

Сучасні уявлення щодо предикторів виникнення та прогресування фібриляції передсердь

С. М. Кисельов *

Запорізький державний медичний університет, Україна

З метою узагальнити та представити сучасний погляд на клінічні, електрофізіологічні, гемодинамічні та нейрогуморальні предиктори виникнення, прогресування фібриляції передсердь здійснено огляд сучасної спеціалізованої літератури.

З'ясували, що фібриляція передсердь – найбільш поширене у клінічній практиці порушення ритму серця, що асоційоване зі збільшенням ризику тромбоемболічних ускладнень і смертності від серцево-судинних подій, але досі немає оптимального прогностичного маркера щодо виникнення та прогресування цього виду аритмії.

Висновки. Встановили, що основними предикторами розвитку фібриляції передсердь та її ускладнень є електрофізіологічні, структурно-функціональні зміни серця на тлі нейрогуморальної, прозапальної активації, гіперкоагуляції та генетичної схильності.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, ускладнення, смертність, предиктори.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 6(129).
С. 845-850

*E-mail:
sergkyselov36@gmail.com

Key words:
atrial fibrillation, complications, mortality, predictors.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (6), 845-850

Current concepts on predictors of atrial fibrillation occurrence and progression

S. M. Kyselov

The aim was to summarize and present a current views on the clinical, electrophysiological, hemodynamic and neurohumoral predictors of atrial fibrillation occurrence and progression by reviewing contemporary specialized literature. Atrial fibrillation has been shown to be the most common cardiac arrhythmia in clinical practice, associated with an increased risk of thromboembolic complications and cardiovascular mortality. However, there is no optimal prognostic marker for this type of arrhythmia onset and progression.

Conclusions. It has been established that the main predictors of atrial fibrillation and its complications are electrophysiological, structural and functional changes of the heart with underlying neurohumoral and pro-inflammatory activation, hypercoagulation and genetic predisposition.

Современные представления о предикторах возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий

С. М. Киселёв

С целью обобщить и представить современный взгляд на клинические, электрофизиологические, гемодинамические и нейрогуморальные предикторы возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий проведён обзор современной специализированной литературы. Установлено, что фибрилляция предсердий – наиболее распространённое в клинической практике нарушение ритма сердца, ассоциированное с увеличением риска тромбоемболіческих осложнений и смертности от сердечно-сосудистых событий, однако не существует оптимального прогностического маркера возникновения и прогрессирования этого вида аритмии.

Выводы. Установлено, что основные предикторы развития ФП и её осложнений – электрофизиологические, структурно-функциональные изменения сердца на фоне нейрогуморальной, провоспалительной активации, гиперкоагуляции и генетической предрасположенности.

Ключевые слова:

фибриляция предсердий, осложнения, смертность, предикторы.

Запорожский медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 6(129).
С. 845-850

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше порушення ритму серця, яке характеризується некоординованою електричною активністю передсердь із наступним погіршенням їхньої скорочувальної функції [1]. Незважаючи на чималий прогрес у діагностиці та лікуванні, ФП – одна з основних причин виникнення інсульту, серцевої недостатності, раптової серцевої смерті, передчасної деменції [1–9]. Летальність при ішемічному інсульті у хворих із ФП удвічі вища, ніж в осіб, які не мають цієї патології [2]. Враховуючи широкий спектр негативних наслідків, ФП визначають як потенційно летальну аритмію, пов'язану не тільки з суттєвим погіршенням якості життя, але й значущим підвищенням частоти розвитку кардіоваскулярних ускладнень і смертності від них [2,4,6,8]. Крім того, ФП асоціюється з підвищенням ризику смерті від усіх причин удвічі в жінок та в 1,5 раза в чоловіків [3,9].

Частота ФП у популяції становить 1–2 % [1]. ФП може тривало залишатися недиагностованою через безсимптомний перебіг, тому справжня її поширеність у загальній популяції наближається до 2 %. У чоловіків ФП розвивається частіше, ніж у жінок [9,10]. Поширеність ФП збільшується з віком і становить від <0,5 % у 40–50 років до 5–15 % у 80 років [11]. Відносний ризик розвитку ФП у віці понад 40 років становить майже 25 % [12].

Кількість пацієнтів із ФП зростає щорічно; це пов'язано не тільки з покращенням виявлення прихованих форм аритмії, але і з поширенням асоційованих станів, як-от артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок [12–14]. Передбачають, що зі старінням населення протягом наступних 50 років ця кількість подвоїться [11].

