ризику;  $SpO_2$  ( $p=0,002$ ), віком ( $p=0,007$ ), ожирінням ( $p=0,001$ ). Була виявлена тенденція щодо зв'язку між летальністю та ЦД 2-го типу.

**Таблиця 3.6. Уніваріантний та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на летальність у пацієнтів з ТЕЛА.**

Показник	Залежна складова: летальність			
	$\beta$ -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p-value
Уніваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=70,36$ ; $p<0,0001$ )				
ФП	1,363	3,910	1,35–11,36	0,01
Клас за індексом PESI***	0,818	0,441	0,19–1,02	0,05
SpO <sub>2</sub>	0,102	0,903	0,84–0,98	0,009
АГ	0,290	0,748	0,23–2,49	0,6
Загальний бал за індексом PESI***	0,038	1,039	1,01–1,07	0,01
Вік	0,030	1,031	0,97–1,09	0,3
Ожиріння*	1,738	0,176	0,06–0,54	0,002
Похилий вік**	0,703	0,495	0,12–1,99	0,3
Онкологічне захворювання	0,838	2,312	0,54–9,88	0,2
ЦД	0,971	2,640	0,87–7,98	0,08
Мультиваріантний логістичний аналіз ( $\chi^2=67,46$ ; $p=0,0001$ )				
ФП	1,354	3,877	1,38–10,88	0,01
Клас за індексом PESI***	0,823	0,439	0,20–0,98	0,04
SpO <sub>2</sub>	0,117	0,889	0,83–0,96	0,002

Загальний бал за індексом PESI***	0,035	1,036	1,01–1,07	0,01
Вік	0,055	1,057	1,01–1,10	0,007
Ожиріння*	1,761	0,172	0,06–0,51	0,001
ЦД	0,975	2,651	0,92–7,61	0,07

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, SpO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем.

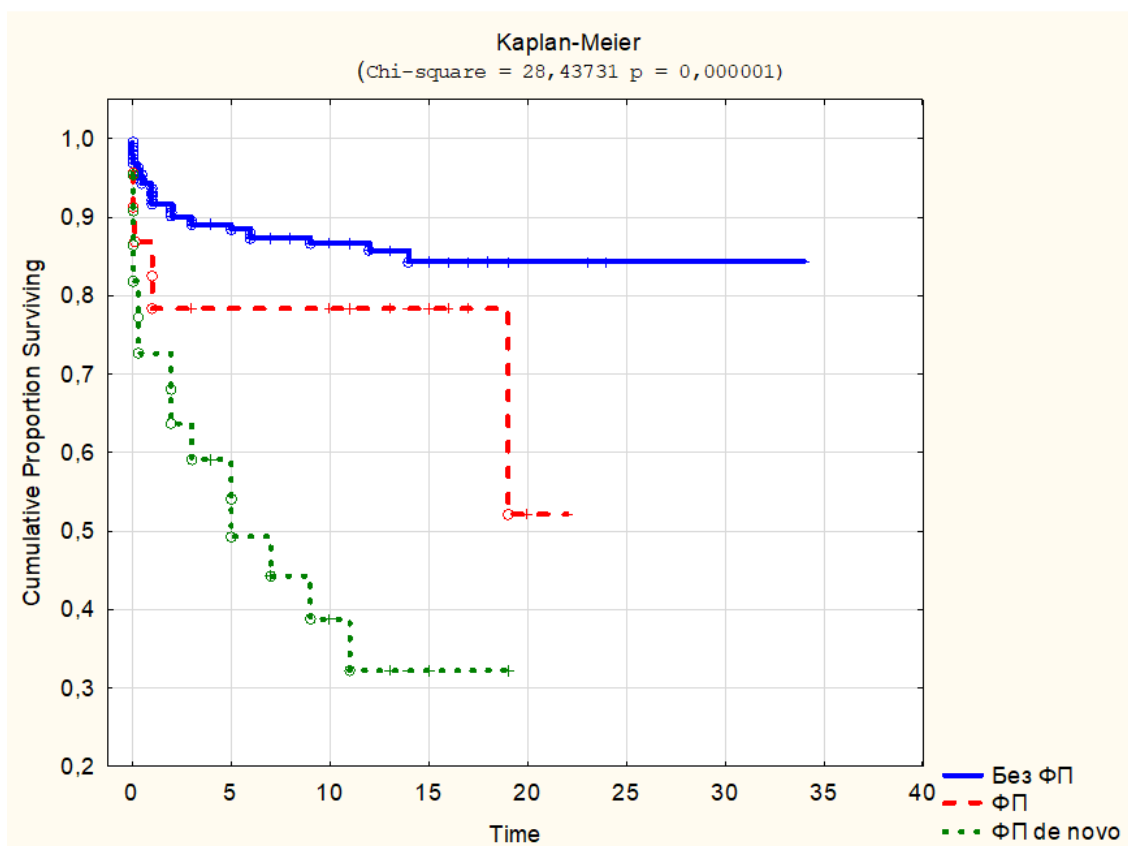
\* Більше 65 років

\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

\*\*\* Серед пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику.

Госпітальну виживаність хворих з ТЕЛА та залежно від наявності ФП, як вперше зафіксованої, так і тієї, що передувала епізоду гострої ТЕЛА, наочно представлена сформована нами модель Каплана – Мейєра (p=0,000001) на **рис.3.2.**

**Рисунок. 3.2. Показники кумулятивного госпітального виживання пацієнтів з ТЕЛА залежно від наявності ФП з урахуванням часу її виникнення.**



Отже, з огляду на наведені результати та розрахунки [198] можна припустити, що наявність супутньої ФП, особливо вперше зафіксованої, асоційована з гіршим прогнозом у пацієнтів з гострою ТЕЛА.

З урахування вищенаведеного маємо такі висновки третього розділу:

1. Серед хворих з гострою ТЕЛА ФП трапляється у 18,5 %; у близько половини хворих це порушення ритму було вперше діагностованим. Хворі з ФП у середньому старші на 8,6 років та статистично значуще рідше мали тромбоз вен нижніх кінцівок.

2. Результати порівняльного аналізу показників ехокардіографічного обстеження свідчать, що у хворих з ФП статистично значуще більші розміри обох передсердь, а також нижча ФВ ЛШ.

3. ФП, як і вік, сатурація крові киснем, наявність ожиріння, кількість балів за індексом PESI, є незалежним чинником, який пов'язаний з госпітальною летальністю за даними багатофакторного регресійного аналізу.

4. За результатами моделі Каплана – Мейєра найбільш виразний негативний вплив на госпітальну летальність має вперше зафіксована ФП.

Матеріали, результати та висновки третього розділу наведені у:

1. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. *Ukrainian Journal of Cardiology* 30(1-2):7-19. February 2023. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>.

2. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь у хворих з ТЕЛА. XXIII Національний конгрес кардіологів України, 21.09.2022, м.Київ. Усна доповідь.

3. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Тромбоемболія легеневої артерії та інсульт: небезпечний дует. XXIV Національний конгрес кардіологів України, 22.09.2023, м.Київ. Усна доповідь.

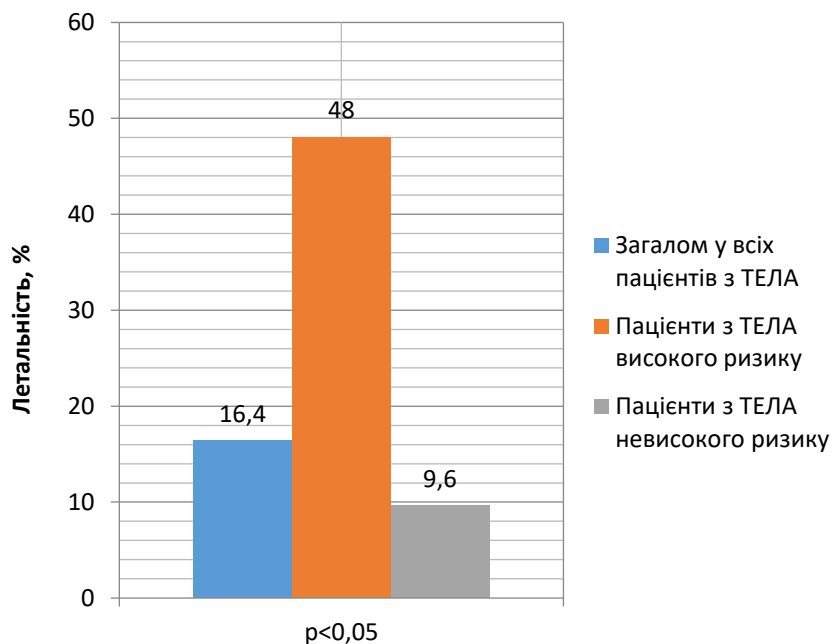
## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ФАКТОРІВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРЕБІГУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕМОДИНАМІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

З метою перевірки отриманих даних у розділі 3, а також відповіді на запитання дисертаційної роботи, для подальшого аналізу було прийнято рішення збільшити загальну вибірку – таким чином було зібрано сумарно 635 МКСХ, що були послідовно госпіталізовані до КНП «МКЛ №8» ХМР з верифікованим діагнозом «ТЕЛА» за 6 років: з 01.01.2017 до 31.12.2022.

Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів цих пацієнтів була наведена нами раніше у **табл. 2.6**. Варто зазначити, що, як і серед пацієнтів у **розділі 3**, розподіл за віком, статтю та ризиком був співставним: так дещо переважали чоловіки (58,1%), середній вік склав  $61,1 \pm 14,2$  роки. Розповсюдженість факторів ризику розвитку ВТЕ була також схожою на групу з **розділу 3**, проте є певні відмінності: дещо більше було хворих з хронічною СН (23,4% проти 5,8%), тромбоз вен нижніх кінцівок виявлено у меншій кількості пацієнтів (24,8% проти 46,9%). Не було виявлено принципової різниці щодо розповсюдженості ФП – 16,1% проти 18,5%. Загальна госпітальна летальність склала 16,4 % (переважно протягом перших двох годин перебування у стаціонарі), при тому що серед пацієнтів з ТЕЛА високого ризику – 48,1 %, невисокого – 9,6 % (**рис. 4.1**).

**Рисунок. 4.1. Порівняння летальності в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від ризику.**



Примітка: ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

Всі пацієнти були розподілені на 2 групи: I – високого ризику або гемодинамічно нестабільні (113 – 17,8%), II – невисокого ризику або гемодинамічно стабільні (522 – 82,2%). Було проведено порівняння клініко-анамнестичних характеристик пацієнтів залежно від профілю ризику, що продемонстровано у **табл. 4.1**. При порівнянні I та II груп виявлено, що у I групі частка жінок була вищою, ніж у II групі (59,3% проти 38,1%). Середній вік та кількість осіб похилого віку також були достовірно більшими у групі високого ризику. Звертає на себе увагу, що у I групі порівняно з II групою статистично рідше зустрічались такі фактори розвитку ВТЕ, як ВТЕ в анамнезі (15,9% проти 24,5%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (17,6% проти 27,4%) (при тому що достовірних відмінностей щодо частоти виявлення ТГВ нижніх кінцівок не було) та онкологічні захворювання (9,7% проти 19,1%), Натомість у групі

високого ризику поширеність АГ (77,8% проти 65,7%), ожиріння (35,4% проти 23,1%) та ФП (23,8% проти 14,4%) були вищою, ніж серед пацієнтів невисокого ризику.

**Таблиця 4.1. Клінічна характеристика пацієнтів з гострою ТЕЛА залежно від ризику**

<b>Показник</b>	<b>I група – 113 Пацієнти з ТЕЛА високого ризику</b>	<b>II група – 522 Пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику</b>	<b>P-value</b>
Середній вік, роки	64,9±14,1	60,2±14	0,001
Похилий вік, n - % *	71 - 62,8%	261 - 50,2%	0,01
Жіноча стать, n - %	67 - 59,3%	199 - 38,1%	0,01
Чоловіча стать, n - %	46 - 40,7%	323 - 61,9%	
ФП, n - %	27 - 23,8%	75 - 14,4%	0,05
<b>Фактори значного ризику, n - % (ВШ&gt;10)</b>			
Переломи нижніх кінцівок	4 - 3,5%	22 - 4,2%	0,947
Протезування колінного чи стегнового суглобів	3 - 2,7%	7 - 1,3%	0,548
Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	2 - 1,7%	12 - 2,2%	0,729
ІМ за останні 3 місяці до гострої	1 - 0,9%	14 - 2,7%	0,424

ТЕЛА			
ВТЕ в анамнезі	18 - 15,9%	128 - 24,5%	0,049
<b>Фактори помірнього ризику, n - % (ВШ 2 – 9 )</b>			
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0	8 - 1,5%	0,39
Хіміотерапія в анамнезі (за останні 6 місяців до гострої ТЕЛА)	4 - 3,6%	24 - 4,5%	0,807
Гормонозамісна терапія	1 - 0,9%	17- 3,2%	0,287
Застійна СН	28 - 24,7%	120 - 22,9%	0,683
Запальні захворювання кишківника	4 - 3,6%	19 - 3,6%	0,959
Онкологічне захворювання	11 - 9,7%	100 - 19,1%	0,017
Тромбоз поверхневих вен	28 - 24,7%	121 - 23,1%	0,716
Тромбофілія	1 - 0,9%	15 - 2,8%	0,372
<b>Фактори низького ризику, n - % (ВШ &lt;2)</b>			
Ліжковий режим > 3 діб	5 - 4,4%	37 – 7%	0,41

Довготривала імобілізація в положенні сидячи	1 - 0,9%	5 - 1%	0,643
Варикозне розширення вен	20 - 17,6%	143 - 27,4%	0,032
ЦД	22 - 19,4%	77 - 14,7%	0,21
АГ	88 - 77,8%	343 - 65,7%	0,012
Ожиріння **	40 - 35,4%	121 - 23,1%	0,007

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, ІМ – інфаркт міокарда, СН - серцева недостатність, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет.

\* – вік понад 65 років,

\*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Для більш детального аналізу наступними кроком ми окремо дослідили пацієнтів високого і невисокого ризиків.

#### **4.1. Аналіз факторів несприятливого госпітального перебігу у пацієнтів з гострою ТЕЛА високого ризику.**

Пацієнти високого ризику в свою чергу були розподілені на 2 підгрупи: ІА – ті, що виписані з покращенням загального стану зі стаціонару (63 – 55,8%), ІВ – ті, що померли під час госпіталізації (50 – 44,2%). Результати порівняльної оцінки двох цих підгруп наведено у **табл. 4.2**. Серед померлих пацієнтів було більше жінок (74% проти 49,2%,  $p=0,006$ ), хворих на ожиріння (52% проти 22,2%,  $p=0,0005$ ), з тромбозом вен нижніх кінцівок (50% проти 27%,  $p=0,007$ ); також пацієнти з ІВ підгрупи мали більш низькі значення  $SpO_2$  ( $77,1\pm 12\%$  проти  $86,4\pm 6,7\%$ ,  $p=0,00004$ ) та САТ ( $67,9\pm 20,4$  мм рт.ст. проти  $85,8\pm 12,4$  мм рт.ст.,

$p=0,00001$ ), що вірогідно може вказувати на ще більш важкий перебіг гострої ТЕЛА у пацієнтів високого ризику. За даними МКТ-ангіографії ЛА серед пацієнтів, що вижили і були виписані з покращенням стану, достовірно частіше фіксували двобічне сегментарне ураження ЛА (20,6% проти 2%,  $p=0,025$ ). Є необхідним також акцентувати увагу на тому, що саме у померлих за даними МКТ-ангіографії ЛА та/або аутопсії найчастішим рівнем оклюзії були ЛС на рівні біфуркації та двобічні дольові гілки ЛА – їхня сумарна частка сягає 98%. За даними Ехо-КГ середні значення ФВ ЛШ у хворих з ІВ підгрупи були достовірно нижчими, ніж у ІА ( $49,9\pm 9,2\%$  проти  $56,4\pm 9,3\%$ ,  $p=0,008$ ). Водночас не було виявлено достовірно значущої різниці щодо поширеності ФП (24% проти 23,8%,  $p=0,885$ ), а також таких факторів ризику ВТЕ як АГ, ЦД, наявність онкологічних захворювань ( $p>0,05$ ).

**Таблиця 4.2. Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів високого ризику в залежності від прогнозу**

<b>Показник</b>	<b>Загалом</b>	<b>ІА підгрупа – 63 Пацієнти з ТЕЛА високого ризику, що вижили</b>	<b>ІВ підгрупа – 50 Померлі пацієнти з ТЕЛА високого ризикy</b>	<b>P-value</b>
Вік, роки	65,1±14,1	64,9±14,1	65,4±14,3	0,768
Похилий вік, n - %	71 - 62,8%	40 - 63,5%	31 - 62,0%	0,871
Чоловіча стать, n - %	44 - 38,9%	32 - 50,8%	13 - 26,0%	0,007
Жіноча стать, n - %	67 - 59,3%	31 - 49,2%	37 - 74,0%	
ФП, n - %	27 - 24,3%	15 - 23,8%	12 - 24%	0,885
<b>Дані пацієнта при надходженні до стаціонару</b>				

ЧСС, уд/хв	105,9±20,8	103,6±20,3	109±21,2	0,142
САТ, мм рт.ст.	78,1±18,5	85,8±12,4	67,9±20,4	0,00001
t тіла, °С	36,4±0,5	36,4±0,6	36,4±0,4	0,276
SpO <sub>2</sub> , %	82,3±10,4	86,4±6,7	77,1±12	0,00004
<b>Клінічна характеристика та фактори ризику ВТЕ</b>				
ВТЕ в анамнезі, n - %	18 - 15,9%	13 - 20,6%	5 - 10,0%	0,202
Варикозне розширення вен, n - %	28 - 25,2%	13 - 20,6%	15 - 30%	0,202
Ожиріння, n - % **	40 - 36%	14 - 22,2%	26 - 52%	0,0005
Тромбоз вен нижніх кінцівок, n - %	42 - 37,8%	17 - 27,0%	25 - 50%	0,007
Застійна СН, n - %	28 - 25,2%	16 - 25,4%	12 - 24%	0,962
ЦД, n - %	22 - 19,8%	12 - 19,0%	10 - 20%	0,815
АГ, n - %	88 - 79,3%	47 - 74,6%	41 - 82%	0,248
Онкологічне захворювання, n - %	11 - 9,9%	6 - 9,5%	5 - 10%	0,56
Інфекції, n - %	15 - 13,5%	8 - 12,7%	7 - 14%	0,994
<b>Рівень оклюзії за даними МКТ-ангіографії ЛА та/або аутопсії***</b>				
Біфуркація, n - %	34 - 30%	14 - 22,2%	20 - 40%	0,212
Двобічні дольові гілки, n - %	63 - 55,8%	34 - 54%	29 - 58%	0,605
Двобічні сегментарні гілки, n - %	14 - 12,4%	13 - 20,6%	1 - 2%	0,025

Дрібні гілки, n - %	2 - 1,8%	2 - 3,2%	0	0,32
<b>Результати за даними Ехо-КГ</b>				
ЛЛА, мм	25,5±2,7	25,4±2,8	25,7±2,4	0,426
ПЛА, мм	26±3,9	25,9±3,9	26,5±4,1	0,8
ЛС, мм	31,8±3,9	31,6±4	32,5±3,2	0,515
ЛП, мм	39,6±5,8	39,6±6,1	39,8±3,6	0,948
ПП, мм	45,9±6,9	45,6±6,2	47,9±10,3	0,225
ПШ, мм	36,2±10,3	35,6±9,9	41,4±12,2	0,216
КДР ЛШ, мм	45,6±9,6	45,7±10,1	44,7±5,8	0,864
КСР ЛШ, мм	32,2±6,6	32±6,8	33,4±5,5	0,449
МШП, мм	10,6±1,8	10,4±1,6	11,5±2,3	0,157
Ударний об'єм, мл	52,9±18,7	54,1±19,1	46,5±15,9	0,476
D аорти, мм	34±4,6	34,3±4,3	31,7±5,7	0,38
P сер ЛА, мм рт.ст.	51,7±16,9	50,8±16,9	58,0±16,9	0,163
ФВ ЛШ, %	55,5±9,5	56,4±9,3	49,9±9,2	0,008

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, КСР ЛШ – кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка, ЛЛА – ліва легенева артерія, ЛП – ліве передсердя, ЛС – легеневий стовбур, МШП – міжшлуночкова перетинка, ПЛА – права легенева артерія, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, САТ – систолічний артеріальний тиск, СН – серцева недостатність, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, ЧСС – частота серцевих скорочень, D аорти – діаметр аорти, P сер у ЛА – середній тиск у легеневій артерії; SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем.

Примітки:

\* – вік понад 65 років,

\*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

\*\*\*у померлих пацієнтів.

Для виявлення незалежних чинників, пов'язаних з госпітальною летальністю у пацієнтів з ТЕЛА високого ризику, було виконано уні- та мультиваріативний логістичний регресійний аналізи, що продемонстровано у **табл.4.3**. За результатами як уніваріантного, так і мультиваріантного лінійного регресійного аналізу не було доведено вплив ФП незалежно від часу виникнення на госпітальну смертність у пацієнтів з гострою ТЕЛА високого ризику.

**Таблиця 4.3. Уніваріантний та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на летальність у пацієнтів з ТЕЛА високого ризику.**

Показники	Залежна складова: летальність			
	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p-value
Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=77,35$ ; $P < 0,0001$ ) AUC=0.922 (0.856-0.964)				
SpO <sub>2</sub>	-0,118	0,889	0,82- 0,97	0,007
АГ	3,483	32,558	2,37-446,41	0,009
Локалізація тромбу у біфуркації ЛА	2,292	9,894	1,36-71,84	0,024
Вік	-0,049	0,952	0,89-1,007	0,087
ВТЕ в анамнезі	-0,663	0,515	0,07- 3,57	0,502
Двобічна дольова локалізація тромбів у	0,459	1,583	0,35- 7,16	0,551

ЛА				
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup>	0,286	1,331	1,04- 1,71	0,024
Встановлене онкологічне захворювання	1,911	6,759	0,72 63,52	0,095
Р сер ЛА, мм рт. ст.	0,013	1,014	0,97-1,06	0,519
САТ, мм рт. ст.	-0,127	0,881	0,82- 0,95	0,001
Жіноча стать	2,363	10,624	2,03-55,53	0,005
ФВ ЛШ, %	-0,097	0,908	0,83-0,99	0,044
ФП	0,751	2,119	0,44- 10,23	0,349
ЦД	-0,858	0,424	0,08-2,19	0,306
ЧСС, уд/хв	0,0004	1	0,97-1,03	0,979
Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=63,11$ ; $P<0,0001$ ) AUC=0.888(0.815-0.940)				
SpO <sub>2</sub> , %	-0,114	0,893	0,83-0,96	0,0014
Локалізація тромбу у біфуркації ЛА	1,58	4,857	1,35-17,48	0,015
САТ, мм рт. ст.	-0,091	0,913	0,87-16,77	0,0008
Жіноча стать	1,663	5,273	1,66-16,76	0,0048
ФВ ЛШ, %	-0,078	0,924	0,87-0,98	0,011

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ - венозний тромбоемболізм, ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛА - легеневі артерії, ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, ЧСС - частота серцевих скорочень, SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем.

#### **4.2. Аналіз факторів несприятливого госпітального перебігу у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику.**

Переважає більшість пацієнтів, що проходила стаціонарне лікування з приводу гострої ТЕЛА у КНП «МКЛ №8» ХМР за визначений період, була невисокого ризику (82,2%). Проаналізувавши цю категорію пацієнтів, було виявлено, що половина хворих були похилого віку (50,4 %), а середній вік склав  $60,4 \pm 14,1$  роки. Більша частина пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику мали АГ (65,8 %). Тромбоз вен нижніх кінцівок виявлено менше ніж у половини хворих (40,2 %). Встановлено, що практично у кожного четвертого: були вже випадки ВТЕ в минулому (23,8 %); ожиріння (22,8 %); була хронічна СН, яка існувала до епізоду гострої ТЕЛА (22,1 %). Практично у кожного п'ятого хворого було онкологічне захворювання (19,6 %), а у кожного шостого – ЦД (15,1 %). ФП була зафіксовано у кожного сьомого пацієнта – 14,2 %. Варто зауважити, що госпітальна летальність була меншою у порівнянні з пацієнтами високого ризику і склала 9,6%, що продемонстровано нами раніше на **рис. 4.1**.

Серед 522 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ТЕЛА 126 (24,1%) були високого проміжного ризику; 180 (34,5%) низького проміжного ризику з переважанням ПШ або збільшенням рівня серцевого тропоніну – і 216 (41,4%) низького ризику.

Гемодинамічно стабільні пацієнти з ТЕЛА в свою чергу були розподілені на дві підгрупи: ПА – ті, що були виписані з покращанням загального стану зі стаціонару (471 - 90,3 %), ПВ – ті, що померли під час госпіталізації (51 - 9,7 %). Загальну характеристику пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, а також порівняльну клініко-анамнестичну характеристику між цими підгрупами ПА та ПВ наведено у **табл. 4.4**.