Останнім часом досягнуто певних успіхів у вивченні природного перебігу ФП [15–18]. ФП починається з коротких епізодів, що поступово стають тривалішими та частішими [15]. Пароксизмальна ФП зберігається протягом кількох десятиліть тільки в невеликій частині пацієнтів (2–3 %) [16]. Частота переходу в постійну форму ФП становить від 20 % до 30 % протягом 1–3 років спостережень, що істотно погіршує клінічний статус і прогноз пацієнтів [16,17].

Нині відома велика кількість факторів ризику розвитку ФП, до яких належить похилий вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, клапанні вади серця, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність [12,13,17,18]. Фактори ризику розвитку ФП і пов'язаних із нею ускладнень – ожиріння, високий зріст, синдром нічного апноє, субклінічний гіпертиреоз, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна ниркова недостатність. Зовнішні фактори (споживання алкоголю та кави, куріння, надмірні фізичні навантаження) також асоціюються з ризиком розвитку аритмії [17]. Однак у 30 % випадків чіткої причини розвитку ФП немає. У таких ситуаціях у виникненні порушення ритму серця не виключена роль генетичних факторів [16,17].

Незважаючи на різноманітність причин розвитку ФП і розуміння електрофізіологічних механізмів аритмії, сьогодні немає оптимального маркера, який мав би максимальну прогностичну здатність щодо виникнення аритмії, її прогресування та розвитку ускладнень [19–25]. Виявлення цих передвісників аритмії зумовлює необхідність раннього втручання, призначення відповідного лікування [24,25]. У зв'язку з цим актуальним є виявлення нових предикторів ФП і вивчення їхньої клініко-патогенетичної ролі.

Мета роботи

Узагальнити та представити сучасний погляд на клінічні, електрофізіологічні, гемодинамічні та нейрогуморальні предиктори виникнення, прогресування фібриляції передсердь.

При ФП відбувається електричне ремоделювання міокарда – комплекс внутрішньоклітинних змін кардіо-міоцитів і позаклітинного матриксу, що призводять до розвитку патологічних електрофізіологічних ознак, які супроводжують структурне ремоделювання міокарда [26]. Тому науковий інтерес викликає вивчення електрокардіографічних (ЕКГ) предикторів ФП. Так, встановлено, що у хворих із пароксизмальною ФП реєструють низькоамплітудні сигнали в кінці хвилі Р, так звані пізні потенціали передсердь [26]. Також у пацієнтів із ФП є зони уповільненого проведення збудження по передсердях, наявність яких може бути предиктором розвитку пароксизмів ФП [27].

Можливими предикторами виникнення ФП вважають такі показники ЕКГ, як тривалість інтервалу PQ, тривалість зубця Р, вісь зубця Р у фронтальній площині, а також так званий термінальний індекс – добуток амплітуди та тривалості негативної фази зубця Р у відведенні V1. Подовження термінального індексу понад 0,04 мм/с традиційно вважають ознакою збільшення лівого передсердя, але воно може показувати й уповільнення міжпередсердного проведення [26–29]. Тривалість,

площа і висока дисперсія зубця Р, передсердні екстра-систоли, аномальна вісь зубця Р асоціюються з ризиком розвитку ФП. Вивчення морфологічної мінливості зубця Р за 2 години до розвитку пароксизму ФП показало: фрагментація та площа зубця Р мають високу предикторну здатність щодо прогнозування пароксизму ФП [28].

Для прогнозування розвитку ФП використовують ЕКГ-показники, що характеризують де- і реполяризацію шлуночків. Особливу увагу приділяють інтервалу QT. У деяких дослідженнях (ARIC, CHS і ABC) подовжений інтервал QT передбачав майже дворазове збільшення ризику ФП. Результати, що стосуються короткого інтервалу QT, дещо суперечливі. Як можливі ЕКГ-предиктори розвитку ФП вивчали також ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, зокрема вольтажні критерії [30].

Доведено, що збільшення парасимпатичного тону вегетативної нервової системи може впливати на розвиток ФП [31] шляхом скорочення часу реполяризації, зменшення ефективного рефрактерного періоду в тканині передсердь та укорочення довжини хвилі. Виявлено, що посилення симпатичного тону також може викликати ФП шляхом підвищення частоти серцевих скорочень [31]. У всіх пацієнтів з епізодами ФП незалежно від величини лівого передсердя (ЛП) спостерігають збільшення часу проведення збудження правого передсердя та часу його міжпередсердного проведення, що також дає підстави вважати їх предикторами виникнення ФП.

Усім пацієнтам із ФП рекомендована трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), яка не тільки дає змогу виявити структурну патологію серця, оцінити розміри та функції шлуночків і передсердь, але і є важливим методом у прогнозуванні виникнення та рецидивування ФП [31–35]. Найбільш значущі предиктори ФП, що виявляють під час ЕхоКГ – розмір ЛП, лівого шлуночка (ЛШ), товщина стінки ЛШ і кальцифікація мітрального клапана [31–33]. При збільшенні ЛП на 5 мм ризик ФП зростає на 39 %. Зменшення на 5 % фракційного скорочення ЛШ збільшує ризик розвитку ФП на 34 %. Збільшення товщини стінки ЛШ на 4 мм збільшує ризик ФП на 28 %, а кальцифікація мітрального клапана подвоює ризик. Фракція викиду ЛП не відіграє статистично значущої ролі в розвитку ФП [32].

Обстеження пацієнтів із ФП передбачає рентгенографію органів грудної клітки, загальне лабораторне обстеження (клінічний аналіз крові, рівень електролітів, тиреотропний гормон, функціональні печінкові, ниркові проби), а також виконання за показаннями стрес-ЕхоКГ, ЕКГ під навантаженням, коронарографії, черезстравохідної ЕхоКГ, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії головного мозку [17].

Відомо, що ФП суттєво підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень, передусім ішемічного інсульту, внаслідок формування тромбів у вушці лівого передсердя. Для виключення інтракардіального тромбозу перед кардіоверсією або катетерною абляцією виконують черезстравохідну ЕхоКГ. Збільшення розмірів вушка ЛП, зниження швидкості кровотоку та наявність феномена спонтанного контрастування асоціюються з ризиком тромбоемболій [32,34]. Зниження пікової швидкості кровотоку – незалежний предиктор формування тромбу вушка ЛП, тому черезстравохідну ЕхоКГ вико-

ристовують для стратифікації хворих із ФП за ризиком розвитку інсульту, а також для підготовки пацієнтів до кардіоверсії [34].

Результати численних клінічних та експериментальних досліджень показали прогностичне значення маркерів запалення, фіброзу, пошкодження міокарда щодо розвитку ФП та її ускладнень [19,22,35]. Так, підвищення рівня натрійуретичного пептиду (маркера міокардіального стресу) при ФП – незалежний предиктор тромбоемболічних ускладнень, кардіоваскулярних подій і летальності в пацієнтів із ФП, що дає змогу використовувати цей показник для стратифікації ризику несприятливих подій поряд зі шкалою CHA₂DS₂-VASc [36]. Крім NT-proBNP, маркери пошкодження міокарда, як-от тропонін I і T, можна вважати незалежними предикторами рецидиву аритмії при пароксизмальній формі ФП [23]. Результати дослідження ARISTOTLE показали підвищені рівні високочутливих тропонінів T і I як незалежні від клінічних характеристик предиктори інсульту, смерті й великих кровотеч [20,25,37]. Механізм підвищення рівня серцевих тропонінів при ФП не відомий. Підвищення рівня тропонінів може бути зумовлене процесами ремоделювання кардіоміоцитів і змінами позаклітинного матриксу міокарда передсердь. Одна з можливих причин – ішемія міокарда внаслідок високої частоти шлуночкових скорочень [37].

Дилатація ЛП та його хаотичне скорочення, уповільнення кровотоку з наступним зростанням турбулентності також спричиняють дезорганізацію структурно-функціонального стану ендокарда, що призводить до втрати ендотелієм антитромбогенних властивостей та активації процесів тромбоутворення [37]. Зміни коагуляційного статусу у хворих із ФП відбуваються за участю всіх трьох складових тромбогенезу: стази, зумовленого відсутністю систоли передсердь, ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції. Порушення гемостазу, збільшення маркерів ендотеліальної дисфункції супроводжують ФП незалежно від виду супутньої серцево-судинної патології [8, 12, 13, 20]. Відомо, що дисбаланс у плазмовому й тромбоцитарних ланках гемостазу генетично детермінований [25], але не визначено внесок мутаційних ушкоджень генів, що кодують фактори згортання крові, тромбоцитарні рецептори та компоненти системи фібринолізу, в збільшення ризику розвитку артеріальних тромбозів при ФП; це актуалізує нові дослідження в цьому напрямі.

Встановлено, що ФП асоціюється з підвищенням рівня показників, як-от D-димер, фібриноген, комплекс тромбін-антитромбін III, фрагменти протромбіну-1 і протромбіну-2, бета-тромбоглобулін, інгібітор активатора плазміногена-1 [37]. Відзначимо, що суттєве підвищення цих маркерів виявляють у пацієнтів із низькою швидкістю кровотоку у вуську лівого передсердя за даними черезстравохідної ехокардіографії [34]. Результати дослідження ARISTOTLE показали, що високий рівень D-димера асоціюється зі збільшенням частоти інсульту або системних емболій, летальності та великих кровотеч, не залежить від приймання антикоагулянтів [21]. Зробили висновок, що визначення концентрації цього показника також покращує показники за шкалами ризику CHA₂DS₂VASc і HAS-BLED. Переконливі докази прогностичної ролі маркерів гіперкоагуляції отримали в результаті метааналізу 27 досліджень із залученням

22 176 пацієнтів. Виявили, що підвищений рівень D-димера вірогідно корелює з ризиком розвитку тромбоемболічних подій. Також визначили вірогідну кореляцію між концентрацією тромбін-антитромбінового комплексу, інгібітора активатора плазміногена-1 і ризиком розвитку інсульту [21].