**Таблиця 4.4. Порівняльна характеристика обстежених пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику з урахуванням госпітального прогнозу**

<b>Показник</b>	<b>Загалом</b>	<b>ПА група* (n=471)</b>	<b>ПВ група* (n=51)</b>	<b>p-value</b>
Вік	60,4±14,1	59,8±14,2	65,7±12,1	0,01
ФП, n - %	75 - 14,2%	58 - 12,1%	17 - 33,3%	0,0001
<b>Фактори значного ризику (ВШ&gt;10), n - %</b>				
Переломи нижніх кінцівок	22 - 4,2%	21 - 4,4%	1 - 1,9%	0,65
Протезування колінного або кульшового суглобів	7 - 1,3%	7 - 1,5%	0	0,82
Політравми	2 - 0,4%	2 - 0,4%	0	0,46
Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	13 - 2,5%	9 - 1,9%	4 - 7,8%	0,03
ІМ за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	14 - 2,6%	11 - 2,3%	3 - 5,9%	0,29
ВТЕ в анамнезі	126 - 23,8%	118 - 24,6%	8- 15,7%	0,16
<b>Фактори помірною ризику (ВШ 2 – 9), n - %</b>				

Артроскопічні операції на колінному суглобі	8 - 1,5%	7 - 1,5%	1 - 1,9%	0,75
Автоімунні захворювання	26- 4,9%	21 - 4,4%	5 - 9,8%	0,09
Хіміотерапія в анамнезі (за останні 6 місяців до гострої ТЕЛА)	26 - 4,9%	26 - 5,4%	0	0,17
Застійна СН	117 - 22,1%	105 - 21,9%	12 - 23,5%	0,93
Гормонозамісна терапія	17 - 3,2%	17 - 3,5%	0	0,34
Інфекції	61 - 11,5%	51 - 10,6%	10 - 19,6%	0,06
Запальні захворювання кишківника	18 - 3,4%	18 - 3,8%	0	0,31
Онкологічне захворювання	104 - 19,6%	99 - 20,7%	5 - 9,8%	0,06
Прийом контрацептивів	5 - 0,9%	5 - 1,0%	0	0,98
Паралітичний інсульт	14 - 2,6%	11 - 2,3%	3- 5,9%	0,13
Тромбоз вен нижніх кінцівок	213 - 40,2%	193 - 40,3%	20 - 39,2%	0,88

Тромбофілія	15 - 2,8%	14 - 2,9%	1 - 1,9%	0,96
<b>Фактори низького ризику, n - % (ВШ&lt;2)</b>				
Ліжковий режим > 3 діб	38 - 7,2%	36 - 7,5%	2 - 3,9%	0,5
ЦД	80 - 15,1%	71 - 14,8%	9 - 17,6%	0,74
АГ	349 - 65,8%	305 - 63,7%	44 - 86,3%	0,002
Довготривала імобілізація в положенні сидячи	5 - 0,9%	5 - 1,0%	0	0,98
Похилий вік **	267 - 50,4%	235 - 49,1%	32 - 62,7%	0,06
Лапароскопічні операції	25 - 4,7%	25 - 5,2%	0	0,18
Ожиріння ***	121 - 22,8%	99 - 20,7%	22 - 43,1%	0,0005
Варикозне розширення вен	145 - 27,4%	133 - 27,8%	12 - 23,5%	0,52
<b>PESI</b>				
Клас I ( $\leq 65$ балів)	119 - 22,8%	117 - 24,8%	2 - 3,9%	0,001
Клас II (66–85 балів)	148 - 28,4%	135 - 29,0%	13 - 25,5%	0,59
Клас III (86–105 балів)	117 - 22,4%	101 - 21,5%	16 - 31,4%	0,11

Клас IV (106–125 балів)	76 - 14,5%	70 - 14,6%	6 - 11,8%	0,73
Клас V (> 125 балів)	62 - 11,9	48 - 10,1%	14 - 27,4%	0,0006
<b>sPESI</b>				
Низький (0)	206 - 39,5%	202 - 43,0%	4 - 7,8%	0,00001
Високий ( $\geq 1$ )	316 - 60,5%	269 - 57,0%	47 - 92,2%	
Середній бал за шкалою PESI		86,4 $\pm$ 28,5	112,9 $\pm$ 37,7	0,000001
ЧСС за 1 хв	91,8 $\pm$ 20,8	91,1 $\pm$ 20,7	98,5 $\pm$ 20,3	0,004
САТ, мм рт. ст.	131,1 $\pm$ 22,0	131,3 $\pm$ 21,0	129,2 $\pm$ 30,4	0,04
SpO <sub>2</sub> , %	90,2 $\pm$ 7,8	90,9 $\pm$ 6,5	85,8 $\pm$ 12,2	0,004

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ІМ – інфаркт міокарду; СН – серцева недостатність; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії, ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА, sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості. SpO<sub>2</sub> - сатурація крові киснем.

\* ПА – пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику, що були виписані з покращанням загального стану зі стаціонару, ПВ – пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику, що померли під час госпіталізації.

\*\* – вік понад 65 років,

\*\*\* – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

При порівнянні двох підгруп встановлено, що померлі пацієнти були старші за віком ( $65,7 \pm 12,1$  проти  $59,8 \pm 14,2$ ,  $p=0,01$ ). Також виявлено відмінності і за наступними факторами ризику: пацієнти II В групи частіше мали ожиріння (43,1% проти 20,7%,  $p=0,0005$ ) та більше випадків госпіталізацій з приводу декомпенсації хронічної СН та ФП за останні 3 місяці до епізоду гострої ТЕЛА (7,8% проти 1,9%,  $p=0,03$ ). У пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, що померли під час госпіталізації, частіше фіксували і саму ФП (33,3 % проти 12,1%,  $p=0,0001$ ). Не було виявлено достовірної різниці щодо частоти виявлення тромбозу вен нижніх кінцівок. Попри відмінності щодо частки пацієнтів з ожирінням у підгрупах, статистично значущої різниці щодо частоти ЦД не було, що в свою чергу вірогідно може вказувати на негативний вплив жирової тканини на гемостаз та запалення. Також, незважаючи на відмінності щодо випадків госпіталізацій з приводу декомпенсації хронічної СН або ФП за останні 3 місяці до епізоду гострої ТЕЛА, статистично достовірної різниці щодо наявності власне СН між підгрупами не було, що можливо вказує на несприятливий вплив ФП на прогноз у пацієнтів з ТЕЛА.

Були також виявлені відмінності і при стратифікації ризику 30-денної смертності за шкалою PESI: так серед померлих пацієнтів питома вага I класу (дуже низький ризик) була значно меншою (3,9% проти 24,8%,  $p=0,001$ ), а V класу (дуже високий ризик) – більшою (27,4% проти 10,1%,  $p=0,0006$ ). В цілому пацієнти II В групи мали більше балів за індексом PESI та sPESI ( $p<0,05$ ). На відміну від пацієнтів II А групи, пацієнти II В групи мали при надходженні більшу ЧСС ( $p=0,004$ ), а також нижчі значення  $SpO_2$  ( $p=0,004$ ).

При порівнянні лабораторних показників померлі хворі мали більш високі значення лейкоцитів ( $8,5 \pm 4,5$  – у II А групі і  $13,3 \pm 7,6$  у II В групі відповідно,  $p=0,000001$ ).

За результатами МКТ-ангіографії ЛА були виявлені також певні особливості: пацієнти з II В підгрупи мали більші розміри ЛС ( $p=0,002$ ), ЛЛА

( $p=0,0003$ ), ПЛА ( $p=0,005$ ). Інформація щодо наявності тромботичних мас у ПВС була відсутня. За даними Ехо-КГ були виявлені такі відмінності: пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику, що померли під час госпіталізації, мали більші розміри ПП ( $48,9\pm 6,8$  мм проти  $42,2\pm 6,9$  мм,  $p=0,00004$ ), ПШ ( $34,9\pm 10,2$  мм проти  $30,7\pm 7,8$  мм,  $p=0,03$ ) та більше значення Р сер у ЛА ( $59,5\pm 22,2$  проти  $40,7\pm 15,9$ ,  $p=0,0001$ ), що вірогідно свідчить про більш важке гемодинамічне перевантаження ПВС. У пацієнтів з ПВ підгрупи була більша товщина МШП та ЗСЛШ ( $p<0,05$ ), що вірогідно може бути пов'язаним з більшою поширеністю АГ у цій групі хворих. Порівняльна характеристика даних МКТ-ангіографії та Ехо-КГ пацієнтів з 2 підгрупи наведена у **табл.4.5**.

**Таблиця 4.5. Порівняльна оцінка томографічних і ехокардіографічних показників пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику з урахуванням госпітального прогнозу**

Показник	Загалом (n=522)	ПА група* (n=471)	ПВ група* (n=51)	P-value
ЛЛА*, мм	24,6±3,4	24,4±3,4	27,1±3,5	0,002
ПЛА*, мм	25,3±3,9	25,2±4,0	27,7±3,5	0,005
ЛС*, мм	30,5±4,7	30,4±4,6	34,2±4,0	0,0003
ЛП**, мм	40,3±6,5	40,2±6,5	43,6±7,4	0,05
ПП**, мм	42,5±7,0	42,2±6,9	48,9±6,8	0,00004
ПШ**, мм	30,9±7,9	30,7±7,8	34,9±10,2	0,03
КДР ЛШ**, мм	47,8±7,5	47,8±7,3	49,1±11,6	0,87
КСР ЛШ**, мм	33,1±7,1	33,0±6,7	35,6±12,8	0,96
ЗС ЛШ**, мм	10,6±4,4	10,6±4,4	11,1±1,9	0,03
МШП**, мм	10,6±1,8	10,6±1,7	11,8±2,8	0,02
УО**, мл	64,2±16,1	64,2±15,7	68,0±32,3	0,9

Діаметр аорти**, мм	35,2±3,4	35,2±3,8	35,9±2,0	0,13
Р сер ЛА**, мм рт. ст.	41,6±16,7	40,7±15,9	59,5±22,2	0,0001
ФВ ЛШ**, %	57,8±8,9	58,0±8,5	53,9±14,0	0,18

Примітка: ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка; ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перегородка; УО – ударний об'єм; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Р сер у ЛА – середній тиск у легеневій артерії.

Результати отримані за допомогою: \* – МКТ-ангіографії ЛА; \*\* – Ехо-КГ.

Для виявлення та перевірки незалежних факторів, що впливають на госпітальну летальність у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику, нами було проведено мультиваріантний регресійний аналіз, що висвітлено у **табл.4.6**. За результатами проведеного аналізу встановлено зв'язки між госпітальною летальністю та нижчими значеннями SpO<sub>2</sub> (p=0,004), САТ (p=0,03); вищим Р сер у ЛА (p=0,0002), більшою ЧСС (p=0,05); більшим віком пацієнта (p=0,05); наявністю ФП (p=0,0004), ожиріння (p=0,004), а також ВТЕ в анамнезі (p=0,04).

**Таблиця 4.6. Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу факторів на госпітальну летальність у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику**

Показник	Залежна складова: летальність			
	β-коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	Р
Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ( $\chi^2=75,612$ , p=0,0001)				
Наявність ФП	1,55856	4,7127	1,8764– 11,8363	0,0004
ВТЕ в анамнезі	1,00737	2,9379	1,0476–8,2389	0,04

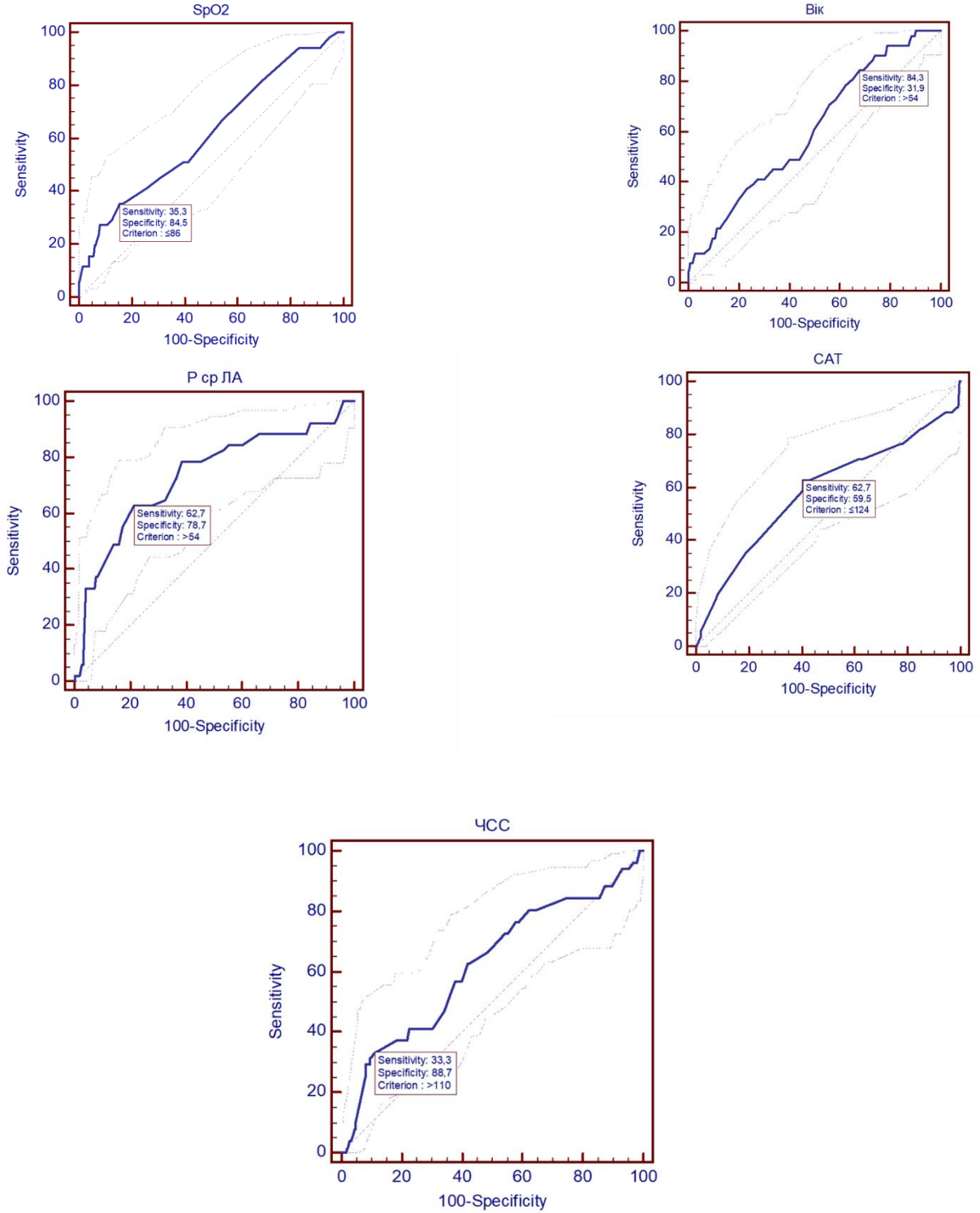
SpO <sub>2</sub>	-0,054351	0,9495	0,9134–0,9870	0,004
Вік	0,031586	1,0457	0,9939–1,1003	0,048
Ожиріння*	1,19018	0,2806	0,1199–0,6567	0,004
САТ	-0,016313	0,9827	0,9679–0,9976	0,03
Р сер ЛА	0,043278	1,0482	1,0237–1,0733	0,0002
Інфекційне захворювання	0,80452	0,4780	0,1807–1,2646	0,09
Онкологічне захворювання	0,86461	2,5673	0,8362–7,8820	0,12
ЧСС	0,0092958	1,0093	0,9912–1,0278	0,049

Примітка: ВШ – відношення шансів; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ДІ – довірчий інтервал; САТ – систолічний артеріальний тиск; ФП – фібриляція передсердь; ЧСС – частота серцевих скорочень; Р сер ЛА – середній тиск у ЛА; SpO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем.

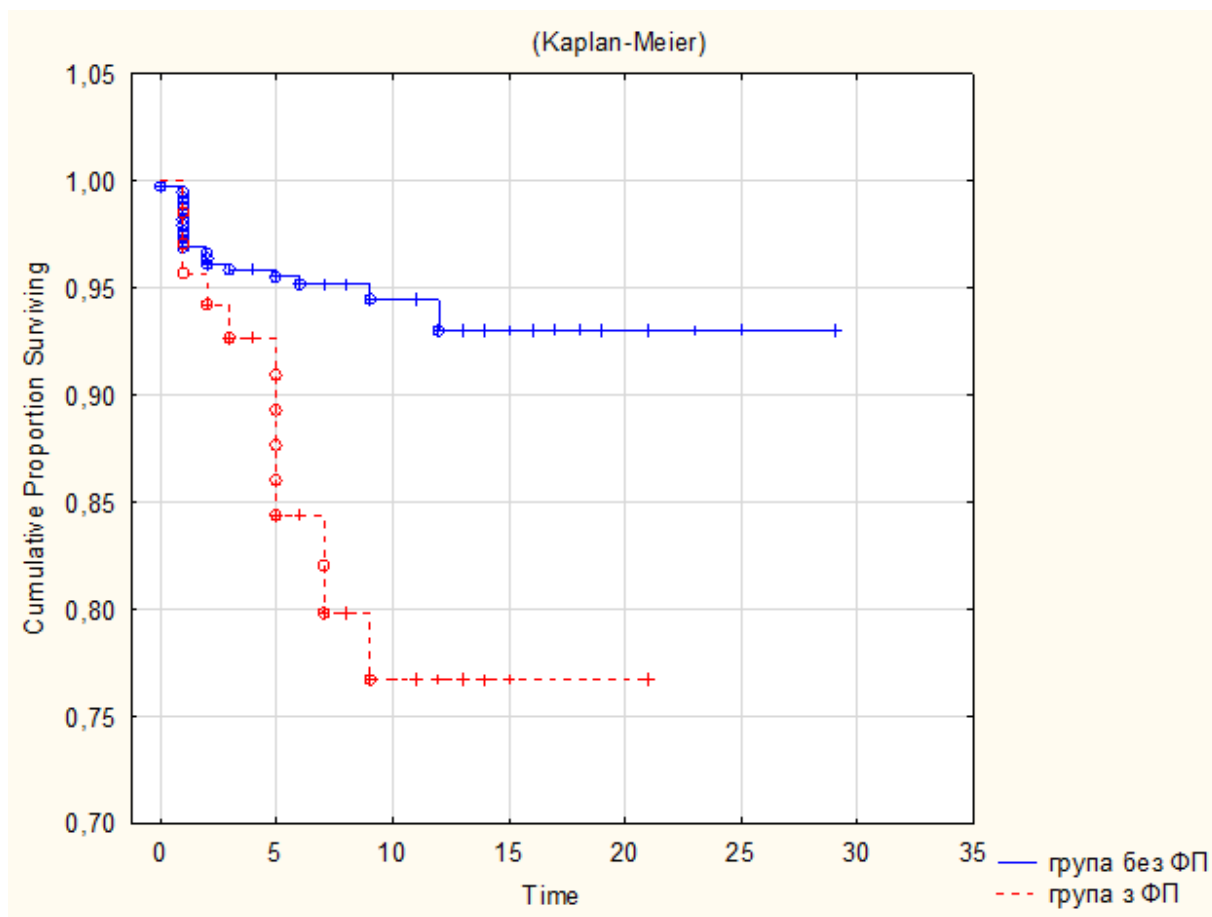
\*– ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Крім того нами було також виконано ROC-аналіз із побудовою кривих для оцінки чутливості та специфічності чинників, які продемонстрували достовірний зв'язок з госпітальною летальністю хворих з гострої ТЕЛА невисокого ризику (рис.4.2). Як було встановлено, критичним є зниження SpO<sub>2</sub> ≤ 86 % (чутливість – 35,3 %, специфічність – 84,5 %, p<0,05), вік >54 роки (чутливість – 84,3 %, специфічність – 31,9 %, p<0,05), Р сер ЛА > 54 мм рт. ст. (чутливість – 62,7 %, специфічність – 78,7 %, p<0,05), САТ ≤ 124 мм рт. ст. (чутливість – 62,7 %, специфічність – 59,5 %, p<0,05), ЧСС ≥ 110 уд/хв (чутливість – 33,3 %, специфічність – 88,7 %, p<0,05).

**Рисунок 4.2. ROC-криві до прогностичних формул логістичної регресії для визначення вірогідного прогнозу щодо летальності для SpO<sub>2</sub>; віку; Р сер ЛА; САТ, ЧСС.**



**Рисунок 4.3. Показники кумулятивного виживання пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику залежно від наявності ФП.**



Фактори, як ФП та ожиріння, не підлягали кількісній оцінці та були проаналізовані за фактом наявності. Вживання пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику залежно від наявності ФП наочно продемонстровано за допомогою побудованої моделі Каплана–Мейєра ( $p=0,000001$ ) (рис.4.3).

Отже, підсумовуючи, попри те, що ФП хоч і частіше зустрічалась у пацієнтів з гемодинамічно нестабільною ТЕЛА, ця аритмія не асоціювалась достовірно з госпітальною летальністю. Вірогідно, що в умовах існуючої гемодинамічної нестабільності, спричиненою гострою ТЕЛА, вплив ФП виявився недостатнім,

щоб додатково плинати на збільшення ризику госпітальної летальності. Водночас для пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику негативний вплив на госпітальний прогноз був доведений.

З урахування вищенаведеного сформовано такі висновки четвертого розділу:

1. ФП не асоціювалась з несприятливим перебігом у пацієнтів з гострою ТЕЛА високого ризику за даними регресійних логістичних аналізів.

2. За результатами мультиваріантного логістичного лінійного регресійного аналізу додатковими незалежними факторами, що були пов'язані з госпітальною летальністю у хворих з ТЕЛА невисокого ризику, є вік, зниження САТ, SpO<sub>2</sub>, підвищення ЧСС, Р сер ЛА, наявність ожиріння, а також ФП незалежно від часу її виникнення.

3. За допомогою ROC-аналізу було визначено межові рівні змінних показників, що збільшують ризик госпітальної летальності у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику: SpO<sub>2</sub> ≤ 86 %, вік > 54 роки, Р сер у ЛА > 54 мм рт. ст., САТ ≤ 124 мм рт. ст., ЧСС ≥ 110 за 1 хв.

4. Наявність ФП у хворих з ТЕЛА невисокого ризику згідно з моделлю Каплана – Мейєра збільшує госпітальну смертність на 18 %.

Матеріали, результати та висновки четвертого розділу наведені у:

1. Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ, 19 (5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.

2. V Tseluyko, R Askierov, Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism, EP Europace, Volume 26, Issue Supplement\_1, May 2024, euae102.536, <https://doi.org/10.1093/europace/euae102.536>.

3. Tseluyko V.I., Yakovleva L.M., Mishchuk N.E., Kurinna M.V., Kharchenko L.V., Askierov R.N., Shylo N.G. RISK STRATIFICATION OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK PULMONARY EMBOLISM. Health Sciences 34(8):89-95. December 2024. DOI: 10.35988/sm-hs.2024.381

4. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152. Режим

доступу:

<https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/357>

5. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Тромбоемболія легеневої артерії та інсульт: небезпечний дует. XXIV Національний конгрес кардіологів України, 22.09.2023, м.Київ. Усна доповідь.

6. V. Tseluyko, R. Askierov. Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism. Стендова доповідь на конгресі EHRA, 07.04. - 09.04.2024, м. Берлін, Німеччина.

## РОЗДІЛ 5

### ПРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДИНАМІКИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНО–ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА СУПУТНЬОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРОТЯГОМ РОКУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Отже, як нами було доведено у **розділах 3 та 4**, ФП незалежно від часу її виникнення є незалежним фактором, що впливала на летальність у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику. Водночас питання впливу ФП на пацієнтів, що мали ТЕЛА, у віддаленому періоді залишається актуальним і невирішеним. Наразі існує декілька досліджень, які вивчали це – і за їхніми результатами ФП асоціювалась з гіршим позагоспітальним прогнозом, проте всі ці дослідження не стосувались нашої популяції. Вітчизняні дослідження, що були б присвячені цьому питанню, нами не було знайдено. З урахуванням цього, а також неможливості провести контрольне спостереження пацієнтів ретроспективної групи нами було проведено набір пацієнтів до проспективної групи, що налічувала 97 хворих, які були госпіталізовані до КНП «МКЛ №8» ХМР з 01.01.2023 по 01.01.2024, з верифікованим діагнозом «ТЕЛА». Додатково пацієнтам проспективної групи було проведено визначення NT-proBNP, спекл-трекінгове ехокардіографічне обстеження з визначенням систолічного стрейну вільної стінки ПШ, а також ХМ ЕКГ. Після виписки зі стаціонару пацієнти перебували під активним динамічним спостереженням з моніторингом стану через 3, 6 та 12 місяців після гострої ТЕЛА. Загальна інформація про пацієнтів проспективної групи була наведена нами раніше у **розділі 2**.

Загальна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів на гостру ТЕЛА проспективної групи наведена у **табл. 2.7**.

Серед 97 хворих 21 були гемодинамічно нестабільні (21,6%) та 76 гемодинамічно стабільні (78,4%). Серед 76 пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику 39 (40,2%) були високого проміжного, 25 (25,8%) низького проміжного – і 12 (12,4%) низького ризиків. ФП на час надходження до лікарні мали 26 пацієнтів з гострою ТЕЛА, серед яких 8 мали вперше виявлену і 16 – вже відомою ФП. Зі слів пацієнтів, термін існування аритмії у пацієнтів з вже існуючою ФП налічував не менше декількох років – і що жодний з 16 хворих ОАКТ не приймав.

Першим етапом було проведено порівняння пацієнтів з гострою ТЕЛА залежно від наявності ФП: група А – 26 пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП, і група В - 71 пацієнт з ТЕЛА з СР (табл.5.1).

**Таблиця 5.1. Порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнтів з ТЕЛА залежно від наявності ФП.**

<b>Параметри</b>	<b>Група А - 26 Пацієнти з ТЕЛА та ФП</b>	<b>Група В - 71 Пацієнти з ТЕЛА та СР</b>	<b>P-value</b>
Вік	71,0±6,1	60,7±12,4	0,0001
Стать, n - %	8 - ч (31%) 18 - ж (69%)	39 - ч (55%) 32 – ж (45%)	0,03
<b>Фактори значного ризику (ВШ&gt;10), n - %</b>			
Переломи нижніх кінцівок	3 - 11,5%	2 - 2,8%	0,1
Госпіталізація з приводу СН або ФП за останні 3 місяці до гострої ТЕЛА	7 - 27%	1 - 1,4%	0,0001
ВТЕ в анамнезі	4 - 15,4%	7 - 9,9%	0,3
<b>Фактори помірною ризику (ВШ 2 – 9), n - %</b>			
Аутоімунні захворювання	0	5 - 7,0%	0,2

Хіміотерапія в анамнезі (за останні 6 місяців до гострої ТЕЛА)	6 - 23,1%	2 - 2,8%	0,004
Застійна СН	16 - 61,5%	10 - 14,1%	0,0001
Онкологічне захворювання	6 - 23%	10 - 14,1%	0,3
Паралітичний інсульт	6 - 23%	2 - 2,8%	0,004
ТГВ нижніх кінцівок	8 - 30,8%	27 - 38%	0,6
Тромбофілія	0	2 - 2,8%	0,5
<b>Фактори низького ризику, n - % (ВШ &lt;2)</b>			
Ліжковий режим >3 діб	4 - 15,4%	4 - 5,6%	0,1
ЦД*	13 - 50%	13 - 18,3%	0,001
АГ	26 - 100%	55 - 77,5%	0,004
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	5 - 19%	3 - 4%	0,03
Похилий вік**	21 - 81%	20 - 28%	0,0001
Ожиріння***	15 - 58%	24 - 34%	0,03
Варикозне розширення вен	7 - 27%	16 - 22,5%	0,8
<b>Бали за шкалою PESI серед пацієнтів невисокого ризику****:</b>			
Клас I ( $\leq 65$ )	0	11 - 17,2%	0,06
Клас II (66 – 85)	3 - 17,6%	20 - 34,5%	0,1
Клас III (86 – 105)	4 - 23,6%	18 - 31%	0,3
Клас IV (106 – 125)	3 - 17,6%	7 - 12,1%	0,4
Клас V ( $>125$ )	7 - 41,2%	3 - 5,2%	0,0008
<b>Бали за шкалою sPESI серед пацієнтів невисокого ризику:</b>			
Низький (0)	5 - 29,4%	38 - 65,5%	0,009
Високий ( $\geq 1$ )	12 - 70,6%	20 - 34,5%	
<b>РИЗИК пацієнта:</b>			

Високий****	8 - 30,8%	13 - 18,3%	0,2
Помірно-високий	14 - 53,8%	25 - 35,2%	0,09
Помірно-низький	3 - 11,5%	22 - 31,0%	0,04
Низький	1 - 3,8%	11 - 15,5%	0,1
Середній бал за шкалою PESI серед пацієнтів невисокого ризику	126,3±43,1	86,1±25,7	0,0001
Смертність	8 - 31%	6 - 8,5%	0,01
<b>Рівень оклюзії за даними МКТ-ангіографії ЛА та/або аутопсії</b>			
Біфуркація ЛС, n - %	6 - 24%	16 - 23,5%	0,8
Дольові гілки ЛА, n - %	10 - 40%	18 - 26,5%	0,2
Сегментарні гілки ЛА, n - %	5 - 20%	19 - 28%	0,4
Дрібні гілки ЛА, n - %	4 - 16%	15 - 22%	0,5

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ІМ – інфаркт міокарду; ЛА - легенева артерія, ЛС - легеневий стовбур, СН – серцева недостатність; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії, ТГВ - тромбоз глибоких вен, ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА, sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) - спрощений індекс тяжкості. SpO<sub>2</sub> - сатурація крові киснем.