Встановили роль запалення в патогенезі ФП. Найбільш вивчено маркери запалення, як-от гострофазові білки (високочутливий С-реактивний білок (СРБ), амлоїдний білок А), цитокіни (інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини- α тощо), маркер фіброзу галектин-3 [38,39]. За результатами клінічних досліджень, маркери запалення вважають незалежними предикторами смерті пацієнтів із ФП [41]. Підвищений рівень СРБ асоціюється з серцево-судинною летальністю та смертністю від усіх причин поряд із такими факторами ризику, як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік понад 75 років, цукровий діабет і перенесений інсульт [22]. Позитивний ефект щодо первинної та вторинної профілактики ФП від статинів також свідчить про роль запалення в патогенезі цього виду аритмії. Крім того, використання статинів супроводжується зниженням випадків рецидиву ФП [25].

Сьогодні є переконливі докази щодо ролі активації системного запалення в розвитку та прогресуванні фіброзу передсердь, що є субстратом структурного ремоделювання при ФП [38,39]. Фіброз ізолює групи передсердних кардіоміоцитів, порушуючи зв'язок між ними, та призводить до уповільнення швидкості проведення імпульсу. Інтерстиціальні зміни, що включають розростання позаклітинного матриксу та експресію колагенових волокон, опосередковані синтезом профібротичного цитокіна – трансформувального фактора росту. Його активація призводить до вироблення фактора росту сполучної тканини, що також спричиняє прогресування інтерстиціального фіброзу [23].

Один з основних нейрогуморальних механізмів розвитку, прогресування серцево-судинних захворювань – активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Останні дані показують, що активація РААС відіграє важливу роль у розвитку та збереженні ФП [40–43]. Тривала активація РААС через вивільнення ангіотензину II викликає стимуляцію ростових факторів, що призводить до структурного й електричного ремоделювання серця, яке лежить в основі формування та прогресування ФП. Скринінг генів РААС, вивчення їхнього поліморфізму стає важливим напрямом у дослідженні ФП [40–42]. Ці дослідження мають важливе практичне значення, оскільки інгібування РААС – обґрунтований підхід у первинній і вторинній профілактиці аритмії. Виявили позитивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту й антагоністів рецепторів ангіотензину II у профілактиці ФП [43]. Блокатори РААС здатні не тільки знизити ризик розвитку вперше виявленої ФП у пацієнтів, але й запобігти рецидиву ФП. Експериментальні дослідження показали, що блокатори РААС запобігають ремоделюванню не тільки ЛП, але і ЛШ при ФП. Позитивний вплив антагоністів альдостерону на електрофізіологічне і структурне ремоделювання передсердь проявляється зменшенням дисперсії ефективного рефрактерного періоду, скороченням тривалості міжпередсердного проведення, інгібуванням процесів

передсердного фіброзу, апоптозу кардіоміоцитів, дилатації передсердь [43].

Отже, результати клінічних та експериментальних досліджень показали прогностичну значущість низки клініко-гуморальних факторів щодо розвитку ФП та її ускладнень. Вивчення цих механізмів і можливості їхньої корекції дає можливість оптимізувати лікувальну тактику хворих із ФП.

Висновки

1. Фібриляція передсердь – найпоширеніше у клінічній практиці порушення ритму серця, що асоційоване зі збільшенням ризику тромбоемболічних ускладнень і смертності від серцево-судинних подій, але досі немає оптимального прогностичного маркера щодо виникнення та прогресування цього виду аритмії.

2. Основними предикторами розвитку ФП та її ускладнень вважають електрофізіологічні, структурно-функціональні зміни серця та тлі нейрогуморальної, прозапальної активації, гіперкоагуляції та генетичної схильності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.05.2021

Відомості про автора:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0125-665X](https://orcid.org/0000-0003-0125-665X)

Information about author:

Kyselov S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary) / Atlas Writing Group et al. *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*. 2020. Vol. 6. Issue 1. P. 7-9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz065>
- [2] Ugowe F. E., Jackson L. R. 2nd. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*. 2019. Vol. 5. Issue 1. P. 6-7. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy050>
- [3] Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂DS₂-VASc score in women and men with atrial fibrillation / M. Tomasdotir et al. *Clinical Cardiology*. 2019. Vol. 42. Issue 10. P. 1003-1009. <https://doi.org/10.1002/clc.23257>
- [4] Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Meyre et al. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 35. Issue 10. P. 1332-1343. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.024>
- [5] Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Direct / A. Sepehri Shamlou et al. *Heart, Lung and Circulation*. 2020. Vol. 29. Issue 1. P. 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.05.185>
- [6] The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry / O. J. Ziff et al. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 252. P. 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.033>
- [7] Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort / D. Pastori et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. Vol. 94. Issue 7. P. 1261-1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- [8] Alkhouli M., Friedman P. A. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74. Issue 24. P. 3050-3065. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>
- [9] Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation / V. C. Wu et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 7. P. 534-540. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315065>
- [10] Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation / T. H. Kim et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49. Issue 8. P. 1872-1879. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021047>
- [11] Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation / T. F. Chao et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. Issue 2. P. 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.085>
- [12] Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study / M. V. Fangel et al. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 268. P. 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.037>
- [13] Metabolic Syndrome and Risk of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: ARIC Study / J. J. Decker et al. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 11. P. 3045-3050. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025376>
- [14] Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation / J. P. Bassand et al. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13. Issue 1. P. e0191592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191592>
- [15] Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events / H. Ogawa et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49. Issue 10. P. 2301-2308. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021396>
- [16] Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes / R. Schnabel et al. *Heart*. 2018. Vol. 104. Issue 19. P. 1608-1614. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
- [17] Dilaveris P. E., Kennedy H. L. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clinical Cardiology*. 2017. Vol. 40. Issue 6. P. 413-418. <https://doi.org/10.1002/clc.22667>
- [18] Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey / F. Guerra et al. *EP Europace*. 2017. Vol. 19. Issue 12. P. 1922-1929. <https://doi.org/10.1093/europace/eux205>
- [19] Identification of Markers Associated With Development of Stroke in «Clinically Low-Risk» Atrial Fibrillation Patients / S. Y. Shin et al. *Journal of the American Heart Association*. 2019. Vol. 8. Issue 21. P. e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
- [20] Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores / J. M. Rivera-Caravaca et al. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 6. P. 1372-1379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024305>
- [21] Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation / J. Oldgren et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 22. P. 1697-1707. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802>
- [22] Biomarkers Associated with Stroke Risk in Atrial Fibrillation / A. Ioannou et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 26. Issue 5. P. 803-823. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718120651>
- [23] The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal / M. Esteve-Pastor et al. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 119. Issue 12. P. 1901-1919. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696955>
- [24] Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis / P. Petryszyn et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 3. P. e0213198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>
- [25] Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики / Н. Ю. Мионов и др. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 6. С. 11-18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295>
- [26] Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью / Е. С. Миронова и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 8. С. 39-46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644>
- [27] Baranchuk A., Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: Learning Bayes syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 272. P. 221-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.025>
- [28] An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective

- analysis of outcome prediction / Z. I. Attia et al. *Lancet*. 2019. Vol. 394. Issue 10201. P. 861-867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31721-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0)
- [29] Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial / S. R. Steinhubl et al. *JAMA*. 2018. Vol. 320. Issue 2. P. 146-155. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8102>
- [30] Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Лукинов В. Л. Персонализированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2020. № 13. С. 16-19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-16-19>
- [31] Соловьян А. Н. Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма и электрофизиологические свойства сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 4. С. 84-93.
- [32] Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий / О. П. Апарина и др. *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 1. С. 71-77.
- [33] Акрамова Э. Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2019. Т. 100. № 2. С. 295-302. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-295>
- [34] Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery / D. J. Friedman et al. *JAMA*. 2018. Vol. 319. Issue 4. P. 365-374. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125>
- [35] Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management / A. Sepelri Shamloo et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2020. Vol. 109. Issue 8. P. 957-966. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01608-x>
- [36] Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review / E. D. Borre et al. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 118. Issue 12. P. 2171-2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
- [37] Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P. M. Ridker et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 38. P. 3499-3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
- [38] Бубешко Д. А., Снежикий В. А., Шулика В. Р. Биомаркеры воспаления у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и систолической дисфункцией левого желудочка. *Медицинские новости*. 2017. № 4. С. 69-72. URL : <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7987>
- [39] Fushtey I. M., Podluzhnyi S. G., Sid' E. V. Effect of RAAS genes polymorphism for recurrence of paroxysmal atrial fibrillation among patients with coronary heart disease combined with hypertension. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2020. Vol. 7. Issue 1. P. 25-30. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91016>
- [40] Подлужний С. Г. Рівні ангіотензину II в залежності від поліморфізмів A1166C, T174M у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь на тлі ІХС та гіпертонічної хвороби. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 4. С. 209-213. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.209>
- [41] Podluzhnyi S. G., Fushtey I. M., Sid' E. V. The relative risk of left ventricular remodeling among patients with paroxysmal atrial fibrillation by gene polymorphisms renin-angiotensin-aldosterone system. *Scientific Horizon in the Context of Social Crises : Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference*. Tokyo, SPC InterConf, 2020. Issue 2. P. 87-89. URL : <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/4586>
- [42] Гетьман Т. В. Значимость и принципы фармакологической коррекции активности ренин-ангиотензиновой системы в терапии при фибрилляции предсердий. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 4. С. 105-110.
- [2] Ugowe, F. E., & Jackson, L. R., 2nd. (2019). Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*, 5(1), 6-7. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcz050>
- [3] Tomasdotir, M., Friberg, L., Hijazi, Z., Lindbäck, J., & Oldgren, J. (2019). Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂DS₂-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*, 42(10), 1003-1009. <https://doi.org/10.1002/clc.23257>
- [4] Meyre, P., Blum, S., Berger, S., Aeschbacher, S., Schoepfer, H., Bri-el, M., Osswald, S., & Conen, D. (2019). Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 35(10), 1332-1343. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.024>
- [5] Sepelri Shamloo, A., Dagres, N., Müsiggbrodt, A., Stauber, A., Kircher, S., Richter, S., Dinov, B., Bertagnoli, L., Husser-Bollmann, D., Bollmann, A., Hindricks, G. & Arya, A. (2020). Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart, Lung and Circulation*, 29(1), 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.05.185>
- [6] Ziff, O. J., Carter, P. R., McGowan, J., Uppal, H., Chandran, S., Russell, S., Baaney, K. R., & Potturi, R. (2018). The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *International Journal of Cardiology*, 252, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.033>
- [7] Pastori, D., Pignatelli, P., Menichelli, D., Violi, F., & Lip, G. (2019). Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(7), 1261-1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- [8] Alkhouli, M., & Friedman, P. A. (2019). Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(24), 3050-3065. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>
- [9] Wu, V. C., Wu, M., Abovans, V., Chang, S. H., Chen, S. W., Chen, M. C., Wang, C. L., Hsieh, I. C., Chu, P. H., & Lin, Y. S. (2020). Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 106(7), 534-540. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315065>
- [10] Kim, T. H., Yang, P. S., Yu, H. T., Jang, E., Uhm, J. S., Kim, J. Y., Pak, H. N., Lee, M. H., Joung, B., & Lip, G. (2018). Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Stroke*, 49(8), 1872-1879. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021047>
- [11] Chao, T. F., Lip, G., Liu, C. J., Lin, Y. J., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Liao, J. N., Chung, F. P., Chen, T. J., & Chen, S. A. (2018). Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(2), 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.085>
- [12] Fangel, M. V., Nielsen, P. B., Larsen, T. B., Christensen, B., Overvad, T. F., Lip, G., Goldhaber, S. Z., & Jensen, M. B. (2018). Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Cardiology*, 268, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.037>
- [13] Decker, J. J., Norby, F. L., Rooney, M. R., Soliman, E. Z., Lutsey, P. L., Pankow, J. S., Alonso, A., & Chen, L. Y. (2019). Metabolic Syndrome and Risk of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: ARIC Study. *Stroke*, 50(11), 3045-3050. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025376>
- [14] Bassand, J. P., Accetta, G., Al Mahmeed, W., Corbalan, R., Eikeboom, J., Fitzmaurice, D. A., Fox, K., Gao, H., Goldhaber, S. Z., Goto, S., Haas, S., Kayani, G., Pieper, K., Turpie, A., van Eickels, M., Verheugt, F., Kakkar, A. K., & GARFIELD-AF Investigators. (2018). Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLOS ONE*, 13(1), Article e0191592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191592>
- [15] Ogawa, H., An, Y., Ikeda, S., Aono, Y., Doi, K., Ishii, M., Iguchi, M., Masunaga, N., Esato, M., Tsuji, H., Wada, H., Hasegawa, K., Abe, M., Lip, G., Akao, M., & Fushimi AF Registry Investigators. (2018). Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke*, 49(10), 2301-2308. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021396>
- [16] B Schnabel, R., Pecen, L., Engler, D., Lucerna, M., Sellal, J. M., Ojeda, F. M., De Caterina, R., & Kirchhof, P. (2018). Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes. *Heart*, 104(19), 1608-1614. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
- [17] Dilaveris, P. E., & Kennedy, H. L. (2017). Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clinical Cardiology*, 40(6), 413-418. <https://doi.org/10.1002/clc.22667>
- [18] Guerra, F., Brambattii, M., Nieuwlaet, R., Marcucci, M., Dudink, E., Crijns, H., Matassini, M. V., & Capucci, A. (2017). Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey. *EP Europace*, 19(12), 1922-1929. <https://doi.org/10.1093/europace/eux205>