\* Переважали пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу, був тільки 1 пацієнт з цукровим діабетом 1-го типу.

\*\* Понад 65 років.

\*\*\* Індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

\*\*\*\* високий ризик – гемодинамічно нестабільна ТЕЛА; невисокий ризик - гемодинамічно стабільна ТЕЛА.

За результатами порівняльного аналізу пацієнти з супутньою ФП є старші за віком ( $71,0 \pm 6,1$  проти  $60,7 \pm 12,4$ ,  $p=0,0001$ ). Так якщо у групі пацієнтів з ТЕЛА та СР чоловіків і жінок було приблизно порівну, то у групі А – більше жінок ( $p=0,03$ ). Ми не можемо виключити, що подібний розподіл виник через невелику кількість пацієнтів з групи А. АГ була у кожного пацієнта з супутньою ФП (100% проти 77,5%); кожний четвертий пацієнт з групи А за останні 3 місяці до епізоду гострої ТЕЛА перебував на стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації хронічної СН або ФП (27% проти 1,4%,  $p=0,0001$ ). Більша частина пацієнтів з супутньою ФП мала вже хронічну СН (61,5% проти 14,1%,  $p=0,0001$ ). Половина пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП мали ЦД 2 типу (50% проти 18,3%,  $p=0,001$ ). Відмінності щодо ТГВ нижніх кінцівок не було зафіксовано між двома групами (30,8% проти 38,0%,  $p=0,6$ ). Не було також і різниці щодо поширеності онкологічних захворювань у 2 групах (23% проти 14,1%,  $p=0,4$ ). Варто акцентувати увагу на тому, що практично кожний четвертий пацієнт з супутньою ФП мав в минулому ГПМК за ішемічним типом (23%), в той час як у групі без супутньої ФП – тільки 2,8% ( $p=0,004$ ).

При стратифікації ризику виявлено, що між пацієнтами за профілем гемодинамічної нестабільності достовірної різниці не було (30,8% проти 18,3%,  $p=0,2$ ). Водночас пацієнти з ТЕЛА невисокого ризику і з супутньою ФП мали більші значення за шкалою PESI та sPESI ( $p<0,05$ ): 41,2% хворих з групи А мали клас V, а пацієнти з групи В – 5,2%. Показовим є також і те, що сумарно майже половина пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику та СР були низького та проміжного низького ризику (46,5%), в той час як 54% пацієнтів з ТЕЛА і супутньою ФП – проміжного високого ( $p<0,05$ ).

Порівнюючи лабораторні показники пацієнтів з груп А та В, виявлено, що пацієнти з групи А під час гострої ТЕЛА мали більші рівні лейкоцитів крові ( $10,6 \pm 3,7$  проти  $8,9 \pm 3,0$ ,  $p=0,05$ ) та значно більший рівень NT-proBNP ( $9518 \pm 6908$  пг/мл проти  $5018 \pm 4780$  пг/мл,  $p=0,003$ ), що вказує на більш важке гемодинамічне

перевантаження серця у пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП. Щодо інших лабораторних показників нами не було зафіксовано достовірної різниці.

За результатами ехокардіографічного обстеження пацієнти з групи А достовірно мали більші розміри як ЛП (43,6±7,4 мм проти 38,3±5,3 мм,  $p=0,0002$ ), так і ПП (46,7±5,3 мм проти 42,3±7,3 мм,  $p=0,04$ ); ІО ПП (42,9±10,5 мл/м<sup>2</sup> проти 37,4±10,2 мл/м<sup>2</sup>), менші значення TAPSE (15,6±3,8 мм проти 18,4±4,8 мм,  $p<0,05$ ), що може вірогідно в купі свідчити про більш виражене перевантаження правих відділів серця та обох пересердь у хворих з ФП і гострою ТЕЛА. Крім того, у пацієнтів з ФП відзначалися більші значення КСР, КДР ЛШ та дещо нижчі значення ФВ ЛШ (54,2±11,9% проти 59,7±10,0%,  $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів з СР. Ці результати є очікуваними, враховуючи більшу частоту хронічної СН в групі А (причому переважно зі збереженою ФВ ЛШ). За результатами спекл-трекінгової Ехо-КГ з метою оцінки поздовжніх стрейнів вільної стінки ПШ у пацієнтів з супутньою ФП були достовірно менші значення середнього та верхівкового стрейнів ПШ, ніж у пацієнтів з СР ( $p<0,05$ ), що також свідчить про більше перевантаження міокарда ПШ. Водночас за даними Ехо-КГ не було виявлено статистично значущої різниці щодо товщини міокарда ПШ. За результатами МКТ-ангіографії ЛА також не встановлено достовірної різниці між двома групами щодо рівня ураження ЛА. Порівняльна оцінка лабораторно-інструментальних даних пацієнтів з груп А та В наведена у **табл.5.2**.

**Таблиця 5.2. Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників серед пацієнтів з ТЕЛА залежно від наявності ФП при надходженні.**

Параметри	Група А - 26 Пацієнти з ТЕЛА та ФП	Група В - 71 Пацієнти з ТЕЛА та СР	P-value
Лейкоцити	10,6±3,7	8,9±3,0	0,05
NT-proBNP, пг/мл	9518±6908	5018±4780	0,003

ЛП, мм	43,6±7,4	38,3± 5,3	0,0002
ПП, мм	46,7±5,3	42,3± 7,3	0,04
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	42,9±10,5	37,4±10,2	0,03
КДР ЛШ, мм	48,6±9,3	44,5±6,6	0,07
КСР ЛШ, мм	35,2±9,1	30,1±6,2	0,007
ЗС ЛШ, мм	10,7±1,3	9,6±1,4	0,01
TAPSE, мм	15,6±3,8	18,4±4,8	0,001
Діаметр аорти, мм	36,0±3,2	34,4±4,9	0,01
ФВ ЛШ, %	54,2±11,9	59,7±10,0	0,01
ПШ, мм	32,5±6,2	32,5±9,5	0,7
МШП, мм	11,6±3,5	10,5±1,9	0,08
Р сер ЛА, мм рт. ст.	52,1±18,9	49,9±17,1	0,1
<b>Показники спекл-трекінгової Ехо-КГ вільної стінки правого шлуночка:</b>			
Базальний, %	15,7±8,9	18,7±9,7	0,3
Середній, %	6,1±5,6	11,7±7,2	0,03
Верхівковий, %	6,8±6,1	9,6±7,0	0,08

Примітка: ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; Ю ПП – індекс об'єму правого передсердя, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка; ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка; МШП – міжшлуночкова перегородка; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NT-proBNP – натрійуретичний пептид, TAPSE - систолічна екскурсія трикуспідального кільця.

Через 12 місяців серед 83 пацієнтів задишка при ФН зберігалась у 10 пацієнтів (12%), при тому що 8 з них мали ФП. У одного з пацієнтів було наявним ХОЗЛ. За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою 70 пацієнтів відповідали нульовому ФК, а серед пацієнтів, що мали задишку: 2 – I ФК, 5 – II ФК, 2 – III

ФК, 1 – IV ФК (**рис.5.1**). Пацієнти з вперше виявленою ФП, що виникла під час гострої ТЕЛА з відновленням СР на госпітальному етапі, на задишку при ФН не скаржились. Протягом року після епізоду гострої ТЕЛА було діагностовано 2 випадки ХТЕЛГ. За весь період спостереження не було інформації щодо епізодів клінічно значимої кровотечі, а також рецидиву ТЕЛА.

**Рисунок 5.1. Кругова діаграма з розподілом пацієнтів через 12 місяців після гострої ТЕЛА за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою.**



Результати порівняння лабораторно-інструментальних даних пацієнтів через 12 місяців після епізоду гострої ТЕЛА (А-12 та В-12 відповідно) наведені у **табл. 5.3**. У пацієнтів з обох груп через 12 місяців після гострої ТЕЛА спостерігалась позитивна динаміка: зниження рівнів NT-proBNP; зменшення розмірів ПВС, середнього тиску у легеневій артерії, а також підвищення значень TAPSE, ФВ ЛШ, систолічних стрейнів вільної стінки ПШ. Водночас виявлено достовірну різницю між пацієнтами з ФП та СР за такими параметрами: у хворих з ФП навіть з урахуванням поправки на вік, наявність аритмії (**табл. 2.3**) рівні NT-proBNP були значно вищими, ніж у пацієнтів з СР ( $1989 \pm 3947$  пг/мл проти

216±753,  $p=0,00004$ ); розмірі ЛП у групах були сталими, як і під час гострої ТЕЛА, проте були очікувано більшими у пацієнтів з ФП ( $p=0,0003$ ). Показово спостерігати за динамікою ІО ПП: дійсно, в обох групах спостерігалась позитивна динаміка у вигляді нормалізації (зменшення) цього показника, проте у пацієнтів з супутньою ФП ІО ПП був більшим, ніж у пацієнтів з СР ( $p=0,001$ ); більш того, ІО ПП у пацієнтів з супутньою ФП через рік після епізоду гострої ТЕЛА був приблизно таким самим, як у хворих без ФП, але саме під час гострої ТЕЛА. Між пацієнтами з двох груп зберігалась різниця і щодо ФВ ЛШ, як і під час гострої ТЕЛА ( $p=0,005$ ). Варто акцентувати увагу і на змінах поздовжнього систолічного стрейну вільної стінки ПШ: попри підвищення значень цих показників в обох групах через рік після гострої ТЕЛА, у хворих з супутньою ФП ці показники через 12 місяців не досягли норми – і були меншими, ніж у пацієнтів з СР. Демонстративно, що навіть через рік після гострої ТЕЛА у групі пацієнтів з СР тільки середні значення базального систолічного стрейну вільної стінки ПШ досягли нормальних значень.

**Таблиця 5.3. Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників серед пацієнтів з ТЕЛА + ФП (А) та без ФП (В) через рік від гострої ТЕЛА**

Параметри	Група А-12 - 19 пацієнтів через рік від гострої ТЕЛА з супутньою ФП	Група В-12 - 64 пацієнтів через рік від гострої ТЕЛА з СР	P-value
Лейкоцити	6,9±1,2	6,4±1,3	0,3
NT-proBNP, пг/мл	1989±3947	216±753	0,00004
ЛП, мм	45,4±8,7	38,4± 4,3	0,0003
ПШ, мм	43,6±8,6	37,1± 5,3	0,005
ІО ПП, мл/м <sup>2</sup>	36,7±14,7	24,6±9,4	0,001

Діаметр аорти, мм	36,1±2,6	34,4±4,7	0,01
ФВ ЛШ, %	57,6±7,8	62,3±5,7	0,005
ПШ, мм	29,3±7,1	26,3±5,1	0,17
КДР ЛШ, мм	47,3±6,2	46,4±6,0	0,07
КСР ЛШ, мм	32,8±6,3	30,1±4,8	0,85
ЗС ЛШ, мм	10,0±1,1	9,6±1,4	0,25
МШП, мм	11,6±3,2	10,4±2,0	0,16
Р сер ЛА, мм рт. ст.	39,0±16,0	29,1±18,0	0,12
<b>Показники спекл-трекінгової Ехо-КГ вільної стінки ПШ:</b>			
Базальний, %	16,6±6,0	21,7±8,3	0,02
Середній, %	11,4±8,2	14,5±6,2	0,17
Верхівковий, %	12,2±7,3	16,0±6,4	0,05

Примітка: ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; СР - синусовий ритм; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NT-proBNP – натрійуретичний пептид.

Враховуючи вищенаведене, необхідно було порівняти окремо динаміку лабораторно-інструментальних показників пацієнтів з супутньою ФП та СР за 12 місяців після епізоду гострої ТЕЛА, що і було продемонстровано у **табл. 5.4** та **5.5** відповідно.

**Таблиця 5.4. Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників серед пацієнтів з гострою ТЕЛА + ФП (А-0) та через 12 місяців (А-12)**

<b>Параметри</b>	<b>Група А - 26 пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП</b>	<b>Група А-12 - 19 пацієнтів через рік від гострої ТЕЛА з супутньою ФП</b>	<b>P-value</b>
Лейкоцити	10,5±3,7	6,9±1,2	0,03
NT-proBNP, пг/мл	9517±6908	1989±3947	0,0004
ЛП, мм	44,5±8,5	45,4± 8,7	0,33
ПП, мм	46,3±5,3	43,6± 8,6	0,03
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	43,0±10,5	36,7±14,7	0,005
ПШ, мм	32,5±6,2	29,3±7,1	0,05
Р сер ЛА, мм рт. ст.	52,1±18,9	39,0±16,0	0,001
КДР ЛШ, мм	48,6±8,3	47,3±6,2	1
КСР ЛШ, мм	35,2±9,1	32,8±6,3	0,3
ЗС ЛШ, мм	10,7±1,3	10,1±1,1	0,06
ФВ ЛШ, %	54,2±11,9	57,6±7,8	0,2
<b>Показники спекл-трекінгової Ехо-КГ вільної стінки ПШ:</b>			
Базальний, %	15,7±8,9	16,6±6,0	0,6
Середній, %	6,0±5,6	11,4±8,2	0,3
Верхівковий, %	6,8±6,1	12,2±7,3	0,03

Примітка: ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; Ю ПП – індекс об'єму правого передсердя; СР - синусовий ритм, Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NT-proBNP – натрійуретичний пептид.

При порівнянні лабораторно-інструментальних показників у пацієнтів з супутньою ФП ми спостерігали вищезгадану закономірність: в середньому рівень NT-proBNP через рік від гострої ТЕЛА впав у 4,8 разів, залишаючись все одно підвищеним навіть з урахуванням впливу віку та самого порушення ритму (**табл. 2.3**) на рівень цього біомаркери (9517±6908 пг/мл проти 1989±3947 пг/мл,  $p<0,05$ ). Також через 12 місяців від епізоду гострої ТЕЛА зменшувались розміри ПП, ПШ; значення ІО ПП, Р сер у ЛА ( $p<0,05$ ). Зафіксовано достовірне збільшення систолічного верхівкового стрейну вільної стінки ПШ, що також потенційно разом зі змінами ПП, ПШ, ІО ПП вказує на покращення роботи ПВС. Водночас достовірної різниці щодо збільшення систолічного базального та середнього стрейнів вільної стінки ПШ не було виявлено. Хоч і незважаючи на позитивну динаміку у пацієнтів з ФП за вищенаведеними параметрами, середні показники систолічних стрейнів ПШ через 12 місяців після гострої ТЕЛА не досягли нормальних значень, розміри ПП – біля верхньої межі норми, що додатково також може вказувати потенційно на існуючу дисфункцію ПВС через наявність ФП навіть через рік після гострої ТЕЛА.

Порівнюючи лабораторно-інструментальні дані пацієнтів без супутньої ФП (див. **табл.5.5**) також спостерігається позитивна динаміка: нормалізація розмірів ПП, ПШ, ІО ПП, зменшення NT-proBNP. Варто сказати, що на відміну від пацієнтів з ФП, пацієнти з СР мали здебільшого повну нормалізацію ІО ПП. За даними спекл-трекінгової Ехо-КГ у пацієнтів з СР спостерігалось збільшення показників систолічних стрейнів вільної стінки ПШ, проте достовірно тільки для середнього та верхівкового ( $p<0,05$ ). Середні ж значення верхівкового та середнього систолічних стрейнів вільної стінки ПШ однаково були нижче норми навіть через рік після гострої ТЕЛА. Динаміка ехокардіографічних показників пацієнтів з гострою ТЕЛА протягом року залежно від наявності супутньої ФП наочно продемонстровано на **рис.5.2**.

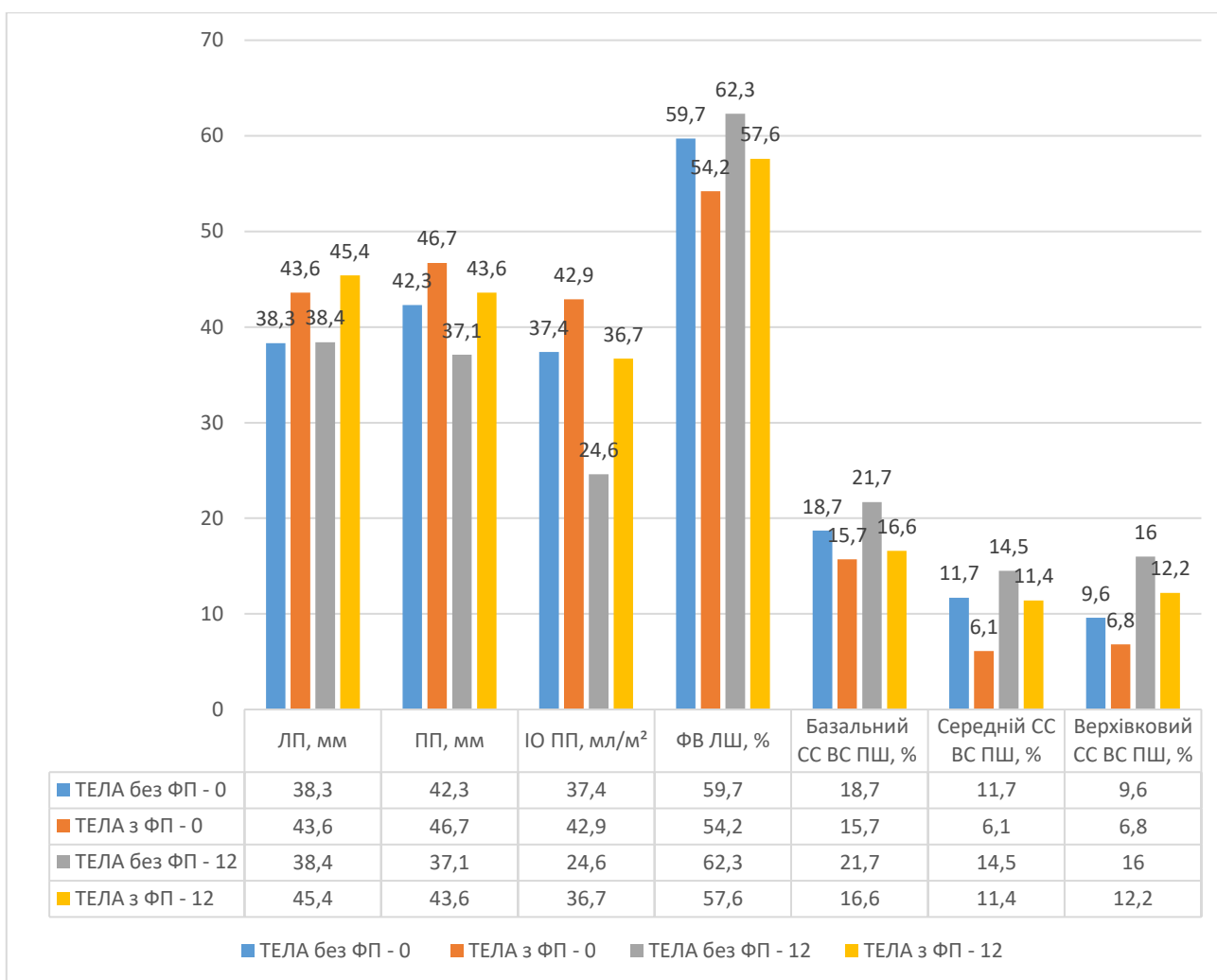
**Таблиця 5.5. Порівняльна оцінка інструментальних та лабораторних показників серед пацієнтів з гострою ТЕЛА та СР (В-0) та через 12 місяців (В-12)**

<b>Параметри</b>	<b>Група В - 71 Пацієнти з ТЕЛА та СР</b>	<b>Група В-12 - 64 пацієнтів через рік від гострої ТЕЛА з СР</b>	<b>P-value</b>
Лейкоцити	8,9±3,0	6,4±1,3	0,000001
NT-proBNP	5018±4780	216±753	0,000001
ПП, мм	42,3± 7,3	37,1± 5,3	0,000001
ІО ПП, мл/м <sup>2</sup>	37,4±10,2	24,6±9,4	0,000001
ПШ, мм	32,5±9,5	26,3±5,1	0,000001
Р сер у ЛА, мм рт. ст.	49,9±17,1	29,1±18,0	0,000001
ЛП, мм	38,3± 5,3	38,4± 4,3	0,3
КДР ЛШ, мм	44,5±6,6	46,4±6,0	0,06
КСР ЛШ, мм	30,1±6,2	30,1±4,8	1
ЗС ЛШ, мм	9,6±1,4	9,6±1,4	0,2
МШП, мм	10,5±1,9	10,4±2,0	0,8
Діаметр аорти, мм	34,4±4,9	34,4±4,7	0,4
ФВ ЛШ, %	59,7±10,0	62,3±5,7	0,09
<b>Показники спекл-трекінгу Ехо-КГ вільної стінки ПШ:</b>			
Базальний, %	15,7±8,9	21,7±8,3	0,6
Середній, %	6,1±5,6	14,5±6,2	0,03
Верхівковий, %	6,8±6,1	16,0±6,4	0,00005

Примітка: ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; ІО ПП – індекс об'єму правого передсердя; СР - синусовий ритм; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; NT-proBNP – натрійуретичний пептид; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії

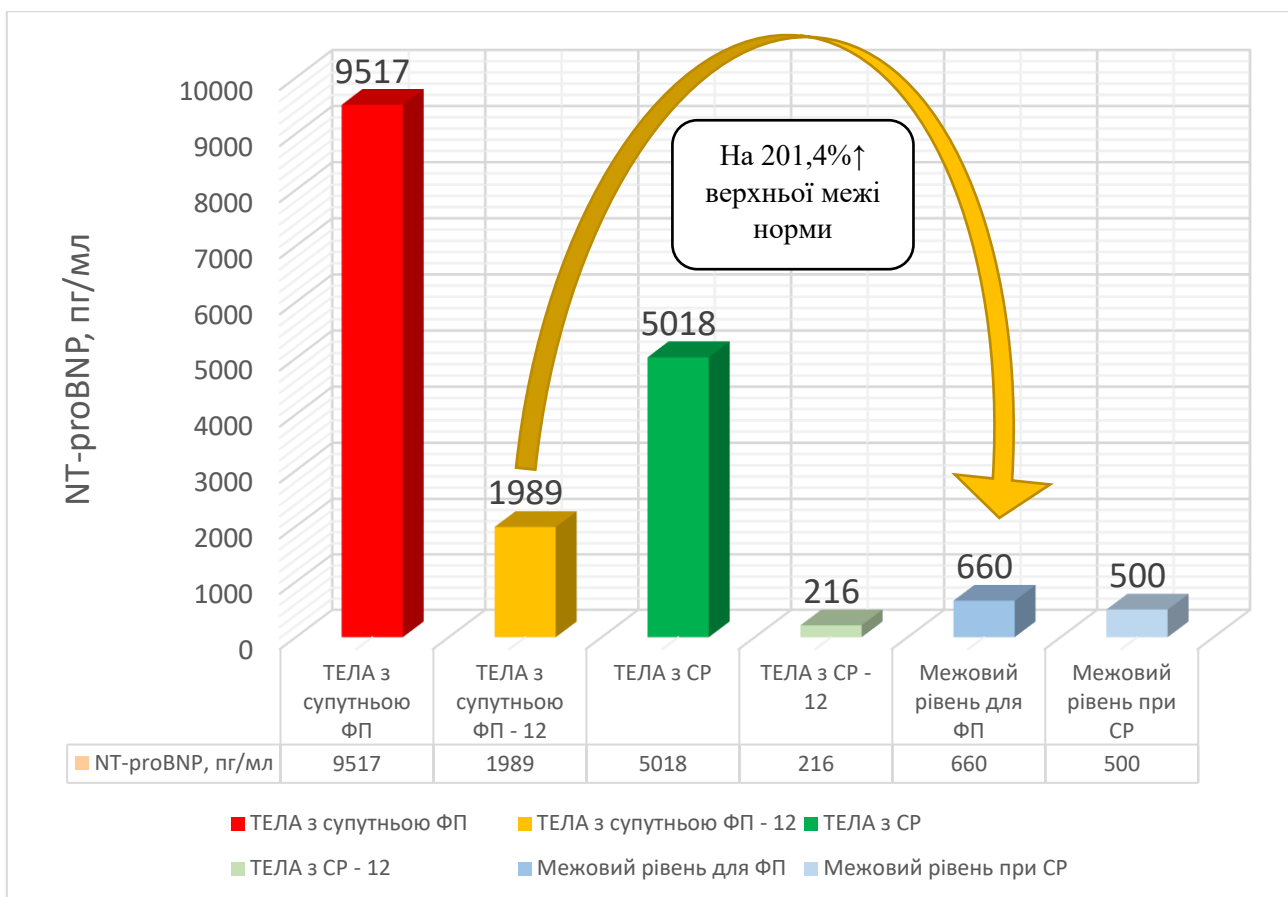
Вкрай важливим є акцентувати увагу на оцінку динаміки NT-proBNP у пацієнтів через 12 місяців після гострої ТЕЛА залежно від наявності даних щодо ФП. Дійсно, спостерігається загальна позитивна динаміка, але є певні особливості: так через 12 місяців після гострої ТЕЛА у пацієнтів з СР рівень NT-proBNP зменшився в середньому у 23 рази ( $5018 \pm 4780$  пг/мл проти  $216 \pm 753$  пг/мл,  $p < 0,000001$ ), в той час як у пацієнтів з ФП – лише у 4,8 рази ( $9517 \pm 6908$  пг/мл проти  $1989 \pm 3947$  пг/мл,  $p < 0,0004$ ), залишаючись підвищеним (майже у 3 рази верхньої межі норми). Показово, що нормальні рівні NT-proBNP з урахуванням віку та наявності ФП, як наведено у **табл.2.3**, мали лише 3 пацієнтів з 26 (з групи А), 2 з яких мали вперше виявлену ФП під час гострої ТЕЛА з відновленням СР на госпітальному етапі.