References

- [1] Atlas Writing Group, ESC Atlas of Cardiology is a compendium of cardiovascular statistics compiled by the European Heart Agency, a department of the European Society of Cardiology, Developed in collaboration with the national societies of the European Society of Cardiology member countries, Timmis, A., Townsend, N., Gale, C. P., Torbica, A., Lettino, M., Petersen, S. E., Mossialos, E. A., Maggioni, A. P., Kazakiewicz, D., May, H. T., De Smedt, D., Flather, M., Zuhke, L., Beltrame, J. F., Huculeci, R., Tavazzi, L., Hindricks, G., ... Vardas, P. (2020). European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*, 6(1), 7-9. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcz065>

- [19] Shin, S. Y., Han, S. J., Kim, J. S., Im, S. I., Shim, J., Ahn, J., Lee, E. M., Park, Y. M., Kim, J. H., Lip, G., & Lim, H. E. (2019). Identification of Markers Associated With Development of Stroke in «Clinically Low-Risk» Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association*, 8(21), Article e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
- [20] Rivera-Caravaca, J. M., Marín, F., Vilchez, J. A., Gálvez, J., Esteve-Pastor, M. A., Vicente, V., Lip, G., & Roldán, V. (2019). Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores. *Stroke*, 50(6), 1372-1379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024305>
- [21] Oldgren, J., Hijazi, Z., Lindbäck, J., Alexander, J. H., Connolly, S. J., Eikelboom, J. W., Ezekowitz, M. D., Granger, C. B., Hylek, E. M., Lopes, R. D., Siegbahn, A., Yusuf, S., Wallentin, L., & RE-LY and ARISTOTLE Investigators. (2016). Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*, 134(22), 1697-1707. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802>
- [22] Ioannou, A., Papageorgiou, N., Faloner, D., Rehal, O., Sewart, E., Zacharia, E., Toutouzas, K., Vlachopoulos, C., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2019). Biomarkers Associated with Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Current Medicinal Chemistry*, 26(5), 803-823. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718120651>
- [23] Esteve-Pastor, M. A., Roldán, V., Rivera-Caravaca, J. M., Ramírez-Macias, I., Lip, G., & Marín, F. (2019). The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(12), 1901-1919. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696955>
- [24] Petryszyn, P., Niewinski, P., Staniak, A., Piotrowski, P., Well, A., Well, M., Jeskowiak, I., Lip, G., & Ponikowski, P. (2019). Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLOS ONE*, 14(3), Article e0213198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>
- [25] Mironov, N. Yu., Laiovich, L. Yu., Mironova, E. S., Sharf, T. V., Aparina, O. P., Mironova, N. A., Stukalova, O. V., Yuricheva, Yu. A., Sokolov, S. F., Novikov, I. A., Maykov, E. B., Pevzner, A. V., & Golitsyn, S. P. (2019). Novye dostizheniya v diagnostike i lechenii fibrillyatsii predserdii: ot eksperimental'nykh issledovaniy do povsednevnoi klinicheskoi praktiki [Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation]. *Terapevticheskii arkhiv*, 91(6), 11-18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295> [in Russian].
- [26] Mironova, E. S., Mironov, N. Yu., Mironova, N. A., Novikov, P. S., Novikov, I. A., Laiovich, L. Yu., Maikov, E. B., & Golitsyn, S. P. (2019). Elektrofizyologicheskie parametry serdtsa i rezul'taty protivoaritmicheskogo lecheniya u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillyatsii predserdii, idiopatichekskoi i v sochetanii s gipertonicheskoj bolezn'yu [Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension)]. *Kardiologiya*, 59(8), 39-46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644> [in Russian].
- [27] Baranchuk, A., & Yeung, C. (2018). Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: Learning Bayés syndrome. *International Journal of Cardiology*, 272, 221-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.025>
- [28] Attia, Z. I., Noseworthy, P. A., Lopez-Jimenez, F., Asirvatham, S. J., Deshmukh, A. J., Gersh, B. J., Carter, R. E., Yao, X., Rabinstein, A. A., Erickson, B. J., Kapa, S., & Friedman, P. A. (2019). An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*, 394(10201), 861-867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31721-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0)
- [29] Steinhilber, S. R., Waalen, J., Edwards, A. M., Ariniello, L. M., Mehta, R. R., Ebner, G. S., Carter, C., Baca-Motes, K., Felicione, E., Sarich, T., & Topol, E. J. (2018). Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mStoPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(2), 146-155. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8102>