За час 12-місячного спостереження тільки у 2 пацієнтів за даними ХМ ЕКГ було виявлено пароксизми ФП тривалістю по декілька хвилин з самостійним відновленням СР через 3 та 6 місяців після гострої ТЕЛА. Обидва пацієнта мали супутнє онкологічне захворювання та проходили курси спеціального лікування з використанням антрациклінів.



**Рисунок 5.2. Річна динаміка ехокардіографічних показників у пацієнтів з гострою ТЕЛА залежно від наявності ФП**

Примітка: ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ІО ПП – індекс об’єму правого передсердя; ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; СС ВС ПШ - систолічний стрейн вільної стінки правого шлуночка.



**Рисунок 5.3. Річна динаміка NT-proBNP у пацієнтів з гострою ТЕЛА залежно від наявності ФП.**

Примітка: NT-proBNP – натрійуретичний пептид. ТЕЛА з супутньою ФП - середнє значення NT-proBNP серед пацієнтів під час гострої ТЕЛА та супутньою ФП. ТЕЛА з супутньою ФП-12 – середнє значення NT-proBNP через 12 місяців. ТЕЛА з СР – середнє значення NT-proBNP серед пацієнтів з гострою ТЕЛА та СР. ТЕЛА з СР-12 – середнє значення NT-proBNP через рік.

Як було раніше вказано, протягом 12 місяців померло 14 осіб: 7 – під час перебування у стаціонарі, 7 – після виписки зі стаціонару. Основна причина смерті пацієнтів, що померли під час перебування у стаціонарі, за даними аутопсії була гостра серцево-судинна недостатність на тлі гострої ТЕЛА. Серед пацієнтів, що померли\* вже після виписки зі стаціонару протягом року: 5 померло від метастатичного онкологічного захворювання, 1 – від загострення хронічної СН,

1 – від панкреонекрозу. Серед 7 померлих у позагоспітальний період 3 мали ФП: 2 постійну форму і 1 пароксизмальну форму ФП, що була виявлена за допомогою ХМ ЕКГ (рис.5.4 і 5.5). Серед 2 хворих з постійною формою ФП 1 помер від гострої декомпенсації застійної хронічної СН\*, 2 – від метастатичного онкологічного захворювання\*. Причиною смерті пацієнтки, що мала пароксизмальну форму ФП за даними ХМ ЕКГ, було також метастатичне онкологічне захворювання \*

Примітка:\* - згідно з інформацією, що була отримана від родичів.

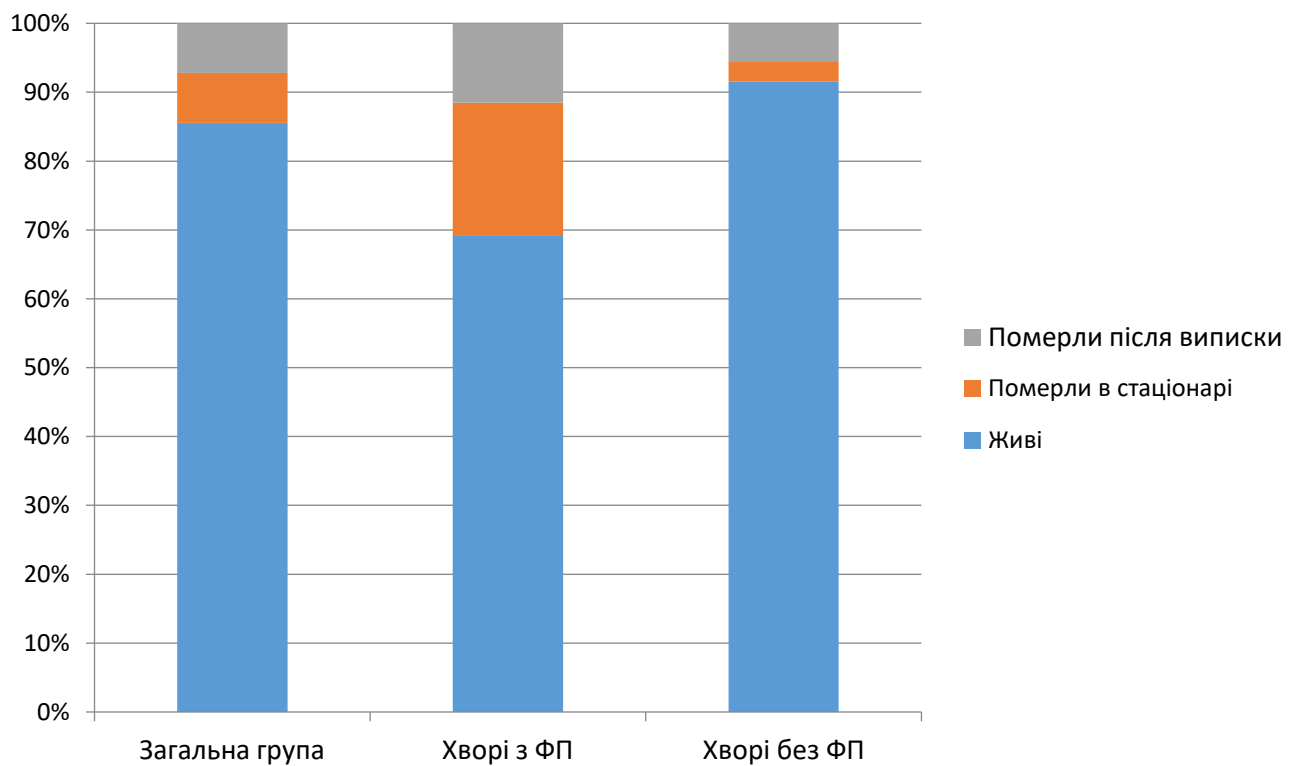
Незважаючи на абсолютно доречні зауваження щодо розміру групи та кількості пацієнтів, ми провели уніваріантний та мультиваріантний логістичні регресійні аналізи, наведені у табл.5.6, з метою виявлення незалежних факторів, що були асоційовані з річною смертністю у пацієнтів з гострою ТЕЛА. За результатами проведеного аналізу виявлено, що наявність ФП незалежно від часу її виникнення, онкологічного захворювання, більші розміри ПП та ПШ, а також підвищення NT-proBNP були пов'язані з підвищеним ризиком річної смертності у пацієнтів з гострою ТЕЛА. З урахуванням знову ж таки малої чисельності померлих пацієнтів ми не можемо сформулювати той пороговий рівень NT-proBNP, вище котрого спостерігається підвищений ризик смертності. З метою більш точної оцінки ролі як розмірів ПВС, так і NT-proBNP за допомогою регресійного аналізу рекомендовано подальше збільшення кількості пацієнтів для аналізу.

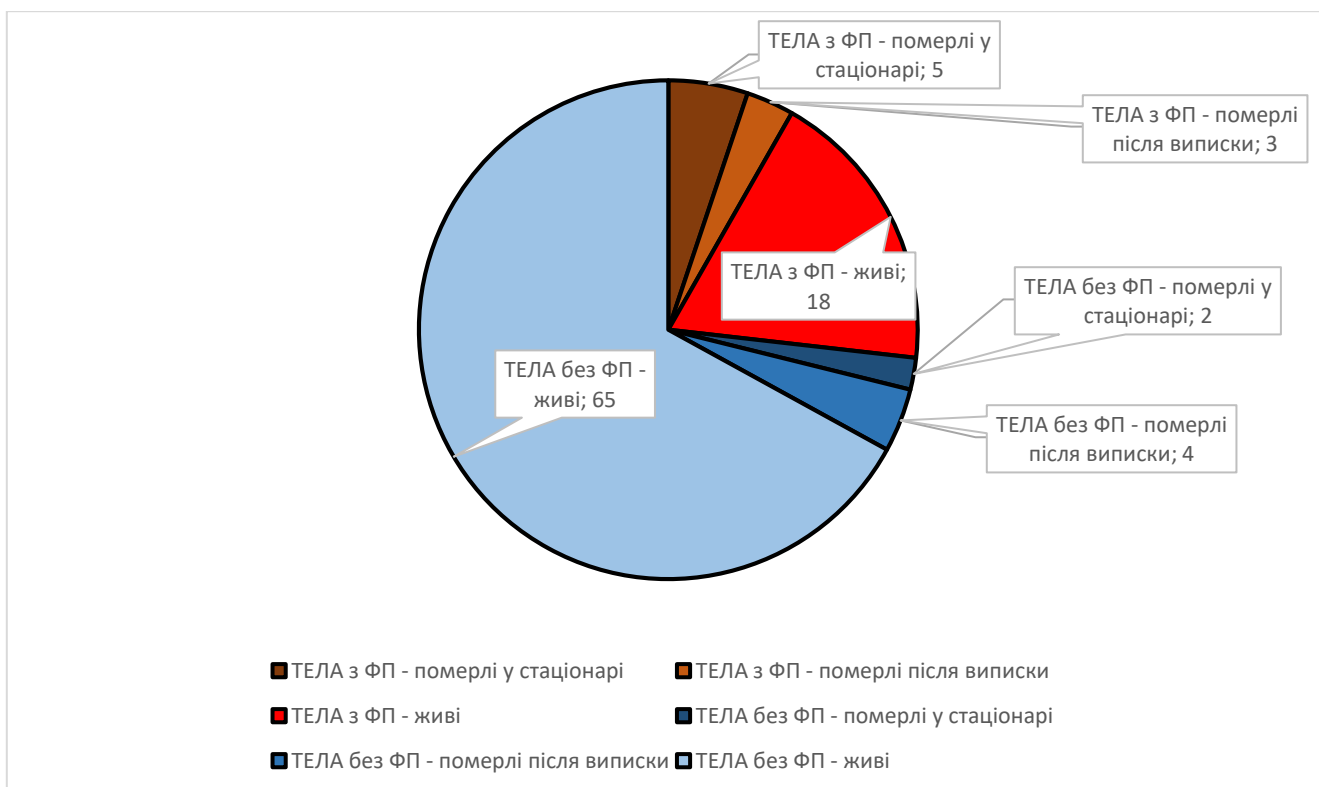
**Таблиця 5.6. Уніваріантний та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу різних факторів на смертність пацієнтів з ТЕЛА протягом року спостереження.**

Показник	Залежна складова: смертність протягом року			
	$\beta$ -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p-value
Уніваріантний логістичний регресійний аналіз ( $\chi^2=34,21$ ; $p<0,0079$ ) AUC=0,918 (0,837-0,967)				
Онкологічне захворювання	2,75846	15,7756	0,7250- 343,2459	0,07
Розміри ПШ	0,23272	0,7924	0,6213- 1,0105	0,06
NT-proBNP	0,0006276	1,0006	1,0000- 1,0012	0,04
Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз ( $\chi^2=28,10$ ; $p<0,0001$ ) AUC=0,901 (0,816-0,956)				
Онкологічне захворювання	2,26265	9,6086	1,4459- 63,8540	0,02
Наявність ФП	4,11961	61,5350	4,1221- 918,5998	0,003
Розміри ПП	0,24681	1,2799	1,0576- 1,5491	0,01
Розміри ПШ	0,20644	0,8135	0,6868- 0,9636	0,01
NT-proBNP під час гострої ТЕЛА	0,45144	1,0005	1,0002- 1,0007	0,001

Примітка: ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок, ФП – фібриляція передсердь; NT-proBNP – натрійуретичний пептид.

**Рисунки 5.4 і 5.5. Співвідношення померлих і живих пацієнтів з ТЕЛА залежно від наявності ФП за рік спостереження.**





Примітка: ТЕЛА - тромбоемболія легеневої артерії, ФП - фібриляція передсердь.

Підсумовуючи результати ретроспективного та проспективного етапів дослідження, спираючись на дані нашої популяції, ФП незалежно від часу виникнення була пов'язана з несприятливим перебігом у пацієнтів з гострою ТЕЛА як у госпітальному (для пацієнтів невисокого ризику), так і у віддаленому періодах.

Таким чином з урахування вищенаведеного сформовано такі висновки п'ятого розділу:

1. У пацієнтів з гострою ТЕЛА протягом року спостереження ФП зафіксована у 26,8%. Хворі з ТЕЛА на тлі супутньої ФП були в середньому на 10,3 років старші, а також частіше мали АГ, ЦД 2 типу, застійну СН, а також ожиріння.

2. Наявність ФП у пацієнтів з ТЕЛА суттєвим чином впливає на зменшення ознак покращення структури та функції серця протягом 12 місяців, а саме: більші розміри ПП та ЛП, більші значення ІО ПП, дещо менші значення ФВ ЛШ, вище рівні NT-proBNP.

3. ФП у пацієнтів з гострою ТЕЛА асоціювалась з нижчими значеннями поздовжнього систолічного стрейну вільної стінки ПШ як у госпітальному періоді, так і через 12 місяців.

Матеріали, результати та висновки п'ятого розділу наведені у:

1. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. *Ukrainian Journal of Cardiology* Ukrainian Journal of Cardiology 32(3):29-39. June 2025. DOI: 10.31928/2664-4479-2025.3.2939.

2. Аскеров Р.Н. Гостра ТЕЛА. Результати річного спостереження. XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності «Актуальні питання діагностики та лікування серцевої недостатності у світі та в Україні», 10.04.2025, м. Київ - нагороджений дипломом за I місце.

3. Аскеров Р.Н. Результати проспективного спостереження у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії на тлі супутньої ФП. XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю, 16.05.2025, м.Київ - нагороджений дипломом за I місце.

4. Аскеров Р.Н. Клінічний випадок ускладненого перебігу ТЕЛА. Науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», 31.10.2025, м. Київ. Усна доповідь.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримавши результати нашого дослідження, ми проаналізували та ознайомились з рядом досліджень, що були присвячені темі дисертаційної роботи та пов'язані з її завданнями та висновками.

Так за даними раніше наведеної нами роботи К. Keller et al [207] за участі 295 пацієнтів прогноз у пацієнтів з ТЕЛА і супутньою ФП незалежно від часу виникнення є гіршим, проте без змін рівнів летальності, ніж у пацієнтів з ТЕЛА і СР, що не збігається з нашими даними – так госпітальна летальність серед пацієнтів з ТЕЛА і супутньою ФП була вище, що продемонстровано як ретроспективною, так і проспективною групами. І якщо у дослідженні К. Keller et al [12] не наводиться, яка кількість хворих з вже існуючою ФП приймала ОАК, то за даними К. Waleed et al [208] за участі 330 пацієнтів більша частина з ФП взагалі не приймали ОАКТ (здебільшого пацієнтам призначали АВК, а ті, хто і приймав АВК, за великим рахунком не досягали цільових значень МНВ). Вірогідно, за думкою авторів [208], це і могло бути причиною виникнення тромботичних мас у правих відділах серця, що і стало призвело до ТЕЛА. За нашими даними ніхто з пацієнтів з гострою ТЕЛА та вже існуючою ФП не приймав ОАК – і показово, що у цих пацієнтів було більше випадків перенесених ішемічних інсультів у минулому – вірогідно як наслідок самої ФП.

Нагадаємо знову дослідження К. Enga et al [209] (вибірка – приблизно 30 000 осіб), в якому ФП незалежно від часу виникнення асоціювалась з підвищеним ризиком розвитку як ТЕЛА, так і ТГВ. Результати цієї роботи свідчать про те, що пацієнти з ФП були старші незалежно від даних щодо наявності гострої ТЕЛА, ніж особи з СР, в тому числі з гострою ТЕЛА. Ми маємо схожі дані – пацієнти з супутньою ФП та гострою ТЕЛА є старші, ніж пацієнти з ТЕЛА та СР.

Схожі результати мають Pastori D et al [106] (вибірка – 4 170 027 осіб) у своєму дослідженні, в якому виявлено, що ризик розвитку ВТЕ (як ТЕЛА, так і

ТГВ) є найвищим протягом перших 6 місяців існування у пацієнта ФП. Автори пояснюють це неналежним прийомом ОАКТ протягом даного періоду через асимптомність аритмії; підвищенням виявлення онкологічних захворювань на тлі вперше виниклої ФП, які є незалежним фактором розвитку ВТЕ, про що було вказано раніше [108,109]; а також маніфестацією вперше виниклої ФП у вигляді гемодинамічної нестабільності, декомпенсації хронічної СН, що може призвести до госпіталізації та іммобілізації хворого на певний період, що є додатковим фактором ризику розвитку ВТЕ. За нашими даними серед пацієнтів обох груп, ретроспективної та проспективної, хворі з супутньою ФП частіше (ніж пацієнти з СР) перебували на стаціонарному лікуванні з приводу або самої аритмії, або декомпенсації хронічної СН за останні 3 місяці до епізоду гострої ТЕЛА.

Згадуючи роботу В. Bikdeli et al [214], відомо, що ФП незалежно від часу виникнення була виявлена у 7,5% пацієнтів з гострою ТЕЛА та асоціювалась з гіршим прогнозом протягом перших 90 діб: вперше зафіксована ФП збільшувала смертність від будь-яких причин, в тому числі і від ТЕЛА; а ФП, що існувала до епізоду гострої ТЕЛА, збільшувала смертність від будь-яких причин, але достовірно не внаслідок ТЕЛА. Наші результати свідчать, що ФП незалежно від часу виникнення (проте з найбільш виразним ефектом для вперше виниклої ФП) достовірно асоціювалась з гіршим госпітальним прогнозом у пацієнтів з гострою ТЕЛА [198,200,203]. В подальшому ми не зафіксували протягом року спостереження рецидивів ТЕЛА та епізодів кардіоемболічних інсультів, що вірогідно пов'язано з регулярним прийомом ОАК пацієнтами. Водночас, як було нами наведено, у 3 з 7 пацієнтів, що померли у позагоспітальний період, була ФП [202]. Попри малу кількість померлих після виписки ми можемо припустити, що ФП вірогідно збільшує смертність від будь-яких причин в тому числі і у віддаленому періоді у пацієнтів з ТЕЛА.

Варто навести дослідження Yang Y et al [158] (вибірка – 201,360 осіб), в якому хворі з гострою ТЕЛА та супутньою ФП мали гірший короточасний

прогноз і більше ускладнень, що отримали і ми. Кількість пацієнтів з гострою ТЕЛА, що мала ФП, становила 11,62%, в той час як у нас ця частота є більшою (16,1% - 26,8%). Окрім цього, за даними Yang Y et al [158] ФП асоціювалась з наявністю масивного ураження легневих артерій – в нашому дослідженні не було виявлено відмінностей щодо рівня ураження.

Наразі є також дослідження, в яких в тому числі на тлі застосування малоінвазивних методів лікування ТЕЛА у пацієнтів, у яких була супутня ФП, за результатами Mahajan et al [159] був гірший прогноз, ніж у пацієнтів з ТЕЛА та СР.

Дослідницька робота, проведена Yusuf et al [156] є вельми значимою та демонстративною, враховуючи велику кількість пацієнтів – 1,128,269 – і також демонструє, що пацієнти з гострою ТЕЛА на тлі супутньої ФП мали гірший госпітальний прогноз і більше ускладнень. Кількість пацієнтів у дослідженні з вже існуючою до епізоду гострої ТЕЛА ФП склала 12,4% – і знову менше ніж у нас, так як за нашими даними загальна кількість пацієнтів з супутньою ФП незалежно від часу її виникнення коливалась в межах від 16,1% до 26,8%. Проаналізувавши характеристику пацієнтів з ФП, виявлено, що вони також були старші та більш коморбідними (онкологічні захворювання, ІХС, застійна СН, ХОЗЛ, ЦД 2 типу, ХХН тощо), ніж пацієнти з гострою ТЕЛА та СР – дещо схожі результати маємо і ми. Варто зазначити, що серед пацієнтів, що мали ТЕЛА на тлі існуючої ФП, за даними Yusuf et al [156] ОАКТ приймали тільки 26,8% хворих, а 21,68% з супутньою ФП приймали ацетилсаліцилову кислоту [156].

З іншого боку ми маємо згадати знову шведське дослідження, проведе L. Friberg et al [164] (вибірка – майже 1,5 млн осіб). Дослідними проаналізували вірогідність розвитку ТЕЛА у пацієнтів з ФП: пацієнти з ФП були більш коморбідними, ніж пацієнти з СР, що збігається з нашими результатами [198-203]. Автори дослідження проаналізували окремо частоту розвитку ТЕЛА у

пацієнтів з ФП на тлі застосування ОАК (здебільшого на тлі прийому ПОАК) – і як наслідок ризик розвитку ТЕЛА у пацієнтів з ФП нівелювався. З урахуванням отриманих результатів дослідники прийшли до висновки, що ФП не є предиктором розвитку ТЕЛА, якщо пацієнт приймає регулярно належну терапію з ОАК. Нагадаємо, що зі слів пацієнтів, що мали ФП до епізоду гострої ТЕЛА, ніхто не приймав регулярно (або взагалі не приймав) ОАК: чи то ПОАК, чи то АВК. Звідси ми маємо також логічне запитання, а чи міг регулярний та належний прийом ОАК знівелювати ризик розвитку ТЕЛА у наших пацієнтів з ФП? З високою вірогідністю, що так – і не тільки ТЕЛА, але і кардіоемболічні інсульти, бо, як відомо, пацієнти у нашому дослідженні, у яких була ФП до епізоду гострої ТЕЛА, достовірно більше мали епізоди перенесених ішемічних інсультів в минулому [198,202]. Не можна виключити, що якби більша частка пацієнтів з вже відомою ФП у дослідженні Yusuf et al [156] також приймала ОАК, то кількість ТЕЛА на тлі ФП могла би бути меншою.

Таким чином, продемонстровано чимало публікацій, які вказують на те, що ФП може сприяти розвитку ТЕЛА, а також погіршує її перебіг. Нам відомо, що у чинних європейських рекомендаціях 2019 року ФП не згадується ані як предиктор, ані як фактор гіршого прогнозу [18]. Чи змінився погляд на ФП у контексті нових американських рекомендацій щодо ведення пацієнтів з гострою ТЕЛА 2026 року [17]? Ні. Згідно з новими рекомендаціями для стратифікації ризику саме у гемодинамічно стабільних пацієнтів, окрім відомих нам шкал PESI та sPESI, можна використовувати критерії Hestia, шкали Vova та NEWS-2. Це допомагає визначити лікарю як і короткостроковий ризик смерті та небажаних подій у пацієнтів невисокого ризику, так і тактику ведення хворого (в першу чергу чи можливо пацієнта вести амбулаторно). Наразі є роботи, які порівнюють між собою ці шкали [115–122]. Так за даними Leupp S et al [115] саме шкали PESI та NEWS-2 більш точно можуть оцінити короткострокові наслідки ТЕЛА, що є

необхідним для стратифікації ризику. Варто зазначити, що жодна з цих шкал не враховує наявність ФП.

Ми, проаналізувавши пацієнтів як високого, так і невисокого ризиків, маємо певні особливості. Передусім варто відразу сказати, що у нас відсутня мета знівелювати існуючі чинні шкали для стратифікації ризику у гемодинамічно стабільних пацієнтів з гострою ТЕЛА, але продемонструвати, які фактори асоційовані з госпітальною летальністю у пацієнтів із гострою ТЕЛА невисокого ризику в нашій популяції, було б корисним і необхідним.

Для наочного порівняння у **табл. 6.1** наведено існуючі вищенаведені шкали для стратифікації ризику гемодинамічно стабільних пацієнтів з урахуванням наших результатів [200,203].

Проаналізувавши дослідження D. Aujesky et al [211], яке стало базовим для створення шкали PESI, було виявлено фактори, що впливали на 30-денну смертність у гемодинамічно стабільних пацієнтів з ТЕЛА, а саме: вік, чоловіча стать, ЧСС $\geq$ 110/хв, САТ $<$ 100 мм рт. ст., наявність онкологічного захворювання, хронічних захворювань легень, СН, ЧДР  $\geq$  30 за 1 хв, порушення свідомості при надходженні, SpO<sub>2</sub>  $<$  90 %. Чи враховували автори цієї роботи інші супутні клінічні стани, такі як ФП, ожиріння, епізоди ВТЕ раніше тощо – інформація з цього приводу відсутня.

У 2010 році була запропонована спрощена версія чинної на той час шкали PESI, в якій було акцентовано увагу на певних клінічних характеристиках, базуючись знову ж таки на шкалі PESI: вік $>$  80 років, ЧСС $\geq$  110/хв, САТ $<$ 100 мм рт. ст., наявність онкологічного захворювання, наявність хронічного захворювання серцево-судинної та дихальної систем, SpO<sub>2</sub>  $<$  90 %, де 0 балів – низький ризик, а  $\geq$ 1 – високий ризик. Дослідники запропонували спростити існуючу стратифікацію ризику у гемодинамічно стабільних пацієнтів з гострою ТЕЛА, але як і з PESI ми не маємо інформації, чи враховували автори дослідження інші клінічні стани.

**Таблиця 6.1. Порівняння виявлених чинників з факторами, врахованими у шкалах PESI, sPESI, NEWS2, BOVA для стратифікації ризику пацієнтів з**

**ТЕЛА невисокого ризику**

NEWS-2*	PESI**	sPESI**	Модифікована Bova***	Чинники, що впливають на госпітальну летальність****
ЧДР	Вік	Вік > 80 років	Дисфункція ПВ серця	Вік > 54 роки
ЧСС	ЧСС $\geq 110$ /хв	ЧСС $\geq 110$ /хв	ЧСС $\geq 110$ /хв	ЧСС $\geq 110$ /хв
SAT	SAT < 100 мм рт. ст.	SAT < 100 мм рт. ст.	SAT < 100 мм рт. ст.	SAT $\leq 124$ мм. рт. ст.
SpO <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub> < 90 %	SpO <sub>2</sub> < 90 %	cTrI > 0,04 нг/мл	SpO <sub>2</sub> $\leq 86$ %
Потреба у дотації киснем	Онкологічне захворювання	Онкологічне захворювання		Ожиріння*****
Оцінка свідомості	Хронічні захворювання легень	Хронічні захворювання серцево- судинної та дихальної систем		ФП незалежно від часу виникнення
Температура тіла	Застійна СН			Р сер ЛА > 54 мм. рт. ст.
	ЧДР $\geq 30$ за 1 хв			ВТЕ в анамнезі

	Порушення свідомості при надходженні			
	Температура тіла < 36 °С			
	Чоловіча стать			
* NEWS-2 визначає ступінь важкості госпіталізованого пацієнта з різними гострими захворюваннями та ризиком клінічного погіршення стану.				
** PESI та sPESI включають в себе фактори, що впливають на смертність упродовж 30 днів саме при ТЕЛА невисокого ризику протягом 30 днів				
*** BOVA включає в себе фактори, що визначають ризик ускладнень та смертності від ТЕЛА невисокого ризику протягом 30 днів				
**** фактори, отримані у нашому дослідженні				
*****– ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> .				

Примітка: ВТЕ – венозний тромбоемболізм; САТ – систолічний артеріальний тиск; СН – серцева недостатність; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФП – фібриляція передсердь; ЧДР – частота дихальних рухів; ЧСС – частота серцевих скорочень; сТрІ - серцевий тропонін I, NEWS-2 – National Early Warning Score, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index; SpO<sub>2</sub> – сатурація кисню.

Запропоновані додатково у оновлених рекомендаціях АНА/ACC [17] щодо ведення пацієнтів з гострою ТЕЛА шкала NEWS-2 та модифікована шкала Bova мають також певні особливості. Так шкала Bova та її модифікація були розроблені з метою оцінки ризику ускладнень у пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику, а також оцінити ризик 30-денної смертності у цієї категорії

хворих. Вона включає в себе наявність дисфункції ПЛС, підвищення рівня серцевого тропоніну I  $>0,04$  нг/мл, ЧСС, а також САТ [120,121].

Шкала NEWS-2 була розроблена в умовах гострих захворювань для раннього попередження клінічного погіршення стану пацієнта - і враховує ЧДР, SpO<sub>2</sub>, температуру тіла, САТ, рівень свідомості пацієнта, потребу пацієнта у дотації киснем [116-118]. Варто зазначити, що ця шкала на відміну від PESI, sPESI, та Vova не була розроблена саме для оцінки стану пацієнтів з гострою ТЕЛА, водночас NEWS-2 допомагає, враховуючи виключно вітальні показники, швидко прийняти рішення про ескалацію медичної допомоги.

Як продемонстровано вище, модифікована шкала Vova є клінічно-інструментальною і не включає в себе ані вік, ані наявність коморбідних станів, ані особливостей анамнезу у порівнянні з тими ж PESI, sPESI та нашими результатами, а шкала NEWS-2 є виключено клінічною без залучення лабораторно-інструментальних даних, а також коморбідних станів.

За результатами нашої роботи [200,203] фактори ризику несприятливого госпітального перебігу у гемодинамічно стабільних пацієнтів з гострою ТЕЛА в нашій популяції включали в себе: вік  $> 54$  роки, наявність ВТЕ в анамнезі, ожиріння, САТ  $\leq 124$  мм рт. ст., SpO<sub>2</sub>  $\leq 86$  %, наявність ФП незалежно від час її виникнення, Р сер ЛА  $> 54$  мм рт. ст., ЧСС  $\geq 110$ /хв. Акцентуємо увагу, що ці фактори стосуються саме госпітального прогнозу, в той час як sPESI, PESI, modified Vova прогнозують ризик 30-денної летальності.

А чи є на теперішній час публікації, які висвітлюють віддалений прогноз у пацієнтів з перенесеною ТЕЛА на тлі супутньої ФП? Так, за результатами дослідження Liu D et al [163] пацієнти з ТЕЛА, що мали пароксизмальну або персистуючу форми ФП (54 з 590 – 9,2%), мали гірший як госпітальний, так і віддалений (через 30 діб та 6 місяців) прогнози, що збігається з нашими даними. Було виявлено статистично значиму різницю між хворими з ФП та СР за такими факторами як: вік, ЧСС, рівні серцевого тропоніну I, NT-proBNP при

надходженні; розміри ЛП, ФВ ЛШ, випадки ВТЕ в минулому; частота хронічної СН та ІХС, що здебільшого також узгоджується з нашими розрахунками [202]. Показово, що середній рівень NT-proBNP пацієнтів з ТЕЛА та супутньою ФП був більш ніж 2 рази вище, ніж у пацієнтів з ТЕЛА та СР (3121 пг/мл vs 1447 пг/мл). В нашій роботі пацієнти з гострою ТЕЛА та ФП також мали рівень NT-proBNP майже у 2 рази вище, ніж пацієнти з СР, проте ці значення були куди більшими ніж у дослідженні Liu D et al [163] (9518 пг/мл проти 5018 пг/мл відповідно). Автори приходять до висновків, що масивна ТЕЛА, наявність ІХС, а також хронічної СН є передвісниками розвитку вперше виниклої ФП у пацієнтів з гострою ТЕЛА, яка в свою чергу при персистенції погіршує прогноз у пацієнтів. Варто також доповнити, що окрім ФП (ВШ – 2,36) предикторами несприятливого 6-місячного прогнозу серед пацієнтів з ТЕЛА також були онкологічні захворювання (ВШ – 2,77), масивна ТЕЛА під час індексної госпіталізації (ВШ – 2,76), хронічна СН (ВШ – 2,50), ІХС (ВШ – 2,40), наявність ГПМК в анамнезі (ВШ – 1,93). Цікаво, що ані рівні серцевого тропоніну I, ані NT-proBNP під час гострої ТЕЛА за результатами мультиваріантного аналізу достовірно не асоціювались з несприятливим віддаленим перебігом, в той час як за даними наших розрахунків рівень NT-proBNP під час гострої ТЕЛА був асоційований з гіршим річним прогнозом. У нас відсутня інформація, а чи проводили дослідники тривале моніторування ЕКГ пацієнтам як під час гострої ТЕЛА, так і під час контрольних спостережень з метою виявлення ФП. Спекл-трекінгову ехокардіографію, а також визначення ІО ПП пацієнтам не проводили.

Результати іншого аналізу, проведеного Noubiar et al [57], що включав 819 380 пацієнтів, демонструють, що ФП незалежно від часу виникнення погіршує як короткотривалий (менше 3 місяців), так і довготривалий (більше 3 місяців) прогнози у пацієнтів з гострою ТЕЛА. ФП була зафіксована у 13,2% пацієнтів (практично кожний восьмий) – і дослідники наголошують на тому, що ця аритмія не є рідкістю серед хворих на ТЕЛА та рекомендують, враховуючи

негативний вплив ФП, проводити тривале моніторування ЕКГ пацієнтам з гострою ТЕЛА з метою додаткової стратифікації ризику у пацієнтів. В нашому дослідженні кількість пацієнтів з супутньою ФП була більшою.

Варто згадати дослідження Z.Lei et al [197], в якому автори вивчали вплив ФП на віддалений прогноз у пацієнтів з гострою ТЕЛА. Серед 1175 пацієнтів у 20,9% була виявлена ФП, що має схожість з нашими результатами. Аналіз матеріалів продемонстрував, що ФП була асоційована з підвищеним ризиком річної смертності від будь-яких причин серед хворих, що мали ТЕЛА, що також збігається з нашими даними [202].

З урахуванням наведених у **табл.6.1** факторів, що впливали на госпітальну смертність серед пацієнтів з гострою ТЕЛА невисокого ризику, є необхідним зупинитися на кожному факторі окремо. За результатами популяційних досліджень вік тісно пов'язаний з ризиком розвитку ВТЕ, в тому числі ТГВ і ТЕЛА, так і смертністю [17,18,123. 124]. Окрім цього, з віком не лише зростає частота гострої ТЕЛА [124], але й погіршується її клінічний перебіг. Водночас, за даними Ayla Cash et al [123], у період за 1999–2019 роки смертність від гострої ТЕЛА незалежно від ризику гемодинамічної стабільності зросла серед осіб віком від 25 до 69 років, тоді як у пацієнтів старше 70 років фіксувалось її зниження. Згідно з нашими результатами [200,203] у хворих із гострою ТЕЛА невисокого ризику вік  $\geq 54$  років асоціюється з несприятливим перебігом захворювання.

Певну складність становить питання ролі ожиріння, яке розглядається як один із факторів ризику розвитку ТЕЛА [17,18,125-129]. Встановлено, що у пацієнтів з ожирінням ризик виникнення ТЕЛА у 6,2 рази вище, особливо у віці понад 50 років, а ожиріння III стадії за ризиком розвитку ВТЕ дорівнює впливу вродженої тромбофілії [129]. Достеменно відомо, що ожиріння є відомим фактором, що негативно впливає на стан серцево-судинної системи, підвищуючи ризик розвитку ГІМ, ГПМК, ФП, як появи вперше виниклої, так і рецидиву

аритмії після відновлення СР; СН [139,140,144-146]. Також ожиріння підвищує ризик розвитку і ЦД 2 типу, низки онкологічних захворювань, СОАС та інших хвороб [133-138,143,144]. Водночас існує ряд досліджень, які демонструють, що смертність серед пацієнтів із ТЕЛА як високого, так і невисокого ризиків, та супутнім ожирінням є нижчою, ніж у пацієнтів без ожиріння як у госпітальному, так і позагоспітальному періодах. Це явище отримало назву «obesity paradox» [152-155], що не узгоджується з результатами нашого дослідження, так як ожиріння було незалежним фактором, що асоціювалося з несприятливим госпітальним перебігом у гемодинамічно стабільних пацієнтів з гострою ТЕЛА [200,203], в той час як у хворих на ТЕЛА високого ризику такої асоціації ми не знайшли [199,201]. Наразі важко пояснити механізми цього парадоксу – сучасна література пропонує різні пояснення з обговоренням захисної ролі жирової тканини як джерело енергії, лептину, а також особливостей перебігу запального процесу. Безумовно ці суперечливі дані потребують подальшого вивчення, але ми не маємо бути оманливими: ожиріння достовірно збільшує ризик смертності від будь-яких причин [131,132,147-149], користь від «obesity paradox» нівелюється збільшенням захворюваності на серцево-судинні (в тому числі і ФП), онкологічні хвороби, ЦД 2 типу, СОАС тощо – тим самим збільшуючи загальну смертність. Звичайно, що нормалізація ваги тіла допоможе як знизити і смертність, і розповсюдженість вищенаведених хвороб, включно і ФП, і ТЕЛА [141,142,150,151]. Аналізуючи публікації з приводу цього фактору, виявлено, що якщо ожиріння має негативний вплив на стан здоров'я людини, то з приводу надмірної ваги – вищенаведені асоціації не спостерігаються [147-149].

При порівнянні отриманих результатів нашого дослідження [200,203] зі шкалами PESI, sPESI, у нас постало запитання, а чому наявність онкологічного захворювання не було також достовірним фактором, що негативно впливав на госпітальну летальність. Вірогідною відповіддю є те, що шкали PESI, sPESI характеризують 30-денний прогноз, в той час як ми характеризували

госпітальний, враховуючу що в середньому цей період тривав  $10,5 \pm 2,8$  діб. Таким чином негативний вплив онкологічного захворювання на прогноз у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику міг бути просто нереалізованим в госпітальному періоді – і як демонструють результати проспективного етапу, онкологічні захворювання асоціюються зі смертністю вже у віддаленому періоді [200,203].

Говорячи про дослідження, що стосуються віддаленого періоду, варто навести дані дослідження групи науковців під керівництвом Dzikowska-Diduch et al [165], що вивчали динаміку змін ЕКГ, Ехо-КГ та NT-proBNP у 384 пацієнтів з гострою ТЕЛА протягом 6 місяців. Через півроку після гострої ТЕЛА відсутність задишки зазначили тільки 40,6% пацієнтів. Серед причин задишки та обмеженої ФН дослідники наводять хронічну СН (50%), ХТЕЛГ (8,4%), ФП, що виникла вже після гострої ТЕЛА (6,5%). Цікаво, що після гострої ТЕЛА практично половина пацієнтів приймала АВК (аценокумарол або варфарин): 44,1% пацієнтів, які скаржились в подальшому на задишку, та 62,8% пацієнтів, що не мали задишку через 6 місяців. Ми не маємо інформації, а чи досягли всі пацієнти бажаного МНВ і чому була обрана саме така тактика в плані вибору АВК в якості ОАКТ; в нашій проспективній групі 96,6% пацієнтам ми призначали ПОАК на подальший амбулаторний прийом [202]. У дослідженні [165] варто підкреслити, що абсолютно всі хворі з ФП мали скарги на задишку. Автори наголошують, що майже у кожного п'ятого хворого було підвищення  $NT\text{-}proBNP > 125$  пг/мл через 6 місяців, незважаючи на відсутність задишки та обмежень у ФН. У дослідженні також не наводиться, а чи проводили дослідники корекцію значень  $NT\text{-}proBNP$  згідно з віком, наявністю ФП/ТП, ожирінням, ХХН. Окремо пацієнтів з ФП після гострої ТЕЛА не вивчали. Також відсутня інформація щодо використання тривалого моніторингу ЕКГ для оцінки порушень ритму у пацієнтів з перенесеною ТЕЛА.

Розглядаючи роль  $NT\text{-}proBNP$  у оцінці віддаленого прогнозу у пацієнтів з перенесеною ТЕЛА наводимо дослідження Kauppi J et al [177], в якому рівень

NT-proBNP > 1000 пг/мл, а також СРБ > 50 мг/л під час гострої ТЕЛА асоціювались з гіршим прогнозом протягом майже 4 років. Дослідження, проведене Gurmehar et al [178], також акцентує увагу, що підвищені рівні NT-proBNP під час гострої ТЕЛА асоціюються з несприятливим прогнозом як у короткостроковому, так і віддаленому періодах. Цікавим є ознайомитися з роботою Nemet DM et al [176], за результатами якого виявлено, що рівень NT-proBNP > 600 пг/мл у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутніми онкологічними захворюваннями асоціювався з гіршим госпітальним, так і позагоспітальним прогнозами, а також підвищеним ризиком рецидиву ТЕЛА. Наші пацієнти з проспективної групи, що мали онкологічні захворювання в якості супутніх хвороб, мали в середньому більші значення NT-proBNP, проте рецидивів ТЕЛА ми не спостерігали за весь час спостереження, як і кровотеч на тлі прийому ПОАК. Окремі дослідження, які були присвячені оцінці NT-proBNP у пацієнтів з перенесеною ТЕЛА та супутньою ФП, не було нами знайдено як у вітчизняних, так і закордонних джерелах.

Оцінка ролі ХМ ЕКГ серед пацієнтів з гострою ТЕЛА з метою виявлення ФП вивчалась у дослідженні Westerlund E et al [179], за результатами якого цей метод не призвів до виявлення ФП. Варто зауважити, що вибірка у вищенаведеному дослідженні склала 89 хворих з гострою ТЕЛА, при тому що добове ХМ ЕКГ було проведено тільки 40 пацієнтам. Згідно з нашими результатами [202] тільки у 2 з 90 пацієнтів через 3 та 6 місяців було виявлено пароксизми ФП з самостійним відновленням СР за допомогою добового ХМ ЕКГ. Як відомо, ці пацієнти мали супутні онкологічні захворювання і проходили курси променевої та хіміотерапії, що в свою чергу може сприяти розвитку ФП – наразі є чимало досліджень, що підтверджують це [180-186]. Ознайомившись з європейськими та оновленими американськими рекомендаціями [17,18], ХМ ЕКГ не розглядається рутинним методом обстеження пацієнтів з гострою ТЕЛА при відсутності інших показів.

З іншого боку необхідно пам'ятати, що ХМ ЕКГ має низьку діагностичну цінність щодо виявлення тих же пароксизмів ФП, якщо вони не є частими – і чим довшим є моніторування ЕКГ (декілька діб, місяць і більше), тим більше є вірогідність зафіксувати різні порушення ритму, в тому числі і ФП, що також доведено низкою досліджень [187-190]. Через ряд причин ми наразі не можемо використовувати пристрої для більш тривалого моніторування ЕКГ -- і не виключаємо, що вірогідність зафіксувати пароксизми ФП будуть вище у пацієнтів з гострою ТЕЛА. З урахуванням даних літератури та наших результатів ми припускаємо, що ХМ ЕКГ при відсутності загальноновизнаних показань може бути розглянуто додатково пацієнтам з гострою ТЕЛА і супутніми онкологічними захворюваннями незалежно від статусу проведеної протипухлинної терапії як в госпітальному, так і в позагоспітальному періодах, а також хворим, що мають підвищений ризик розвитку ФП згідно з шкали HARMS<sub>2</sub>-AF [44,191-193].

Необхідно також обговорити публікації, що стосуються ехокардіографічних змін у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньою ФП. Так за даними відомій нам дослідницькій роботі К. Ptaszynska–Korczynska et al [52] продемонстровані особливості ПВС у хворих з гострою ТЕЛА і супутньою ФП, а саме більші розміри як ПП, так і ПШ. Нагадаємо, що за нашими даними достовірно значуще відрізнялися тільки розміри ПП та ІО ПП, але не ПШ, що, ймовірно, пов'язано із залученням у ремоделювання не тільки ЛП, але і ПП у пацієнтів з супутньою ФП. Стосовно ж оцінки значень ІО ПП, а також спекл-трекінгової Ехо-КГ з визначенням поздовжніх стрейнів вільної стінки ПШ у пацієнтів з гострою ТЕЛА та супутньої ФП слід відразу відповісти, що дослідження які вивчали б це питання як у вітчизняній, так і закордонній літературі відсутні. Більш того оцінка систолічних стрейнів є сама по собі ускладненою у пацієнтів з супутньою ФП. З огляду на це ми згадаємо ряд досліджень, що хоча б опосередковано стосуються нашої проблеми. За результатами досліджень співробітників нашої кафедри [175]

фактори, що були пов'язані з негативним віддаленим прогнозом у пацієнтів з гострою ТЕЛА, включали в себе знову ж таки ФП, а також більш низькі значення сегментарної ФВ апікального ПШ сегмента за даними спекл-трекінгової Ехо-КГ.

Згідно з даними Wiliński J et al [195] визначення поздовжніх стрейнів вільної стінки ПШ може нести додаткову інформацію щодо функції міокарда ПШ. За матеріалами роботи Tzourtzos et al [80] оцінка поздовжніх систолічних стрейнів вільної стінки ПШ (особливо середніх відділів) навіть з урахуванням складності та ряду обмежень може допомогти у отриманні більше прогностичної інформації у пацієнтів з гострою ТЕЛА, корелюючи як з PESI, так з рівнями NT-proBNP. Результати досліджень Dahhan T et al [167] та Wilson R [168] також підтверджують наявність зв'язку між показниками поздовжніх стрейнів вільної стінки ПШ та летальністю протягом 30 діб. Крім того, за даними Vitarelli et al [169] зниження показників систолічного стрейну ПШ може зберігатись до 6 місяців після гострої ТЕЛА і асоціюватися з несприятливим прогнозом.

Нагадаємо, що за даними проспективного етапу нашого дослідження через рік після гострої ТЕЛА пацієнти з СР мали достовірне покращення значень систолічних стрейнів як середніх, так і верхівкових відділів вільної стінки ПШ, в той час як пацієнти з супутньою ФП – верхівкових та базальних. Навіть через рік після гострої ТЕЛА значна частина пацієнтів (особливо з супутньою ФП) не досягла нормальних значень систолічних стрейнів вільної стінки ПШ [202]. Показово навести результати дослідження L Soulat-Dufour et al [170], в яких продемонстровано, що більші значення ІО ПП та нижчі – систолічних стрейнів вільної стінки ПШ негативно впливають на віддалений прогноз у пацієнтів після перенесеної гострої ТЕЛА (термін спостереження склав  $45,0 \pm 16,6$  місяців). Немає інформації за матеріалами дослідження щодо того, чи є особливості цих показників у пацієнтів після гострої ТЕЛА на тлі супутньої ФП. У роботі S Alhakak et al [171] зазначено, що зниження систолічних стрейнів ПШ у довготривалій перспективі асоціюється з підвищеним розвитком ФП, ГПМК, а за

даними дослідження Ji M [172] – гіршим перебігом СН незалежно від ФВ ЛШ. Тут нам необхідно пригадати ФВ ЛШ пацієнтів з супутньою ФП проспективної групи – і в середньому вона була збереженою. З приводу ІО ПП маємо додатково згадати декілька досліджень: так збільшення ІО ПП може бути передвісником розвитку ФП, навіть після проведеної кардіоверсії за результатами Han JM et al [173] – і асоціюється зі збільшеною кількістю випадків ГПМК, застійної СН та в цілому смертності за матеріалами роботи Ko KY et al [174]. Схожі результати отримали і ми при проведенні динамічного спостереження у пацієнтів з проспективної групи.

Таким чином підсумовуючи результати дисертаційної роботи у контексті порівняння зі світовими даними, ФП не є рідкою знахідкою і зустрічається у 16,1–26,8% пацієнтів з гострою ТЕЛА (при цьому у майже половини ця аритмія є вперше діагностованою). Пацієнти з гострою ТЕЛА та супутньою ФП (на відміну від пацієнтів з СР) є в середньому старші на 8,6 – 10,3 роки; частіше мають АГ, ЦД 2 типу, хронічну СН, а також ожиріння. Вперше в рамках нашої популяції продемонстровано, що ФП незалежно від часу виникнення достовірно пов'язана з гіршим госпітальним прогнозом у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, підвищуючи ризик летальності на 18%, водночас як вплив на прогноз серед хворих високого ризику не був доведений. Більш того ФП асоційована з гіршим 12-місячним прогнозом у пацієнтів з перенесеною ТЕЛА. З'ясовано, що проведення рутинне ХМ ЕКГ пацієнтам з гострою ТЕЛА не призвело до збільшення виявлення ФП в госпітальному періоді. У хворих з гострою ТЕЛА та супутньою ФП на відміну від пацієнтів з СР статистично значуще більші розміри обох передсердь, ІО ПП, нижча ФВ ЛШ, а також значення поздовжніх систолічних стрейнів вільної стінки ПШ як під час госпітального періоду, так і через 12 місяців. Наявність ФП у пацієнтів з гострою ТЕЛА також асоційована з більшим рівнем NT-proBNP як в гострому, так і у віддаленому періоді у порівнянні з пацієнтами з СР. З урахуванням вищенаведеного та ряду обмежень

нашого дослідження, збільшення кількості вибірки, залучення інших клінік, подальші спостереження за пацієнтами та дослідження, а також вдосконалення терапії можуть покращити як розуміння та вивчення цього питання, так і прогноз пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

Дане дисертаційне дослідження на підставі аналізу клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних характеристик; особливостей клінічного перебігу та визначення прогностичних критеріїв (як клінічних, так і лабораторно-інструментальних) несприятливого прогнозу у госпітальному та віддаленому періодах при річному проспективному спостереженні містить новий та унікальний погляд на роль ФП у пацієнтів з гострою ТЕЛА, що доводить доцільність використовувати наявність цієї аритмії в стратифікації ризику додатково до шкал PESI, sPESI, NEWS-2, Bova.

1. ФП зустрічається у 16,1–26,8% пацієнтів з гострою ТЕЛА (при цьому у майже половини ця аритмія є вперше діагностованою).

2. Пацієнти з гострою ТЕЛА та супутньою ФП на відміну від пацієнтів з СР є в середньому старші на 8,6 – 10,3 роки, частіше мають АГ, ЦД 2 типу, хронічну СН, а також ожиріння.

3. ФП незалежно від часу виникнення (хоч з найбільш виразним ефектом для вперше зафіксованої) достовірно пов'язана з гіршим госпітальним прогнозом у пацієнтів з ТЕЛА невисокого ризику, підвищуючи ризик летальності на 18%, в той час як вплив на прогноз серед хворих високого ризику не був доведений.

4. ФП асоційована з гіршим річним прогнозом у пацієнтів з ТЕЛА, а також достовірно більшими рівнями NT-proBNP, розмірами обох передсердь, ІО ПП, нижчими ФВ ЛШ і поздовжніх систолічних стрейнів вільної стінки ПШ як в госпітальному, так і 12-місячному періодах.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Наявність похилого віку, АГ, ЦД 2 типу, ожиріння у пацієнтів з гострою ТЕЛА збільшує вірогідність виявлення ФП.

2. Рекомендовано врахувати такі фактори як наявність ФП (особливо вперше зафіксована), ВТЕ в анамнезі, ожиріння,  $SpO_2 \leq 86\%$ , вік  $> 54$  роки,  $P_{сер}$  у ЛА  $> 54$  мм рт. ст., САТ  $\leq 124$  мм рт. ст., ЧСС  $\geq 110$  уд/хв додатково до шкал PESI, sPESI для стратифікації ризику пацієнтів на гостру ТЕЛА невисокого ризику з метою покращення прогнозу. Водночас вплив на прогноз серед хворих високого ризику не був доведений.

3. Рутинне проведення ХМ ЕКГ пацієнтам з гострою ТЕЛА не призводить до збільшення виявлення ФП в госпітальному періоду.

4. Рекомендовано додатково проводити визначення ІО ПП; базального, середнього, верхівкового систолічних стрейнів вільної стінки ПШ, а також рівнів NT-proBNP пацієнтам з гострою ТЕЛА та супутньою ФП як в госпітальному, так і позагоспітальному періодах для оцінки ступеня дисфункції правих відділів серця.

5. У позагоспітальному періоді запропоновано проводити більш ретельне динамічне спостереження за пацієнтами, що мали ФП та онкологічне захворювання на тлі гострої ТЕЛА, тому що ці фактори асоційовані з гіршим віддаленим 12-місячним прогнозом.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hagiya H, Harada K, Nishimura Y, Yamamoto M, Nishimura S, Yamamoto M, Niimura T, Osaki Y, Vu QT, Fujii M, Sako N, Takeda T, Hamano H, Zamami Y, Koyama T. Global trends in mortality related to pulmonary embolism: an epidemiological analysis of data from the World Health Organization mortality database from 2001 to 2023. *EClinicalMedicine*. 2025 Jul 31;86:103389. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103389. PMID: 40791890; PMCID: PMC12336653.
2. Marschang P, Gerotziafas G, Kozak M, et al. Epidemiology of venous thromboembolism: implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2025; 135: 17105. doi:10.20452/pamw.17105
3. Naveed, M, Ali, A, Neppala, S. et al. TRENDS IN PULMONARY EMBOLISM RELATED MORTALITY IN ADULTS WITH AND WITHOUT HEART FAILURE IN THE UNITED STATES: INSIGHTS FROM THE CDC WONDER DATABASE (1999-2023). *JACC*. 2025 Apr, 85 (12\_Supplement) 2806. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(25\)03290-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(25)03290-5)
4. AlSheef M, Alshammari FT, Alhawish MK, Alghamdi AG, Alqudhybi AF, Abu-Shaheen A. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: An institutional registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 22;9:928094. doi: 10.3389/fcvm.2022.928094. PMID: 35958419; PMCID: PMC9361013.
5. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MTW, Li H, Chin YH, Kong G, Anand VV, Wang JW, Muthiah M, Jain V, Mehta A, Lim SL, Foo R, Figtree GA, Nicholls SJ, Mamas MA, Januzzi JL, Chew NWS, Richards AM, Chan MY. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol*. 2025 Aug 25;32(11):1001-1015. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281. PMID: 39270739.
6. Joynt Maddox KE, Elkind MSV, Aparicio HJ, Commodore-Mensah Y, de Ferranti SD, Dowd WN, Hernandez AF, Khavjou O, Michos ED, Palaniappan L, Penko J, Poudel R, Roger VL, Kazi DS; American Heart Association. Forecasting the Burden of

Cardiovascular Disease and Stroke in the United States Through 2050-Prevalence of Risk Factors and Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Jul 23;150(4):e65-e88. doi: 10.1161/CIR.0000000000001256. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38832505.

7. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10481):813-838. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1. Epub 2025 Mar 3. Erratum in: *Lancet*. 2025 Aug 23;406(10505):810. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01722-2. PMID: 40049186; PMCID: PMC11920007.

8. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 5;24(4):3169. doi: 10.3390/ijms24043169. PMID: 36834580; PMCID: PMC9964264.

9. Takahashi EA, Sista AK, Addison D, Bikdeli B, Bishay VL, Gu S, Hood MN, Litmanovich D, Misra S, Reddy G; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Peripheral Vascular Disease. Disparities in Current Pulmonary Embolism Management and Outcomes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2025 Apr 15;151(15):e944-e955. doi: 10.1161/CIR.0000000000001306. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40109246; PMCID: PMC12338217.

10. Chen Q, van Rein N, Scheres LJJ, Kempers EK, Visser C, Kruip MJHA, Cannegieter SC. Incidence, risk factors, and mortality of pulmonary embolism in the Netherlands (2015-22): sex differences and shifts during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Eur Heart J*. 2025 Jul 21;46(28):2809-2821. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf211. PMID: 40172984; PMCID: PMC12277882.

11. Sedhom R, Megaly M, Elbadawi A, Elgendy IY, Witzke CF, Kalra S, George JC, Omer M, Banerjee S, Jaber WA, Shishehbor MH. Contemporary National Trends and Outcomes of Pulmonary Embolism in the United States. *Am J Cardiol.* 2022 Aug 1;176:132-138. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.060. Epub 2022 May 28. PMID: 35637010.
12. Glazier CR, Baciewicz FA Jr. Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *Int J Angiol.* 2024 Apr 12;33(2):76-81. doi: 10.1055/s-0044-1785487. PMID: 38846994; PMCID: PMC11152621.
13. Zuin M, Bikdeli B, Ballard-Hernandez J, Barco S, Battinelli EM, Giannakoulas G, Jimenez D, Klok FA, Krishnathasan D, Lang IM, Moores L, Sylvester KW, Weitz JI, Piazza G. International Clinical Practice Guideline Recommendations for Acute Pulmonary Embolism: Harmony, Dissonance, and Silence. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Oct 15;84(16):1561-1577. doi: 10.1016/j.jacc.2024.07.044. PMID: 39384264.
14. Isabelle C Van Gelder, Michiel Rienstra, Karina V Bunting, Ruben Casado-Arroyo, Valeria Caso, Harry J G M Crijns, Tom J R De Potter, Jeremy Dwight, Luigina Guasti, Thorsten Hanke, Tiny Jaarsma, Maddalena Lettino, Maja-Lisa Løchen, R Thomas Lumbers, Bart Maesen, Inge Mølgaard, Giuseppe M C Rosano, Prashanthan Sanders, Renate B Schnabel, Piotr Suwalski, Emma Svennberg, Juan Tamargo, Otilia Tica, Vassil Traykov, Stylianos Tzeis, Dipak Kotecha, ESC Scientific Document Group , 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3314–3414, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
15. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL,

Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: *Circulation*. 2024 Feb 27;149(9):e936. doi: 10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jun 11;149(24):e1413. doi: 10.1161/CIR.0000000000001263. PMID: 38033089; PMCID: PMC11095842.

16. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. doi: 10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum in: *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001142. PMID: 35363499.

17. Writing Committee Members; Creager MA, Barnes GD, Giri J, Mukherjee D, Jones WS, Burnett AE, Carman T, Casanegra AI, Castellucci LA, Clark SM, Cushman M, de Wit K, Eaves JM, Fang MC, Goldberg JB, Henkin S, Johnston-Cox H, Kadavath S, Kadian-Dodov D, Keeling WB, Klein AJP, Li J, McDaniel MC, Moores LK, Piazza G,

Prenger KS, Pugliese SC, Ranade M, Rosovsky RP, Russo F, Secemsky EA, Sista AK, Tefera L, Weinberg I, Westafer LM, Young MN. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN Guideline for the Evaluation and Management of Acute Pulmonary Embolism in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026 Mar 24;153(12):e977-e1051. doi: 10.1161/CIR.0000000000001415. Epub 2026 Feb 19. PMID: 41712677.

18. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, Geert-Jan Geersing, Veli-Pekka Harjola, Menno V Huisman, Marc Humbert, Catriona Sian Jennings, David Jiménez, Nils Kucher, Irene Marthe Lang, Mareike Lankeit, Roberto Lorusso, Lucia Mazzolai, Nicolas Meneveau, Fionnuala Ní Áinle, Paolo Prandoni, Piotr Pruszczyk, Marc Righini, Adam Torbicki, Eric Van Belle, José Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group , 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

19. Unat ÖSS, Korkmaz P, Çinkooğlu A, Can Ö, Soydan E, Bayraktaroğlu S, Çok G, Savaş R, Karbek Akarca F, Nalbantgil S, Çınar C, Uyar M, Demirağ K, Yağdi T, Engin Ç, Erdiñç M, Bacakoğlu F. Comparison of half-dose alteplase and LMWH in intermediate-high risk pulmonary embolism: a single-center observational study. *Egypt Heart J*. 2025 Jul 25;77(1):74. doi: 10.1186/s43044-025-00669-5. PMID: 40711625; PMCID: PMC12297098.

20. Melamed R, Tierney DM, Xia R, Brown CS, Mara KC, Lillyblad M, Sidebottom A, Wiley BM, Khapov I, Gajic O. Safety and Efficacy of Reduced-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Acute Pulmonary Embolism: A Multicenter Observational

- Comparative Effectiveness Study. *Crit Care Med.* 2024 May 1;52(5):729-742. doi: 10.1097/CCM.00000000000006162. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38165776.
21. Song X, Ge Q, Zhu G, Zhao P, Luo J, Zheng H, Wang Y, Cong Z, Shen Y. Safety and efficacy of low-dose versus high-dose alteplase for pulmonary embolism: a retrospective study from MIMIC-IV. *J Thorac Dis.* 2026 Feb 28;18(2):61. doi: 10.21037/jtd-2025-aw-2390. Epub 2026 Feb 10. PMID: 41816495; PMCID: PMC12972781.
22. Haber, Ariel; Jutba, Ada; Kaseer, Haya; Younis, Moustafa; Ataya, Ali. 1189: LOW-DOSE VERSUS STANDARD-DOSE ALTEPLASE FOR THE TREATMENT OF HIGH-RISK PULMONARY EMBOLISM. *Critical Care Medicine* 52(1):p S566, January 2024. | DOI: 10.1097/01.ccm.0001002920.92459.e3
23. Garg SK. The dose of alteplase in massive pulmonary embolism: should it be individualized? *Acute Crit Care.* 2025 May;40(2):351-353. doi: 10.4266/acc.000850. Epub 2025 May 30. PMID: 40494601; PMCID: PMC12151745.
24. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023 May 1;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36866678; PMCID: PMC10364614.
25. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A, Nikas D, Kaiafa G, Dimakakos E. Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *J Clin Med.* 2025 Jan 23;14(3):733. doi: 10.3390/jcm14030733. PMID: 39941405; PMCID: PMC11818257.
26. Siniscalchi, C.; Bernardi, F.F.; Di Micco, P.; Perrella, A.; Meschi, T.; Trama, U. Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Immuno* 2024, 4, 620-628. <https://doi.org/10.3390/immuno4040036>
27. Kobayashi T, Pugliese S, Sethi SS, Parikh SA, Goldberg J, Alkhafan F, Vitarello C, Rosenfield K, Lookstein R, Keeling B, Klein A, Gibson CM, Glassmoyer L, Khandhar S, Secemsky E, Giri J. Contemporary Management and Outcomes of Patients With

- High-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jan 2;83(1):35-43. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.026. PMID: 38171708; PMCID: PMC12737870.
28. Silver MJ, Giri J, Duffy Á, Jaber WA, Khandhar S, Ouriel K, Toma C, Tu T, Horowitz JM. Incidence of Mortality and Complications in High-Risk Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023 Jan 27;2(1):100548. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100548. PMID: 39132523; PMCID: PMC11308857.
29. Silver MJ, Gibson CM, Giri J, Khandhar S, Jaber W, Toma C, Mina B, Bowers T, Greenspon L, Kado H, Zlotnick DM, Chakravarthy M, DuCoffe AR, Butros P, Horowitz JM. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTrieve Mechanical Thrombectomy or Other Contemporary Therapies: Results From the FLAME Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023 Oct;16(10):e013406. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013406. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37847768; PMCID: PMC10573120.
30. Alabi FO, Ghaneie A, Koury I, Alkhateeb HA, Liu J, Guo M, Fawwaz BAB, Cordero A, Umeh F. Management of intermediate high-risk pulmonary embolism: a single-center retrospective study. *Front Cardiovasc Med.* 2025 Aug 29;12:1483968. doi: 10.3389/fcvm.2025.1483968. PMID: 40951828; PMCID: PMC12425996.
31. Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, Alvarez M, Jaber WA, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 30;58(9):1186. doi: 10.3390/medicina58091186. PMID: 36143863; PMCID: PMC9504600.
32. Brunton N, McBane R, Casanegra AI, Houghton DE, Balanescu DV, Ahmad S, Caples S, Motiei A, Henkin S. Risk Stratification and Management of Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2024 Jan 2;13(1):257. doi: 10.3390/jcm13010257. PMID: 38202264; PMCID: PMC10779572.

33. Eckelt J, Hobohm L, Merten MC, Pagel CF, Eggers AS, Lerchbaumer MH, Stangl K, Hasenfuß G, Konstantinides S, Schmidtmann I, Lankeit M, Ebner M. Long-term mortality in patients with pulmonary embolism: results in a single-center registry. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Jun 14;7(5):100280. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100280. PMID: 37601025; PMCID: PMC10439384.
34. Valerio L, Grochtdreis T, Mavromanoli AC, Farmakis IT, Abele C, Neusius T, Mohr K, Christodoulou KC, Hobohm L, Keller K, Konnopka A, Barco S, Konstantinides SV. Burden and long-term impact of pulmonary embolism on health-related quality of life: a matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2025 Oct 28;32(15):1506-1514. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf307. PMID: 40367140.
35. Watanabe A, Kuno T, Miyamoto Y, Ueyama HA, Gotanda H, Bangalore S, Tsugawa Y. Long-Term Outcomes Following Catheter-Based Therapies in Older Adults With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Adv.* 2025 Oct;4(10 Pt 1):101770. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101770. Epub 2025 May 28. PMID: 40439656; PMCID: PMC12541226.
36. Alikhan R, Howard LS, Johnson M, Sweeney S, Kiely DG, Pepke-Zaba J. Practical guide to management after an acute pulmonary embolism. *BMJ Open Respir Res.* 2025 Sep 23;12(1):e003028. doi: 10.1136/bmjresp-2024-003028. PMID: 40992888; PMCID: PMC12458777.
37. Abdulrahman Al Raizah, Mohammed Ziyadah, Abdulaziz Alahmary, Nahla Wahby, Albarra Madkhali, Mohsen Al Zahrani, Aymen Hejazi, Ahmed Alaskar, Mshabab Alrizah; A Novel Score for Prediction of Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 5566. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-206705>
38. Yamashita Y, Morimoto T, Chatani R, Nishimoto Y, Ikeda N, Kobayashi Y, Ikeda S, Kim K, Inoko M, Takase T, Tsuji S, Oi M, Takada T, Otsui K, Sakamoto J, Ogihara Y, Inoue T, Usami S, Chen PM, Togi K, Koitabashi N, Hiramori S, Doi K, Mabuchi H, Tsuyuki Y, Murata K, Takabayashi K, Nakai H, Sueta D, Shioyama W, Dohke T,

- Nishikawa R, Kaneda K, Ono K, Kimura T; COMMAND VTE Registry-2 Investigators. Newly Diagnosed Cancer After Diagnosis of Venous Thromboembolism - Insights From the COMMAND VTE Registry-2. *Circ J*. 2026 Mar 25;90(4):410-417. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0786. Epub 2024 Dec 21. PMID: 39710396.
39. Li X, Li Z, He H, Wang S, Su H, Kang G. Global burden and health inequality of atrial fibrillation/atrial flutter from 1990 to 2021. *Front Cardiovasc Med*. 2025 May 21;12:1585980. doi: 10.3389/fcvm.2025.1585980. PMID: 40469078; PMCID: PMC12133759.
40. Oltman CG, Kim TP, Lee JWY, Lupu JD, Zhu R, Moussa ID. Prevalence, Management, and Comorbidities of Adults With Atrial Fibrillation in the United States, 2019 to 2023. *JACC Adv*. 2024 Oct 10;3(11):101330. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101330. PMID: 39741649; PMCID: PMC11686049.
41. Karakasis P, Pamporis K, Siontis KC, Theofilis P, Samaras A, Patoulias D, Stachteas P, Karagiannidis E, Stavropoulos G, Tzikas A, Kassimis G, Giannakoulas G, Karamitsos T, Katritsis DG, Fragakis N. Major clinical outcomes in symptomatic vs. asymptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2025 Apr 1;46(13):1189-1202. doi: 10.1093/eurheartj/ehae694. PMID: 39428997.
42. Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, Guo Y, Johnsen S. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Feb 1;37:100786. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100786. PMID: 38362546; PMCID: PMC10866942.
43. Pamporis K, Karakasis P, Sagris M, Theofilis P, Milaras N, Pantelidaki A, Mourouzis I, Fragakis N, Vlachos K, Kordalis A, Tsiachris D. Prevalence of asymptomatic atrial fibrillation and risk factors associated with asymptomatic status: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2025 Mar 7:zwaf138. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf138. Epub ahead of print. PMID: 40053837.
44. Louise Segan, Rodrigo Canovas, Shane Nanayakkara, David Chieng, Sandeep Prabhu, Aleksandr Voskoboinik, Hariharan Sugumar, Liang-Han Ling, Geoff Lee,

Joseph Morton, Andre LaGerche, David M Kaye, Prashanthan Sanders, Jonathan M Kalman, Peter M Kistler, New-onset atrial fibrillation prediction: the HARMS<sub>2</sub>-AF risk score, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 36, 21 September 2023, Pages 3443–3452, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad375>.

45. Ткаченко ОВ, Тонковид ОБ, Орлова НМ. Аналіз епідеміології ішемічного інсульту в Україні за матеріалами дослідження глобального тягаря хвороб (GBD-2021). *Intermedical Journal*. 2024;2:123–130. DOI: <https://doi.org/10.32782/2786-7684/2024-2-21>

46. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, F Grupper M, Rautalin I. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025 Feb;20(2):132-144. doi: 10.1177/17474930241308142. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39635884; PMCID: PMC11786524.

47. Prendes CF, Rantner B, Hamwi T, Stana J, Feigin VL, Stavroulakis K, Tsilimparis N; GBD Collaborators Study Group. Burden of Stroke in Europe: An Analysis of the Global Burden of Disease Study Findings From 2010 to 2019. *Stroke*. 2024 Feb;55(2):432-442. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.042022. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38252754.

48. Suomalainen OP, Martinez-Majander N, Broman J, Mannismäki L, Aro A, Curtze S, Pakarinen S, Lehto M, Putaala J. Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Epidemiology, Screening, and Prognosis. *J Clin Med*. 2023 Dec 20;13(1):30. doi: 10.3390/jcm13010030. PMID: 38202037; PMCID: PMC10779359.

49. Класифікація, стандарти діагностики та лікування порушень ритму та провідності серця/за ред.О.С.Сичова. Київ: Четверта хвиля, 2025 с. 324.

50. Скибчик ВА, Соломенчук ТМ. Рекомендації Європейського товариства кардіологів із фібриляції передсердь 2024 року: основні положення щодо лікування — принцип AF-CARE. Частина 1. Практикуючий лікар, 2024. № 3. с. 4-10. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-3.4

51. Скибчик ВА, Соломенчук ТМ, Скибчик ЯВ. Рекомендації Європейського товариства кардіологів із фібриляції передсердь 2024 року: зменшення вираженості симптомів шляхом контролю частоти шлуночкових скорочень та контролю ритму. Частина 2. Практикуючий лікар, 2025, №1, с. 5-16. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-1.5.
52. Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Sobkowicz B. Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int*. 2019 Aug 19;2019:7846291. <https://doi.org/10.1155/2019/7846291>
53. Kushnir A, Bernstein S, Barbhuiya CR, Jankelson L, Holmes D, Aizer A, Park D, Spinelli M, Garber L, Yang F, Chinitz LA. Persistent Left Atrial Appendage Thrombus in Atrial Fibrillation Despite Anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2025 Jul;36(7):1613-1618. doi: 10.1111/jce.16718. Epub 2025 May 15. PMID: 40371618.
54. Zhao Z, Zhang X. Current Status of Left Atrial Appendage Thrombus with Atrial Fibrillation. *Cardiol Discov* 2023;3(3):203–211. doi: 10.1097/CD9.0000000000000095
55. Cui J, Zhang Y, Wang Y, Liu F, Lai H, Ji Q, Wang C. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with rheumatic atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025 Jan 13;25(1):19. doi: 10.1186/s12872-025-04473-6. PMID: 39806292; PMCID: PMC11726944.
56. Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solari M, Geyer A, De Sensi F, Limbruno U. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019 Jun 12;15(3):e225-e230. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00128. PMID: 30910768.
57. García-Fernández MÁ, Cresti A. Right Atrial Appendage Thrombus: "Can Be Found if You Look for It". *JACC Case Rep*. 2023 Jan 4;5:101702. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.101702. PMID: 36636508; PMCID: PMC9830458.
58. Ahmed Khair L, Ali SM, Alyazidi IM, Ali AL. Right Atrial Appendage Thrombus as a Rare Source of Pulmonary Embolism: Multimodality Imaging and Clinical

Implications. *Cureus*. 2025 Sep 28;17(9):e93409. doi: 10.7759/cureus.93409. PMID: 41164077; PMCID: PMC12560804.

59. Sakata K, Goda A, Furuya M, Ito J, Endo H, Kubota H, Nagahama K, Shibahara J, Soejima K. Right Atrial Appendage Thrombus in a Patient Undergoing Thoracoscopic Left Atrial Appendectomy for Atrial Fibrillation. *JACC Case Rep*. 2022 Nov 3;5:101635. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.09.005. PMID: 36636509; PMCID: PMC9830463.

60. Sharma A, Machanahalli Balakrishna A, Sharma A, Slattery T. Right atrial appendage thrombus in a patient with a left atrial appendage occlusion device. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022 Apr 27;35(4):520-521. doi: 10.1080/08998280.2022.2065104. PMID: 35754561; PMCID: PMC9196800.

61. Leguízamo-Martínez LM, Ballarin ME, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Sánchez-Sáez F and Sabaté M (2025) Real-world adherence trajectories to direct oral anticoagulants in naive patients with atrial fibrillation in Spain. *Front. Pharmacol*. 16:1562620. doi: 10.3389/fphar.2025.1562620

62. Fatima B, Mohan A, Altaie I, Abughosh S. Predictors of adherence to direct oral anticoagulants after cardiovascular or bleeding events in Medicare Advantage Plan enrollees with atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024 May;30(5):408-419. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.5.408. PMID: 38701026; PMCID: PMC11068655.

63. Quirós López R, Formiga Pérez F, Beyer-Westendorf J. Adherence and persistence with direct oral anticoagulants by dose regimen: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(4):1096-1113. doi:10.1111/bcp.70003

64. Smits E, Andreotti F, Houben E, Crijns HJGM, Haas S, Spentzouris G, Schink T, Gini R, Bartolini C, Penning-van Beest F, Herings R. Adherence and Persistence with Once-Daily vs Twice-Daily Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Analyses from the Netherlands, Italy and Germany. *Drugs Real World Outcomes*. 2022 Jun;9(2):199-209. doi: 10.1007/s40801-021-00289-w. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34993898; PMCID: PMC9114199.

65. Xiong W, Cheng Y, Zhao Y. Risk Scores in Venous Thromboembolism Guidelines of ESC, ACCP, and ASH: An Updated Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024 Jan-Dec;30:10760296241263856. doi: 10.1177/10760296241263856. PMID: 38887044; PMCID: PMC11185021.
66. Катеренчук І.П. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці: Навчальний посібник. 4-е видання, виправлене й доповнене. – К.: Видавничий дім Медкнига, 2025. – 240 с. ISBN 978-617-7994-19-9
67. Walkley R, Allen AJ, Cowie MR, Maconachie R, Anderson L. The cost-effectiveness of NT-proBNP for assessment of suspected acute heart failure in the emergency department. *ESC Heart Fail*. 2023 Dec;10(6):3276-3286. doi: 10.1002/ehf2.14471. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37697738; PMCID: PMC10682884
68. Sonne-Holm E, Kjærgaard J, Bang LE, Fosbøl E, Carlsen J, Winther-Jensen M. Pulmonary embolism: Age specific temporal trends in incidence and mortality in Denmark 1999-2018. *Thromb Res*. 2022 Feb;210:12-19. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.011. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34959202.
69. Jones NR, Taylor KS, Ordóñez-Mena JM, Goyder CR, Hobbs FDR, Taylor CJ. NT-proBNP testing for heart failure diagnosis in people with atrial fibrillation: A diagnostic accuracy study. *PLoS Med*. 2025 Oct 30;22(10):e1004550. doi: 10.1371/journal.pmed.1004550. PMID: 41166233; PMCID: PMC12574882.
70. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, Bozkurt B, Butler J, Chioncel O, Cleland JGF, Christodorescu R, Del Prato S, Gustafsson F, Lam CSP, Moura B, Pop-Busui R, Seferovic P, Volterrani M, Vaduganathan M, Metra M, Rosano G. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023 Nov;25(11):1891-1898. doi: 10.1002/ejhf.3036. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37712339.

71. Ostrominski JW, DeFilippis EM, Bansal K, Riello RJ 3rd, Bozkurt B, Heidenreich PA, Vaduganathan M. Contemporary American and European Guidelines for Heart Failure Management: JACC: Heart Failure Guideline Comparison. *JACC Heart Fail.* 2024 May;12(5):810-825. doi: 10.1016/j.jchf.2024.02.020. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38583167.
72. Taylor CJ, Taylor KS, Jones NR, Ordóñez-Mena JM, Bayes-Genis A, Hobbs FDR. Age-adjusted natriuretic peptide thresholds for a diagnosis of heart failure in the community: Diagnostic accuracy study. *ESC Heart Fail.* 2025 Oct;12(5):3552-3568. doi: 10.1002/ehf2.15383. Epub 2025 Jul 27. PMID: 40717271; PMCID: PMC12450762.
73. Welsh P, Campbell RT, Mooney L, Kimenai DM, Hayward C, Campbell A, Porteous D, Mills NL, Lang NN, Petrie MC, Januzzi JL, McMurray JJV, Sattar N. Reference Ranges for NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and Risk Factors for Higher NT-proBNP Concentrations in a Large General Population Cohort. *Circ Heart Fail.* 2022 Oct;15(10):e009427. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36098049; PMCID: PMC9561238.
74. Nasser MF, Jabri A, Limaye S, Sharma S, Hamade H, Mhanna M, Aneja A, Gandhi S. Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Embolism: A Review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023 Sep;36(9):906-912. doi: 10.1016/j.echo.2023.05.006. Epub 2023 May 19. PMID: 37209948.
75. Oh JK, Park JH. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2023 Jul;38(4):456-470. doi: 10.3904/kjim.2022.273. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36587934; PMCID: PMC10338244.
76. Юрій Іванів, Неля Орищин. Невідкладна ехокардіографія: Навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів факультету післядипломної освіти. Київ: Четверта хвиля, 2022. 160 с.:іл.

77. Lakkas L, Katsouras CS. Echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med.* 2023 Jul;38(4):566-567. doi: 10.3904/kjim.2023.006. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37291837; PMCID: PMC10338246.
78. Cimini LA, Candeloro M, Pływaczewska M, Maraziti G, Di Nisio M, Pruszczyk P, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of different findings at echocardiography in acute pulmonary embolism: a critical review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2023 Mar 27;9(2):00641-2022. doi: 10.1183/23120541.00641-2022. PMID: 37009027; PMCID: PMC10052508.
79. Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, Afilalo J, D'Alto M, Freed BH, Friend LB, Gargani L, Grapsa J, Hassoun PM, Hua L, Kim J, Mercurio V, Saggar R, Vonk-Noordegraaf A. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2025 Mar;38(3):141-186. doi: 10.1016/j.echo.2025.01.006. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2025 Jul;38(7):641. doi: 10.1016/j.echo.2025.05.001. PMID: 40044341.
80. Tzourtzos I, Lakkas L, Katsouras CS. Right Ventricular Longitudinal Strain-Related Indices in Acute Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas).* 2024 Sep 27;60(10):1586. doi: 10.3390/medicina60101586. PMID: 39459372; PMCID: PMC11509429.
81. Abdelnabi M, Ibrahim R, Pham HN, Heon BJ, Bcharah G, Pathangey G, Pereyra Pietri M, Farina JM, Chang IC, Arsanjani R, Ayoub C. Right Ventricular Strain by Echocardiography: Current Clinical Applications and Future Directions for Mechanics Assessment of the Forgotten Ventricle. *J Pers Med.* 2025 May 30;15(6):224. doi: 10.3390/jpm15060224. PMID: 40559087; PMCID: PMC12194349.
82. Thomas JD, Edvardsen T, Abraham T, Appadurai V, Badano L, Banchs J, Cho GY, Cosyns B, Delgado V, Donal E, Galderisi M, Lang RM, Marwick TH, Mertens L, Park M, Popescu BA, Popovic Z, Scherrer-Crosbie M, Sengupta PP, Shah S, Sogaard P, Takeuchi M, Weidemann F, Voigt JU. Clinical Applications of Strain

Echocardiography: A Clinical Consensus Statement From the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration With the European Association of Cardiovascular Imaging of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025 Nov;38(11):985-1020. doi: 10.1016/j.echo.2025.07.007. Epub 2025 Aug 26. PMID: 40864001.

83. Muraru D, Haugaa K, Donal E, Stankovic I, Voigt JU, Petersen SE, Popescu BA, Marwick T. Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jun 21;23(7):898-912. doi: 10.1093/ehjci/jeac022. PMID: 35147667.

84. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/jey042. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul 1;19(7):830-833. doi: 10.1093/ehjci/jey071. PMID: 29596561.

85. Chrusch MJ, Phan P, Fischer EA. Vascular Point-of-Care Ultrasound. *Med Clin North Am*. 2025 Jan;109(1):105-120. doi: 10.1016/j.mcna.2024.08.007. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39567087.