- [30] Khidirova, L. D., Yakhontov, D. A., & Lukinov, V. L. (2020). Personifitsirovannyi algoritm formirovaniya grupp riska progressirovaniya i razvitiya oslozhnenii fibrillyatsii predserdii pri gipertonicheskoj bolezn'i v sochetanii s ekstrakardial'nymi zabolevaniyami [Personalized algorithm for formation of risk groups for progression and development of complications of atrial fibrillation in hypertension in combination with extracardial diseases]. *Meditsinskii alfavit*, (13), 16-19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-16-19> [in Russian].
- [31] Solovyayn, A. N. (2014). Strukturno-funktsional'noe sostoyanie miokarda, variabel'nost' ritma i elektrofizyologicheskie svoystva serdtsa u bol'nykh s paroksizmal'noi fibrillyatsiei predserdii razlichnoi etiologii [Structural and functional condition of myocardium, heart rate variability and electrophysiological heart properties in patients with paroxysmal atrial fibrillation of different genesis]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (4), 84-93. [in Ukrainian].
- [32] Aparina, O. P., Chikhireva, L. N., Mironova, N. A., Mironova, E. S., & Bakalov, S. A. (2014). Rol' izmenenii struktury i funktsii predserdii v razvitiy i progressirovaniy fibrillyatsii predserdii [Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation]. *Terapevticheskii arkhiv*, 86(1), 71-77. [in Russian].
- [33] Akramova, E. G. (2019). Klinicheskaya znachimost' prodi'noi deformatsii levogo zheludochka pri ishemicheskoi bolezn'i serdtsa i nekoronarogennoi patologii [Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 100(2), 295-302. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-295> [in Russian].
- [34] Friedman, D. J., Piccini, J. P., Wang, T., Zheng, J., Malaisrie, S. C., Holmes, D. R., Suri, R. M., Mack, M. J., Badhwar, V., Jacobs, J. P., Gaca, J. G., Chow, S. C., Peterson, E. D., & Brennan, J. M. (2018). Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA*, 319(4), 365-374. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125>
- [35] Sepethri Shamloo, A., Bollmann, A., Dagres, N., Hindricks, G., & Arya, A. (2020). Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clinical Research in Cardiology*, 109(8), 957-966. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01608-x>
- [36] Borre, E. D., Goode, A., Raitz, G., Shah, B., Lowenstern, A., Chatterjee, R., Sharan, L., Allen LaPointe, N. M., Yapa, R., Davis, J. K., Lallinger, K., Schmidt, R., Kosinski, A., Al-Khatib, S. M., & Sanders, G. D. (2018). Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(12), 2171-2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
- [37] Ridker, P. M., Libby, P., MacFadyen, J. G., Thuren, T., Ballantyne, C., Fonseca, F., Koenig, W., Shimokawa, H., Everett, B. M., & Glynn, R. J. (2018). Modulation of the interleukin-6 signaling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European Heart Journal*, 39(38), 3499-3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
- [38] Bubeshka, D. A., Snezhitskiy, V. A., & Shulika, V. R. (2017). Biomarkery vospaleniya u patientsov s neklapannoi fibrillyatsiei predserdii i sistolicheskoj disfunktsiei levogo zheludochka [Biomarkers of inflammation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction]. *Meditsinskie novosti*, (4), 69-72. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7987> [in Russian].
- [39] Fushtey, I. M., Podluzhnyi, S. G., & Sid', E. V. (2020). Effect of RAAS genes polymorphism for recurrence of paroxysmal atrial fibrillation among patients with coronary heart disease combined with hypertension. *Biological Markers and Guided Therapy*, 7(1), 25-30. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91016>
- [40] Podluzhnyi, S. G. (2020). Rivni anhiotenzynu II v zalezhnosti vid polimorfizmiv A1166S, T174M u patientsiv z paroksyzmalnoiu fibrillyatsieiu predserd na tli IKhS ta hipertonichnoi khvoroby [Angiotensin II Levels depending on Polymorphisms A1166C, T174M in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Coronary Heart Disease and Hypertension]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu*, 5(4), P. 209-213. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.209> [in Ukrainian].
- [41] Podluzhnyi, S. G., Fushtey, I. M., & Sid', E. V. (2020, September 16-18). The relative risk of left ventricular remodeling among patients with paroxysmal atrial fibrillation by gene polymorphisms renin-angiotensin-aldosterone system. *Scientific Horizon in the Context of Social Crises*. Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference, (2), 87-89. SPC InterConf. <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/4586>
- [42] Getman, T. V. (2013). Znachimost' i printsipy farmakologicheskoi korektsii aktivnosti renin-angiotenzynovoi sistemy v terapii pri fibrillyatsii predserdii [Importance and principles of pharmacological correction of renin-angiotensin system in the treatment of atrial fibrillation]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (4), 105-110. [in Russian].