86. AIUM Practice Parameter for the Performance of a Peripheral Venous Ultrasound Examination, 2024 Revision. *J Ultrasound Med*. 2026 Jan;45(1):E1-E9. doi: 10.1002/jum.70049. Epub 2025 Sep 16. PMID: 40955146.

87. Akram F, Fan BE, Tan CW, Teoh WC, Prandoni P, Yap ES. The clinical application of venous ultrasound in diagnosis and follow-up of lower extremity deep vein

thrombosis (DVT): a case-based discussion. *Thromb J*. 2023 Oct 26;21(1):110. doi: 10.1186/s12959-023-00550-y. PMID: 37885036; PMCID: PMC10601227.

88. D’Oria M, Girardi L, Amgad A, Sherif M, Piffaretti G, Ruaro B, Calvagna C, Dueppers P, Lepidi S, Donadini MP. Expert-Based Narrative Review on Compression UltraSonography (CUS) for Diagnosis and Follow-Up of Deep Venous Thrombosis (DVT). *Diagnostics*. 2025; 15(1):82. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010082>.

89. Tan S, Hamarati LB, Rajiah PS, Le Gal G, Ko JP, Stojanovska J. CTA of Acute Pulmonary Embolism: Best Practices. *Semin Roentgenol*. 2022 Oct;57(4):313-323. doi: 10.1053/j.ro.2022.08.003. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36265983.

90. Klok FA, Barco S, Bertoletti L, Bhalla S, Dubois S, Le Gal G, Haramati LB, van Hooidek E, Humbert M, Konstantinides SV, Lang IM, Murphy WS, Ohno Y, Price S, Prokop M, Pruszczyk P, Rossi A, Thistlethwaite PA, West C, Remy-Jardin M. Optimal Approach to Performing and Reporting Computed Tomography Angiography for Suspected Acute Pulmonary Embolism: A Clinical Consensus Statement of the ESC Working Group on Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function, the Fleischner Society, the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the ESC, Endorsed by European Respiratory Society (ERS), Asian Society of Thoracic Radiology (ASTR), European Society of Thoracic Imaging (ESTI), and Society of Thoracic Radiology (STR). *Radiology*. 2025 Jun;315(3):e243833. doi: 10.1148/radiol.243833. PMID: 40459417.

91. Expert Panel on Cardiac Imaging; Kirsch J, Wu CC, Bolen MA, Henry TS, Rajiah PS, Brown RKJ, Galizia MS, Lee E, Rajesh F, Raptis CA, Rybicki FJ, Sams CM, Verde F, Villines TC, Wolf SJ, Yu J, Donnelly EF, Abbara S. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Pulmonary Embolism: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. 2022 Nov;19(11S):S488-S501. doi: 10.1016/j.jacr.2022.09.014. PMID: 36436972.

92. Функціональна діагностика: Підручник для лікарів-інтернів та лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України/За ред.

О.Й.Жарінова, Ю.А. Іваніва, В.О.Куця. – 2-ге вид., доповн. і переробл. – Київ: Четверта хвиля, 2021. – 784 с.:іл.

93. Холтерівське моніторування ЕКГ та зовнішнє моніторування діяльності серця. Кишенкові рекомендації. О.С.Сичов та автори. Всеукраїнська асоціація кардіологів України. Всеукраїнська асоціація аритмологів України. Київ, 2024.

94. Kim, David. "Holter Monitoring: Essential, Evolving Arrhythmia Detection." *J Cardiovasc Dis Diagn* 13 (2025):679. DOI: 10.37421/2329-9517.2025.13.679.

95. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa945. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4194. doi: 10.1093/eurheartj/ehab648. PMID: 32860505.

96. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025 Apr 7;46(14):1300. doi:

10.1093/eurheartj/ehaf031. Erratum in: Eur Heart J. 2025 Dec 1;46(45):4949. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf659. PMID: 39210715.

97. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» : затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.09.2024 № 1581. Режим доступу: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/16883422-f721-4d41-af37-15ea3f753322/dn\\_1581\\_12092024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/16883422-f721-4d41-af37-15ea3f753322/dn_1581_12092024_dod.pdf).

98. Christiaan Vrints, Felicita Andreotti, Konstantinos C Koskinas, Xavier Rossello, Marianna Adamo, James Ainslie, Adrian Paul Banning, Andrzej Budaj, Ronny R Buechel, Giovanni Alfonso Chiariello, Alaide Chieffo, Ruxandra Maria Christodorescu, Christi Deaton, Torsten Doenst, Hywel W Jones, Vijay Kunadian, Julinda Mehilli, Milan Milojevic, Jan J Piek, Francesca Pugliese, Andrea Rubboli, Anne Grete Semb, Roxy Senior, Jurrien M ten Berg, Eric Van Belle, Emeline M Van Craenenbroeck, Rafael Vidal-Perez, Simon Winther, ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3415–3537, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.

99. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

100. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes-2023* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022 Winter;41(1):4-31. doi: 10.2337/cd23-as01. Epub 2022 Dec 12. Erratum in: *Clin Diabetes.* 2023 Spring;41(2):328. doi: 10.2337/cd23-er02a. PMID: 36714254; PMCID: PMC9845083.

101. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, Costedoat-Chalumeau N, Crowther M, de Jesus G, Delluc A, Desai S, De Sancho M, Devreese KM, Diz-Kucukkaya R, Duarte-Garcia A, Frances C, Garcia D, Gris JC, Jordan N, Leaf RK, Kello N, Knight JS, Laskin C, Lee AI, Legault K, Levine SR, Levy RA, Limper M, Lockshin MD, Mayer-Pickel K, Musial J, Meroni PL, Orsolini G, Ortel TL, Pengo V, Petri M, Pons-Estel G, Gomez-Puerta JA, Raimboug Q, Roubey R, Sanna G, Seshan SV, Sciascia S, Tektonidou MG, Tincani A, Wahl D, Willis R, Yelnik C, Zuily C, Guillemain F, Costenbader K, Erkan D; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37635643.

102. Жолос О. В., Мороз О. Ф. Медична інформатика та основи статистики : методичні рекомендації / О. В. Жолос, О. Ф. Мороз та ін. ; Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Київ, 2023. 68 с. Режим доступу:

[https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/biofiziki/Library/Medychna\\_informatyka\\_ta\\_osnovy\\_statystyky\\_metod\\_rekom\\_2023\\_compressed.pdf](https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/biofiziki/Library/Medychna_informatyka_ta_osnovy_statystyky_metod_rekom_2023_compressed.pdf).

103. Dwivedi AK. How to write statistical analysis section in medical research. *J Investig Med.* 2022 Dec;70(8):1759-1770. doi: 10.1136/jim-2022-002479. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35710142; PMCID: PMC9726973.

104. Raniga D, Goda M, Hattingh L, Thorning S, Rowe M, Howes L. Left atrial volume index: A predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2024 Feb 23;51:101364. doi: 10.1016/j.ijcha.2024.101364. PMID: 38426114; PMCID: PMC10902144.

105. Melanie A Gunawardene, Stephan Willems, Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes, *EP Europace*, Volume 24, Issue Supplement\_2, June 2022, Pages ii22–ii28, <https://doi.org/10.1093/europace/euab257>
106. Pastori D, Gazzaniga G, Farcomeni A, Bucci T, Menichelli D, Franchino G, Pani A, Violi F, Pignatelli P, Fauchier L, Lip GYH. Venous Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 4,170,027 Patients. *JACC Adv.* 2023 Aug 16;2(7):100555. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100555. PMID: 38939492; PMCID: PMC11198539.
107. Parikh RR, Shenoy C, Misialek JR, Blaes A, Norby FL, Prizment AE, Soliman EZ, Loehr LR, Alonso A, Joshu CE, Platz EA, Chen LY. Associations Between Cancer and Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2025 Jun 11;9(4):100634. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2025.100634. PMID: 40568232; PMCID: PMC12192571.
108. Zakkak N, Barclay M, Gonzalez-Izquierdo A, Schmidt AF, Lip GYH, Lyratzopoulos G, Providencia R. Cancer incidence and mortality among patients with new-onset atrial fibrillation: A population-based matched cohort study. *Neoplasia.* 2025 Jan;59:101080. doi: 10.1016/j.neo.2024.101080. Epub 2024 Nov 8. PMID: 39514960; PMCID: PMC11584679.
109. Alzahrani A, Gokul K, Paleri A, Powers EM, Bailin S, Yang EH, Fradley M, Farjo P, Dominic P. New-onset atrial fibrillation as a predictor of cancer: Insights from a real-world dataset. *Heart Rhythm.* 2026 Apr;23(4):819-828. doi: 10.1016/j.hrthm.2025.10.040. Epub 2025 Oct 21. PMID: 41130552.
110. Hald EM, Rinde LB, Løchen ML, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I, Brækkan SK, Hansen JB. Atrial Fibrillation and Cause-Specific Risks of Pulmonary Embolism and Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 29;7(3):e006502. doi: 10.1161/JAHA.117.006502. PMID: 29378729; PMCID: PMC5850231.

111. Liang R, Liu D, Chen Y, Tang Y, Gao Q, Xie W, Sun Y, Zhai Z. Clinical Characteristics and Influencing Factors of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Case-Control Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2025 Jan-Dec;31:10760296251322779. doi: 10.1177/10760296251322779. Epub 2025 Apr 24. PMID: 40270083; PMCID: PMC12049626.
112. Siyuan Tan, Zixi Zhang, Qiuzhen Lin, Tao Tu, Jiayi Zhu, Gaoming Zeng, Fanqi Li, Kangrong Li, Yongguo Dai, Jiabao Zhou, Cancan Wang, Chan Liu, Yichao Xiao, Qiming Liu, Burden and age-specific trends of atrial fibrillation/atrial flutter from 1990 to 2023: a growing challenge among younger and middle-aged adults, *EP Europace*, Volume 28, Issue 4, April 2026, euag036, <https://doi.org/10.1093/europace/euag036>
113. Hemida MF, Saghir M, Ibrahim AA, Goel A, Amir Jalal A, Patel K, Saghir E, Hussein M, Gamal A, Alsaadi M, Sajjad M, Tablawy M, Alkasabrah O and Jaber Amin MH (2025) Temporal trends in mortality involving atrial fibrillation and rheumatic heart disease: a 25-year nationwide analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 12:1687555. doi: 10.3389/fcvm.2025.1687555
114. Jones NR, Smith M, Yang Y, Hobbs FDR, Taylor CJ. Trends in mortality in people with heart failure and atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2025 Aug;6(8):100734. doi: 10.1016/j.lanhl.2025.100734. Epub 2025 Aug 13. PMID: 40818479; PMCID: PMC7618696.
115. Leupp S, Sarzilla S, Caruzzo CA, Landi A, Valgimigli M, Milzi A. Refining risk stratification in acute pulmonary embolism: A comparative validation of six prognostic scores in a real-life cohort. *Int J Cardiol.* 2026 May 15;451:134247. doi: 10.1016/j.ijcard.2026.134247. Epub 2026 Feb 18. PMID: 41720405.
116. Thomas A, Mohan N, Varghese J, Kumar G, Trikkur S, Nair SB, Prasad S B, Sajan R, Theresa MM. Predictive and Prognostic Importance of National Early Warning Score 2 (NEWS2) in Emergency Room Patients. *Cureus.* 2025 Feb 24;17(2):e79538. doi: 10.7759/cureus.79538. PMID: 40144447; PMCID: PMC11942526.

117. Chen L, Sun Y, Kuek SY, Chew MF, Tan HL, Ho S. Predictive performance and temporal dynamics of national early warning score 2 (NEWS2) in detecting clinical deterioration in general ward: A large-scale validation study in Singapore. *Resusc Plus*. 2025 Sep 29;26:101120. doi: 10.1016/j.resplu.2025.101120. PMID: 41142216; PMCID: PMC12550795.
118. Lo Conte S, Fruscoloni G, Cartocci A, Vitiello M, De Marco MF, Cevenini G, Barbini P. Development and Validation of a NEWS2-Enhanced Multivariable Prediction Model for Clinical Deterioration and In-Hospital Mortality in Hospitalized Adults. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Aug 27;61(9):1543. doi: 10.3390/medicina61091543. PMID: 41010934; PMCID: PMC12471953.
119. Khalaf, Mohammad G.A.; El-Sokkary, Raafat T.I.; Sourial, Mariam L.A.; Azzouz, Ahmed M. Comparison of risk assessment scores in patients with pulmonary embolism. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 73(4):p 425-431, October-December 2024. | DOI: 10.4103/ecdt.ecdt\_32\_24
120. Mirambeaux R, Rodríguez C, Muriel A, González S, Briceño W, Durán D, Retegui A, Otero R, Bikdeli B, Jiménez D. Comparison of various prognostic scores for identification of patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2023 Mar;223:61-68. doi: 10.1016/j.thromres.2023.01.019. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36708691.
121. de Wit K, D'Arsigny CL. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2023 Nov;21(11):3016-3023. doi: 10.1016/j.jtha.2023.05.003. Epub 2023 May 13. PMID: 37187357.
122. Zhang Y, Chen Y, Chen H, Dong C, Hu X, Xu X, Zhu L, Cheng Z, Wang D, Zhang Z, Xie W, Wan J, Yang P, Wang S, Wang C, Zhai Z; CURES investigators. Performance of the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in predicting 30-day mortality after acute pulmonary embolism: Validation from a large-scale cohort. *Eur J Intern Med*. 2024 Jun;124:46-53. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.037. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38350784.

123. Cash A, Minhas AMK, Pasadyn V, Nazir S, Ariss RW, Gupta R. Trends in pulmonary embolism mortality rates by age group in the United States, 1999-2019. *Am Heart J Plus*. 2022 Feb 12;13:100103. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100103. PMID: 38560063; PMCID: PMC10978166.
124. Glise Sandblad K, Svennerholm K, Philipson J, Roupe M, Pivodic A, Sturedahl AD, Svensson CJ, Schulman S, Tavoly M. Time Trends in Cause-specific Mortality in Patients with Pulmonary Embolism Aged 50 Years and Older. *Thromb Haemost*. 2025 Aug 8. doi: 10.1055/a-2668-5296. Epub ahead of print. PMID: 40730247.
125. Zawadzka PS, Imiela AM, Pruszczyk P. The Interplay Between Obesity and Venous Thromboembolism: From Molecular Aspects to Clinical Issue. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 22;26(21):10292. doi: 10.3390/ijms262110292. PMID: 41226331; PMCID: PMC12610251.
126. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep*. 2020 Apr;93(2):162\_168. [https://doi.org/10.15386/mpr\\_1372](https://doi.org/10.15386/mpr_1372).
127. Zuin M, Piazza G, Barco S, Bertoletti L, Ciurzynski M, Skoro-Sajer N, Kurzyna M, Mouratoglou SA, Hobohm L, Klok FA. Obesity and Acute Pulmonary Embolism: Clinical Implications and Knowledge Gaps. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Nov 18;86(20):1885-1899. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.1504. PMID: 41224406.
128. La Rosa F, Montecucco F, Liberale L, Sessarego M, Carbone F. Venous thrombosis and obesity: from clinical needs to therapeutic challenges. *Intern Emerg Med*. 2025 Jan;20(1):47-64. doi: 10.1007/s11739-024-03765-7. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39269539; PMCID: PMC11794390.
129. Himil Mahadevia, Yahia Mohamed, An-Lin Cheng, Suman Suman, Anuj Shrestha; Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Different Classes of Obesity in Comparison to Inherited Thrombophilias. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 5576. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-210821>
130. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, Raptis DG, Gourgoulis KI, Malli F. Obesity as a Risk Factor for Venous

Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Sep 16;58(9):1290. doi: 10.3390/medicina58091290. PMID: 36143967; PMCID: PMC9503246.

131. Morelli VM. Mortality trends in patients with coexisting pulmonary embolism and obesity: a major public health concern. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 Dec 29;10(1):103338. doi: 10.1016/j.rpth.2025.103338. PMID: 41624240; PMCID: PMC12856138.

132. Goyal A, Saeed H, Sulaiman SA, Arshad MK, Alexander KM, Bangalore S, Billings LK, Tafur AJ, Pareek M, Piazza G, Qamar A. Disparities and trends in pulmonary embolism mortality with and without obesity: a nationwide US analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 Oct 30;9(8):103240. doi: 10.1016/j.rpth.2025.103240. PMID: 41399430; PMCID: PMC12702333.

133. de Andrade Mesquita L, Wayerbacher LF, Schwartzmann G, Gerchman F. Obesity, diabetes, and cancer: epidemiology, pathophysiology, and potential interventions. *Arch Endocrinol Metab*. 2023 Jun 19;67(6):e000647. doi: 10.20945/2359-3997000000647. PMID: 37364149; PMCID: PMC10660996.

134. Watts EL, Gonzalez-Feliciano A, Gunter MJ, Chatterjee N, Moore SC. Adiposity and cancer: systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2025 Sep 16:2024.02.16.24302944. doi: 10.1101/2024.02.16.24302944. PMID: 38405761; PMCID: PMC10889047.

135. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 12;15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485. PMID: 36672434; PMCID: PMC9857053.

136. Shi X, Deng G, Wen H, Lin A, Wang H, Zhu L, Mou W, Liu Z, Li X, Zhang J, Cheng Q, Luo P. Role of body mass index and weight change in the risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *J Glob Health*. 2024 Mar 29;14:04067. doi: 10.7189/jogh.14.04067. PMID: 38547495; PMCID: PMC10978059.

137. Shen S, Brown KA, Green AK, Iyengar NM. Obesity and Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. Published online March 09, 2026. doi:10.1001/jama.2026.1114
138. Ren J, Tang C, Wang J, Wang Y, Yang D, Sheng J, Zhu S, Liu Y, Li X, Liu W. Association of overweight/obesity and digestive system cancers: A meta-analysis and trial sequential analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2025 Apr 1;20(4):e0318256. doi: 10.1371/journal.pone.0318256. PMID: 40168281; PMCID: PMC11960891.
139. Liu F, Song T, Hu Q, Zhu X, Zhao H, Tan Z, Yu P, Ma J, Luo J and Liu X (2023) Body mass index and atrial fibrillation recurrence post ablation: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:999845. doi: 10.3389/fcvm.2022.999845.
140. Folli F, Centofanti L, Magnani S, Tagliabue E, Bignotto M, La Sala L, Pontiroli AE. Obesity effect on newly diagnosed and recurrent post-ablation atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2024 May;47(5):1051-1066. doi: 10.1007/s40618-023-02225-x. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37962809.
141. Park DY, An S, Murthi M, Kattoor AJ, Kaur A, Ravi V, Huang HD, Vij A. Effect of weight loss on recurrence of atrial fibrillation after ablative therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022 Sep;64(3):763-771. doi: 10.1007/s10840-022-01168-2. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258752.
142. Tønnesen J, Pallisgaard J, Ruwald MH, Rasmussen PV, Johannessen A, Hansen J, Worck RH, Zörner CR, Riis-Vestergaard L, Middelfart C, Gislason G, Hansen ML. Short- and long-term risk of atrial fibrillation recurrence after first time ablation according to body mass index: a nationwide Danish cohort study. *Europace*. 2023 Feb 16;25(2):425-432. doi: 10.1093/europace/euac225. PMID: 36480430; PMCID: PMC9935003.
143. Zdravkovic M, Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Divac A, Manojlovic A, Nikolic N, Lukic F, Rasiti E, Mircetic K, Marinkovic D, Nikolic S, Crnokrak B,

Lisulov DP, Djurasevic S, Stojkovic M, Todorovic Z, Lasica R, Parapid B, Djuran P and Brajkovic M (2022) Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk: The Role of Dyslipidemia, Inflammation, and Obesity. *Front. Pharmacol.* 13:898072. doi: 10.3389/fphar.2022.898072

144. Iguh C, Nwandiko E, Azad A, Kumar B, Popoola MO, Igberaese G, Ghazanfar Q, Onanuga O, Niazi RA, Shamsi MA, Habib K. Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Ischemic Heart Disease Risk in Obese Adults: Findings from an International Cross-Sectional Study. *Juntendo Med J.* 2026 Jan 21;72(1):64-72. doi: 10.14789/ejmj.JMJ25-0041-OA. PMID: 41859215; PMCID: PMC12997353.

145. Lee YS, Yang PS, Jang E, Kim D, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B. Association between Obesity and Heart Failure and Related Atrial Fibrillation: Patient-Level Data Comparisons of Two Cohort Studies. *Yonsei Med J.* 2024 Jan;65(1):10-18. doi: 10.3349/ymj.2023.0264. PMID: 38154475; PMCID: PMC10774652.

146. Sheth S, Clark S, Fabricatore A, Faurby M, Houshmand-Oeregaard A, Toliver J, Stevens W. Obesity-attributable risk of cardiovascular disease (CVD) in the United States: a Bayesian network analysis. *Am J Prev Cardiol.* 2025 Oct 26;24:101337. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101337. PMID: 41256038; PMCID: PMC12621490.

147. Visaria A, Setoguchi S. Body mass index and all-cause mortality in a 21st century U.S. population: A National Health Interview Survey analysis. *PLoS One.* 2023 Jul 5;18(7):e0287218. doi: 10.1371/journal.pone.0287218. PMID: 37405977; PMCID: PMC10321632.

148. Mathur MB, Mathur VS. Toward evidence-based communication on overweight body mass index and mortality. *BMC Med.* 2024 May 1;22(1):183. doi: 10.1186/s12916-024-03402-2. PMID: 38693530; PMCID: PMC11062896.

149. Sophiea MK, Zaccardi F, Cheng YJ, Vamos EP, Holman N, Gregg EW. Trends in all-cause and cause-specific mortality by BMI levels in England, 2004-2019: a population-based primary care records study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Jul

2;44:100986. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100986. PMID: 39049870; PMCID: PMC11268361.

150. Strandberg TE, Strandberg AY, Jyväkorpi S, Urtamo A, Nyberg ST, Frank P, Pentti J, Pitkälä KH, Kivimäki M. Weight Loss in Midlife, Chronic Disease Incidence, and All-Cause Mortality During Extended Follow-Up. *JAMA Netw Open*. 2025 May 1;8(5):e2511825. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.11825. PMID: 40423973; PMCID: PMC12117462.

151. Chadwick J, Sivamani C, Lakshmi S, Baskaran V, N L S, Ayyasamy L, Parasuraman G, Bagepally BS. Efficacy of Metabolic and Bariatric Surgery Compared with GLP-1 Receptor Agonist Treatment in Preventing Mortality and Major Adverse Cardiac Events Among Individuals with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2026 Mar;36(3):1377-1388. doi: 10.1007/s11695-026-08508-5. Epub 2026 Feb 16. PMID: 41697578; PMCID: PMC13038674.

152. Chopard R, Bertoletti L, Badoz M, Meneveau N, Ecarnot F, Jiménez LL, Madridano O, Díaz Peromingo JA, De la Fuente ML, Monreal M, Piazza G; RIETE Investigators. Lower early mortality and risk prediction improvement of obesity after acute pulmonary embolism: results from a multicenter cohort analysis with external validation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 Feb 28;9(2):102718. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102718. PMID: 40224270; PMCID: PMC11992428.

153. Shachar Z, Gatuz MV, Folman A, Barel MS, Abu-Fanne R, Abramov D, Mamas MA, Roguin A, Kobo O. Impact of obesity on clinical outcomes in patients with high-risk pulmonary embolism: A comparative analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2025 Apr 18;58:101682. doi: 10.1016/j.ijcha.2025.101682. PMID: 40297384; PMCID: PMC12036078.

154. Alkhalfan F, Bukhari S, Rosenzweig A, Moudgal R, Khan SZ, Ghoweba M, Chaudhury P, Cameron SJ, Tefera L. The Obesity Mortality Paradox in Patients with Pulmonary Embolism: Insights from a Tertiary Care Center. *J Clin Med*. 2024 Apr

19;13(8):2375. doi: 10.3390/jcm13082375. PMID: 38673648; PMCID: PMC11051153.

155. Garg A, Saleemi A, Asfaw M, Aldaoud N, Chalasani P, Lavu VK, Bhui P, Nagar T, Agarwal A, Yesilyaprak A, Kumar J, Mansour M, Bock D, Nyongbella J, Kulairi Z. The outcomes of the obesity paradox in pulmonary embolism: a study of the national inpatient sample database from 2016 to 2020. *Ann Hematol.* 2025 Feb;104(2):1187-1193. doi: 10.1007/s00277-025-06197-1. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39849158; PMCID: PMC11971133.

156. Yusuf MH, Anita A, Bolaji OA, Abdulkarim FM, Onyejisi CD, Yusuf M, Ekin U, Hazari AS, Ismail M. Impact of atrial fibrillation on pulmonary embolism hospitalization: Nationwide analysis. *Am Heart J Plus.* 2024 Sep 24;46:100465. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100465>

157. Noubiap JJ, Nyaga UF, Middeldorp ME, Fitzgerald JL, Ariyaratnam JP, Gijo Thomas, Sanders P. Frequency and prognostic significance of atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: A pooled analysis, *Respiratory Medicine.* 2022;199(106862). ISSN 0954-6111, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106862>

158. Yang Y, Liu B, Taylor J, Huang Z, Gupta S, Thumma S, Wu L, Wang S, Everett G. Prevalence and Clinical Impact of Atrial Fibrillation in Patients with Pulmonary Embolism. *South Med J.* 2020 Feb;113(2):93-97. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001059>. PMID: 32016440

159. Kshitij Mahajan, Hizqueel Sami, Akashdeep Singh Grewal, Raheel Ahmed, Hemamalini Sakthivel, Renuka Verma, Abhimanyu Ravalani, Kamleshun Ramphul. Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients undergoing ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis following acute pulmonary embolism. *Chest.* 2024;166(4):A5857. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.3469>

160. Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, Kutlesic-Kurtovic D, Fijorek K, Atanaskovic V, Krupa E, Mirek-Bryniarska E, Jastrzębski M, Bryniarski L, Pruszczyk P, Baranchuk A. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in

patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2015 Mar 15;115(6):825-30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.049>

161. Dang C, Liao W, Xu L, *et al.* Association between venous thromboembolism and atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics.* 2024;17(258). <https://doi.org/10.1186/s12920-024-02034-y>

162. Liu G, Chen T, Zhang X, *et al.* Causal effect of atrial fibrillation on pulmonary embolism: a mendelian randomization study. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57:212-219. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02903-w>

163. Liu D, Shi S, Liu X, Ye T, Wang L, Qu C, Yang B, Zhao Q. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open.* 2021 Sep 22;11(9):e047658. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047658>

164. Friberg L, Svennberg E. A diagnosis of atrial fibrillation is not a predictor for pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:238-242. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.019>

165. Dzikowska-Diduch O, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Dudzik-Niewiadomska I, Machowski M, Roik M, Wiśniewska M, Siwec J, Staniszevska IM, Pruszczyk P. Electrocardiogram, Echocardiogram and NT-proBNP in Screening for Thromboembolism Pulmonary Hypertension in Patients after Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2022;11:7369. <https://doi.org/10.3390/jcm11247369>

166. Alonso-Martínez JL, Annicchérico-Sánchez FJ, Urbieto-Echezarreta MA, Pérez-Ricarte S. N-terminal Pro-B type natriuretic peptide as long-term predictor of death after an acute pulmonary embolism. *Med Clínica.* 2015;144(6):241-246. ISSN 0025-7753, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.041>

167. Dahhan, T., Siddiqui, I., Tapson, V.F. *et al.* Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound* **14**, 44 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0087-y>

168. Wilson R, Eguchi S, Orihara Y, Pfeiffer M, Peterson B, Ruzieh M, Gao Z, Gorcsan J 3rd, Boehmer J. Association between right ventricular global longitudinal strain and

mortality in intermediate-risk pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2024 Apr;41(4):e15815. <https://doi.org/10.1111/echo.15815>

169. Vitarelli A, Barillà F, Capotosto L, D'Angeli I, Truscetti G, De Maio M, Ashurov R. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Mar;27(3):329-38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.11.013>

170. Soulat-Dufour L, Lang S, Evain I, Ederhy S, Chauvet-Droit M, Arnaud C, Fagnen P, Le Bos P, Gerard M, Boccara F, Cohen A. Long term follow up in pulmonary embolism: can right ventricular strain echocardiographic imaging contribute to refine risk stratification? *Eur Heart J*. Oct 2024;45(1):ehae666.2171. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.2171>

171. Saed Alhakak A, Hauser R, Skaarup KG, Lassen MCH, Johansen ND, Jensen GB, Schnohr P, Mogelvang R, Biering-Sorensen T. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain in predicting incident atrial fibrillation and ischemic stroke in the general population. *Eur Heart J*. Nov 2023;44(2):ehad655.108. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.108>

172. Ji M, Wu W, He L, Gao L, Zhang Y, Lin Y, Qian M, Wang J, Zhang L, Xie M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure. *Diagnostics*. 2022;12:445. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020445>

173. Han JM, Xie Q, Song XY, Ma YL. Right atrial volume index and right atrial volume predict atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Dec 16;19(12):e0315590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315590>

174. Ko KY, Jang JH, Choi SH, Baek YS, Kwon SW, Park SD, Woo SI, Kim DH, Shin SH. Impact of right atrial enlargement on clinical outcome in patients with atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 23;9:989012. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.989012>

175. Tseluyko VI, Sukhova SM, Yakovleva LM, Kinoshenko KYu. Factors Associated With Unfavorable Long-Term Prognosis in Patients With Acute Pulmonary Embolism.

- Ukrainian Journal of Cardiology. 2017 Nov. 5:75-84.  
<https://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/116>
176. Nemtut DM, Ulmeanu R, Németh N, Tudoran C, Motofelea A, Voita-Mekeres F, Lavinia D. Impact of Natriuretic Peptide on the Evolution of Patients With Pulmonary Embolism and Neoplasm. *Cureus*. 2024 Nov 17;16(11):e73853. doi: 10.7759/cureus.73853. PMID: 39583604; PMCID: PMC11585071.
177. Juha Kauppi, K E Juhani Airaksinen, Joonas Lehto, Jussi-Pekka Pouru, Juuso Saha, Petra Purola, Samuli Jaakkola, Jarmo Lehtonen, Tuija Vasankari, Markus Juonala, Tuomas Kiviniemi, Performance of D-dimer, cardiac troponin T, C-reactive protein, and NT-proBNP in prediction of long-term mortality in patients with suspected pulmonary embolism, *European Heart Journal Open*, Volume 4, Issue 5, September 2024, oeae079, <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae079>
178. Gurmehar Singh, Hyma Bamba, Pugazhendi Inban, Sai Harini Chandrasekaran, Vemparala Priyatha, Jobby John, Priyadarshi Prajjwal, The prognostic significance of pro-BNP and heart failure in acute pulmonary embolism: A systematic review, *Disease-a-Month*, Volume 70, Issue 10, 2024, 101783, ISSN 0011-5029, <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2024.101783>.
179. Westerlund E, Fili A, Svennberg E. Prolonged electrocardiography registration does not lead to increased diagnosis of atrial fibrillation in pulmonary embolism patients, but sex affects generic health-related quality of life: Findings from a randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e32197. doi: 10.1097/MD.00000000000032197. PMID: 36482616; PMCID: PMC9726328.
180. Butler, S, No, H, Guo, F. et al. Predictors of Atrial Fibrillation After Thoracic Radiotherapy. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2024 Dec, 6 (6) 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.007>
181. Georgiou C, et al. Risk of atrial fibrillation in breast cancer patients treated with radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2024;210:114289. doi:10.1016/j.ejca.2024.114289.

182. Nikita Nikita et al. The incidence of atrial fibrillation shortly following radiation therapy in patients with lung cancer: A population-based study.. *J Clin Oncol* 40, e18796-e18796(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.e18796
183. Alexandre, J, Boismoreau, L, Morice, P. et al. Atrial Fibrillation Incidence Associated With Exposure to Anticancer Drugs Used as Monotherapy in Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2023 Apr, 5 (2) 216–226. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.019>
184. Herbach E, O'Rorke MA, Carnahan RM, McDowell BD, Allen B, Grumbach I, London B, Smith BJ, Spitz DR, Seaman A, Chrischilles EA. Cardiac Adverse Events Associated With Chemo-Radiation Versus Chemotherapy for Resectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Study. *J Am Heart Assoc.* 2022 Dec 6;11(23):e027288. doi: 10.1161/JAHA.122.027288. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36453633; PMCID: PMC9851429.
185. Farkowski MM, Szmit S, Boriani G, Castrejon S, Fradley M, Guha A, Merino JL, Mugnai G, Lee GA, Lyon AR, Penela D, Perrotta L, Lopez-Fernandez T, Chun JKR. Contemporary management of atrial fibrillation in patients with cancer - the 2025 European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2026 Feb 3;28(2):euaf325. doi: 10.1093/europace/euaf325. PMID: 41709819; PMCID: PMC12917238.
186. Nardi E, Santoro C, Prastaro M, Canonico ME, Paolillo S, Gargiulo G, Gargiulo P, Parlati ALM, Basile C, Bardi L, Giuliano M, Esposito G. Crosslink between atrial fibrillation and cancer: a therapeutic conundrum. *Cardiooncology.* 2024 Aug 7;10(1):48. doi: 10.1186/s40959-024-00243-z. PMID: 39113118; PMCID: PMC11304574.
187. Kim JY, Oh IY, Lee H, Lee JH, Cho Y, Gil Y, Jung S, Kim DI, Shin MG, Yoo JY, Kwak JY. The efficacy of detecting arrhythmia is higher with 7-day continuous electrocardiographic patch monitoring than with 24-h Holter monitoring. *J Arrhythm.*

2023 May 8;39(3):422-429. doi: 10.1002/joa3.12865. PMID: 37324764; PMCID: PMC10264726.

188. Chen W-C, Wu Y-L, Hsu Y-C, et al. Comparison of continuous 24-hour and 14-day ECG monitoring for the detection of cardiac arrhythmias in patients with ischemic stroke or syncope. *Clin Cardiol.* 2024;47:e24247. doi:10.1002/clc.24247

189. Kwon S, Lee SR, Choi EK, Ahn HJ, Song HS, Lee YS, Oh S, Lip GYH. Comparison Between the 24-hour Holter Test and 72-hour Single-Lead Electrocardiogram Monitoring With an Adhesive Patch-Type Device for Atrial Fibrillation Detection: Prospective Cohort Study. *J Med Internet Res.* 2022 May 9;24(5):e37970. doi: 10.2196/37970. PMID: 35532989; PMCID: PMC9127648.

190. William F. McIntyre, Linda S. Johnson, Alexander P. Benz, Maria E. Vadakken, Nicole R. Latendresse, Chinthanie Ramasundarahettige, Faith Kirabo, Jorge A. Wong, Jason D. Roberts, Jeff S. Healey, Monitoring time-to-detection of recurrent atrial fibrillation in patients with transient new-onset atrial fibrillation detected initially during hospitalization for noncardiac surgery or medical illness, *European Journal of Internal Medicine*, Volume 144, 2026, 106515, ISSN 0953-6205, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106515>.

191. Gregory M Marcus, Translating HARMS2-AF into benefits for our atrial fibrillation patients and the general public: challenges and opportunities, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 36, 21 September 2023, Pages 3453–3455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad423>

192. Zhu Y, Miao M, Xia Z, Liu S, Chang C, Lu L, Qian R, Qian J, Xu H, Pan W, Fan J. Association of HARMS2-AF score with atrial tachyarrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation: a retrospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025 Aug 28;25(1):636. doi: 10.1186/s12872-025-05110-y. PMID: 40877811; PMCID: PMC12392465.

193. Bouchlarhem A, Aissi W, Boulouiz S, Bazid Z, Ismaili N, El Ouafi N. Accuracy of C2HEST and HARSM2-AF Scores in Predicting Atrial Fibrillation After Acute

Coronary Syndrome Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2026 Jan-Dec;32:10760296261422491. doi: 10.1177/10760296261422491. Epub 2026 Feb 19. PMID: 41712412; PMCID: PMC12925025.

194. Böyük F, Gu W, Zhu CY, Zhang J, Chen Y, Wu M, Ren Q, Yiu KH. Incremental Prognostic Value of Right and Left Atrial Volume Indices for Predicting Cardiovascular Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Med Sci Monit.* 2025 Jul 10;31:e948798. doi: 10.12659/MSM.948798. PMID: 40635251; PMCID: PMC12261965.

195. Wiliński J, Chukwu O, Skwarek A, Borek R, Chukwu J, Stolarz-Skrzypek K, Rajzer M. Echocardiographic parameters as adjuncts to the Pulmonary Embolism Severity Index in predicting 30-day mortality in acute pulmonary embolism patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(5):507-515. doi: 10.33963/v.phj.100198. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38638091.

196. Elliott, A.D., Middeldorp, M.E., Van Gelder, I.C. et al. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 20, 404–417 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00820-8>

197. Z.Lei, C.Hao, J.Zhang, and Z.Huang, “Prognostic Impact of the Atrial Fibrillation Burden in Patients With Pulmonary Embolism.” *Pacing and Clinical Electrophysiology* (2026): . <https://doi.org/10.1111/pace.70200>

198. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. *Ukrainian Journal of Cardiology* 30(1-2):7-19. February 2023. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>.

199. Tseluyko, V., Yakovleva, L., Askierov, R., Kurinna, M., Kharchenko, L., & Shylo, N. (2023). Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *МЕДИЦИНА*

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ, 19 (5), 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.

200. V Tseluyko, R Askierov, Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism, EP Europace, Volume 26, Issue Supplement\_1, May 2024, euae102.536, <https://doi.org/10.1093/europace/euae102.536>.

201. Tseluyko V.I., Yakovleva L.M., Mishchuk N.E., Kurinna M.V., Kharchenko L.V., Askierov R.N., Shylo N.G. RISK STRATIFICATION OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK PULMONARY EMBOLISM. Health Sciences 34(8):89-95. December 2024. DOI: 10.35988/sm-hs.2024.381

202. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. Ukrainian Journal of Cardiology Ukrainian Journal of Cardiology 32(3):29-39. June 2025. DOI: 10.31928/2664-4479-2025.3.2939.

203. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152.

Режим

доступу:

<https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/357>

204. Vira Y. Tseluyko, Larysa M. Yakovleva, Olha V. Radchenko, Andriy V. Zhadan, Svitlana M. Sukhova, Oleksandr M. Gurov, Roman N. Askierov. PECULIARITIES OF THE COURSE OF PULMONARY EMBOLISM DURING THE COVID-19 PANDEMIC. May 2023. Wiadomości Lekarskie 76(5 pt 1):1029-1038 DOI:10.36740/WLek202305122

205. Фібриляція і тріпотіння передсердь / за ред. О.Й. Жарінова, В.О.Куця. - Київ: Четверта хвиля, 2022. - 248 с.:іл.

206. Safari A, Helisaz H, Salmasi S, Adalakun A, De Vera MA, Andrade JG, Deyell MW, Loewen P. Association Between Oral Anticoagulant Adherence and Serious Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Long-Term Retrospective

- Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2024 Sep 17;13(18):e035639. doi: 10.1161/JAHA.124.035639. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39248280; PMCID: PMC11935623.
207. Keller K, Prochaska JH, Coldewey M, Gobel S, Ullmann A, Jünger C, Lamparter H, Ariza L, Bickel C, Lauterbach M, Konstantinides S, Rostock T, Münzel T, Wild PS. History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2015 Nov;136(5):899-906. doi: 10.1016/j.thromres.2015.08.024. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26376038.
208. Waleed KB, Guan X, Li X, Yang Y, Wang Z, Yin X, Wang Z, Liu J, Gao L, Chang D, Xiao X, Zhang R, Tse G, Xia Y. Atrial fibrillation is related to lower incidence of deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):1476-1482. doi: 10.21037/jtd.2018.01.177. PMID: 29707297; PMCID: PMC5906346.
209. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Braekkan SK, Hansen JB. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism:the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jan;13(1):10-6. doi: 10.1111/jth.12762. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25330989.
210. Bikdeli B, Abou Ziki MD, Lip GYH. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Nov;43(8):849-863. doi: 10.1055/s-0036-1598005. Epub 2017 Feb 14. Erratum in: *Semin Thromb Hemost.* 2017 Dec;43(8):e1. doi: 10.1055/s-0037-1602761. PMID: 28196379.
211. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Oct 15;172(8):1041-6. doi: 10.1164/rccm.200506-862OC. Epub 2005 Jul 14. PMID: 16020800; PMCID: PMC2718410.
212. Ebner M, Rogge NIJ, Parwani AS, Sentler C, Lerchbaumer MH, Pieske B, Konstantinides SV, Hasenfuß G, Wachter R, Lankeit M. Atrial fibrillation is frequent

- but does not affect risk stratification in pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2020 Jan;287(1):100-113. doi: 10.1111/joim.12985. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31602725.
213. Tang RB, Jing YY, Xu ZY, Dong JZ, Du X, Wu JH, Yu RH, Long DY, Ning M, Sang CH, Jiang CX, Bai R, Liu N, Wen SN, Li SN, Chen X, Huang ST, Cui YK, Ma CS. New-Onset Atrial Fibrillation and Adverse In-Hospital Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Nov;46(8):887-894. doi: 10.1055/s-0040-1718397. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33368110.
214. Bikdeli B, Jiménez D, Del Toro J, Piazza G, Rivas A, Fernández-Reyes JL, Sampériz Á, Otero R, Suriñach JM, Siniscalchi C, Martín-Guerra JM, Castro J, Muriel A, Lip GYH, Goldhaber SZ, Monreal M; RIETE Investigators †. Association Between Preexisting Versus Newly Identified Atrial Fibrillation and Outcomes of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e021467. doi: 10.1161/JAHA.121.021467. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34459215; PMCID: PMC8649245.

## ДОДАТКИ

Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Публікації у наукових фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science:**

1. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. *Український журнал кардіології*. 2023. Т.30(1-2). С.7-19. <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>
2. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., Курінна М.В., Харченко Л.В., Шило Н.Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>
3. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. *Український журнал кардіології*. 2025. Т. 32, № 3. С. 29-39. DOI: 10.31928/2664-4479-2025.3.2939.
4. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику. *Український журнал кардіології*. 2024. Т.30, № 2. С. 41-52. DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152

**Наукові праці та матеріали, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

8. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь у хворих з ТЕЛА. XXIII Національний конгрес кардіологів України, 21.09.2022, м. Київ. Усна доповідь. *Програма XXIII Національного конгресу кардіологів України*, с.30.
9. Аскеров Р.Н. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. *XIII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною*

участю, 18.05–19.05.2023. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені». Програма конференції, с.8.

10. **Аскеров Р.Н.**, Целуйко В.Й. Тромбоемболія легеневої артерії та інсульт: небезпечний дует. XXIV Національний конгрес кардіологів України, 22.09.2023, м. Київ. Усна доповідь. *Програма XXIV Національного конгресу кардіологів України*, с.57.

11. Tseluyko V., **Askierov R.** Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism, *EP Europace*, Volume 26, Issue Supplement\_1, May 2024, euae102.536, <https://doi.org/10.1093/europace/euae102.536>.

12. Аскеров Р.Н. Гостра ТЕЛА. Результати річного спостереження. *XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності «Актуальні питання діагностики та лікування серцевої недостатності у світі та в Україні»*, 10.04.2025, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені». Програма конференції, с.6

13. Аскеров Р.Н. Результати проспективного спостереження у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії на тлі супутньої ФП. *Матеріали XV Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України*, 14.05–16.05.2025, Київ, 2025. с.14. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені». Програма конференції, с.15.

14. Аскеров Р.Н. Клінічний випадок ускладненого перебігу ТЕЛА. *Науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології»*, 31.10.2025, м. Київ. Усна доповідь. Програма конференції, с.7.

### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Tseluyko V.Y., Yakovleva L.M., Radchenko O.V., Zhadan A.V., Sukhova S.M., Gurov O.M., **Askierov R.N.** Peculiarities of the course of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *Wiadomości Lekarskie*. 2023. Vol.76, Issue 5 (pt 1). P. 1029-1038. DOI:10.36740/WLek202305122. **Scopus**

2. Tseluyko V.I., Yakovleva L.M., Mishchuk N.E., Kurinna M.V., Kharchenko L.V., **Askierov R.N.**, Shylo N.G. Risk stratification of in-hospital mortality in patients with high-risk pulmonary embolism. *Health Sciences*. 2024. Vol.34(8). P.89-95. DOI: 10.35988/sm-hs.2024.381.

**Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження**

1. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь у хворих з ТЕЛА. XXIII Національний конгрес кардіологів України, 21.09.2022, м.Київ. Усна доповідь.
2. Аскеров Р.Н. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. XIII Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю, 18.05–19.05.2023, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені».
3. Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Тромбоемболія легеневої артерії та інсульт: небезпечний дует. XXIV Національний конгрес кардіологів України, 22.09.2023, м.Київ. Усна доповідь.
4. V. Tseluyko, R. Askierov. Factors of unfavorable prognosis in patients with non-high risk pulmonary embolism. Стендова доповідь на конгресі EHRA, 07.04. - 09.04.2024, м. Берлін.
5. Аскеров Р.Н. Гостра ТЕЛА. Результати річного спостереження. XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності «Актуальні питання діагностики та лікування серцевої недостатності у світі та в Україні», 10.04.2025, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені».
6. Аскеров Р.Н. Результати проспективного спостереження у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії на тлі супутньої ФП. XV Науково-практична конференція Всеукраїнської асоціації аритмологів України з міжнародною участю, 16.05.2025, м. Київ. Нагороджений дипломом за I місце в секції «Молоді вчені».
7. Аскеров Р.Н. Клінічний випадок ускладненого перебігу ТЕЛА. Науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», 31.10.2025, м.Київ. Усна доповідь.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Декан медичного факультету  
Харківського національного

університету імені В. Н. Каразіна  
доктор медичних наук, професор

Тетяна Лядова



«28» 04 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** покращення стратифікації ризику несприятливого госпітального перебігу у хворих на гостру ТЕЛА невисокого ризику шляхом урахування наявності супутньої фібриляції передсердь незалежно від часу виникнення.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. Ukrainian Journal of Cardiology 30(1-2):7-19. February 2023. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>.
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152. Режим доступу: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/357>
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** впровадження в навчально-педагогічний процес на заняттях на кафедрі кардіології, лабораторної та функціональної діагностики.
5. **Термін впровадження:** 2026 рік
6. **Результати впровадження:** Використання результатів наукової роботи Аскерова Р.Н. дозволяє покращити та розширити знання курсантів щодо ролі ФП як несприятливого фактора госпітального перебігу у пацієнтів на ТЕЛА невисокого ризику.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальний за впровадження:

«28» 04 2026 р.

*Тетяна Лядова*  
0.2

«ЗАТВЕРДЖЕНО»  
 Директор КНП «Міська клінічна  
 багатопрофільна лікарня №25» ХМР  
 Кирило ПАРХОМЕНКО  
 « 03 » \_\_\_\_\_ 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення оцінки клінічного стану пацієнтів, які мали гостру ТЕЛА на тлі фібриляції передсердь, протягом 12 місяців.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. Ukrainian Journal of Cardiology Ukrainian Journal of Cardiology 32(3):29-39. June 2025. DOI: 10.31928/2664-4479-2025.3.2939.4.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25» ХМР.
5. **Термін впровадження:** 2026 рік.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Аскерова Р.Н. дозволяє покращити результати лікування пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження відсутні, рекомендується впровадити у практичну діяльність КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25» ХМР.

Відповідальний за впровадження:  
 Медичний директор КНП  
 «Міська клінічна багатопрофільна  
 лікарня №25» ХМР  
 « 03 » \_\_\_\_\_ 03 \_\_\_\_\_ 2026 р.

Максим СУПЛІЧЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «Міська клінічна  
 багатопрофільна лікарня №25» ХМР  
 Кирило ПАРХОМЕНКО  
 «03» 03 2026р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** покращення стратифікації ризику несприятливого госпітального перебігу у хворих на гостру ТЕЛІА невисокого ризику шляхом урахування наявності супутньої фібриляції передсердь незалежно від часу виникнення.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. Ukrainian Journal of Cardiology 30(1-2):7-19. February 2023. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>.
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152. Режим доступу: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/357>
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25» ХМР.
5. **Термін впровадження:** 2026 рік.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Аскерова Р.Н. дозволяє покращити результати лікування пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження відсутні, рекомендується впровадити у практичну діяльність КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня №25» ХМР.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КНП  
 «Міська клінічна багатопрофільна  
 лікарня №25» ХМР

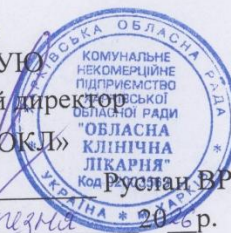
«03» 03 2026р.

Максим СУПЛІЧЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Генеральний директор  
 КНП ХОР «ОКЛ»

РУСЛАН ВРАГОВ

«04» березня 2026 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення оцінки клінічного стану пацієнтів, які мали гостру ТЕЛА на тлі фібриляції передсердь, протягом 12 місяців.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. Ukrainian Journal of Cardiology Ukrainian Journal of Cardiology 32(3):29-39. June 2025. DOI: 10.31928/2664-4479-2025.3.2939.4.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП ХОР «ОКЛ».
5. **Термін впровадження:** 2026 рік.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Аскерова Р.Н. дозволяє покращити результати лікування пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження відсутні, рекомендується впровадити у практичну діяльність КНП ХОР «ОКЛ».

Відповідальний за впровадження:

В.о. медичного директора з

терапевтичної допомоги КНП ХОР «ОКЛ»

«04» березня 2026 р.

Ольга ЯВОРОВСЬКА

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Генеральний директор  
 КНП ХОР «ОКЛ» **Буслан ВРАГОВ**  
 « 04 » березня 2026 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** покращення стратифікації ризику несприятливого госпітального перебігу у хворих на гостру ТЕЛА невисокого ризику шляхом урахування наявності супутньої фібриляції передсердь незалежно від часу виникнення.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. Ukrainian Journal of Cardiology 30(1-2):7-19. February 2023. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>.
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152. Режим доступу: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/357>
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП ХОР «ОКЛ».
5. **Термін впровадження:** 2026 рік.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Аскерова Р.Н. дозволяє покращити результати лікування пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження відсутні, рекомендується впровадити у практичну діяльність КНП ХОР «ОКЛ».

Відповідальний за впровадження:

В.о. медичного директора з  
 терапевтичної допомоги КНП ХОР «ОКЛ»

« 04 » березня 2026 р.

Ольга ЯВОРОВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська багатопрофільна  
лікарня №18» ХМР



Ольга РОМАНЕНКО

«05» березня 2026р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення оцінки клінічного стану пацієнтів, які мали гостру ТЕЛА на тлі фібриляції передсердь, протягом 12 місяців.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Вплив фібриляції передсердь на динаміку показників ехокардіографії у хворих із тромбоемболією легеневої артерії у гострий період і протягом 1 року спостереження. Ukrainian Journal of Cardiology Ukrainian Journal of Cardiology 32(3):29-39. June 2025. DOI: 10.31928/2664-4479-2025.3.2939.4.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП «Міська багатопрофільна лікарня №18» ХМР.
5. **Термін впровадження:** 2026 рік.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Аскерова Р.Н. дозволяє покращити результати лікування пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження відсутні, рекомендується впровадити у практичну діяльність КНП «Міська багатопрофільна лікарня №18» ХМР.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КНП  
«Міська багатопрофільна  
лікарня №18» ХМР

«05» березня 2026р.

Яна АПАЛЬКОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська багатопрофільна  
лікарня №18» ХМР

Ольга РОМАНЕНКО

2026 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** покращення стратифікації ризику несприятливого госпітального перебігу у хворих на гостру ТЕЛА невисокого ризику шляхом урахування наявності супутньої фібриляції передсердь незалежно від часу виникнення.
2. **Установа-розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Аскеров Р.Н.
3. **Джерело інформації:**
  - Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Аскерова Р.Н. на тему: «Особливості клінічного перебігу та прогнозу пацієнтів на тромбоемболію легеневої артерії та фібриляцією передсердь»;
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фібриляція передсердь як прогностичний фактор у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. Ukrainian Journal of Cardiology 30(1-2):7-19. February 2023. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.719>.
  - Аскеров Р.Н., Целуйко В.Й. Фактори несприятливого перебігу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії невисокого ризику DOI: 10.31928/2664-4479-2024.2.4152. Режим доступу: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/357>
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** КНП «Міська багатопрофільна лікарня №18» ХМР.
5. **Термін впровадження:** 2026 рік.
6. **Результати впровадження:** Застосування результатів дослідження Аскерова Р.Н. дозволяє покращити результати лікування пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження відсутні, рекомендується впровадити у практичну діяльність КНП «Міська багатопрофільна лікарня №18» ХМР.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КНП  
«Міська багатопрофільна  
лікарня №18» ХМР

« 05 » березня 2026 р.

Яна АПАЛЬКОВА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:57:45 07.05.2026

Назва файлу з підписом: Дисертаційна робота Аскерова.docx.asice  
Розмір файлу з підписом: 6.2 МБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Дисертаційна робота Аскерова.docx  
Розмір файлу без підпису: 6.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Аскеров Роман Надірович

П.І.Б.: Аскеров Роман Надірович

Країна: Україна

РНОКПП: 3542400679

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:57:33  
07.05.2026

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000BB700B0050EA0A04

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.04.06 13:00