

*На правах рукописи*

**ЗОЛотовская ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ:  
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ,  
ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ**

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Самара - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Давыдкин Игорь Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Новикова Нина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); кафедра профилактической и неотложной кардиологии;

**Шварц Юрий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра факультетской терапии лечебного факультета; заведующий кафедрой;

**Шутов Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, кафедра терапии и профессиональных болезней, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в 1\_\_00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук, профессор

**Осадчук Алексей Михайлович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является причиной возникновения более чем 25 % ишемических инсультов, последствия которых драматичны из-за выраженности не только неврологического дефицита, тяжести течения заболевания, но и, в первую очередь, служит причиной высокой частоты развития смертельных исходов и инвалидизации. В связи с этим, первичная и вторичная профилактика инсульта, снижение смертности от этого заболевания являются глобальными проблемами для всех стран [Aiyagari V. et al., 2015; Morgenstern L.V. et al., 2015]. Решение вопросов снижения смертности у пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт (КЭИ), организация мероприятий по вторичной профилактике и предупреждению развития нежелательных клинических исходов подразумевает стратегию, объединяющую в себе фундаментальные исследования, клинические знания и усилия специалистов различного профиля имеет первостепенное значение. Комплексная оценка факторов риска у пациентов, перенесших КЭИ, позволит разработать не только вторичные профилактические программы для пациентов с ФП, но и существенно снизить популяционную смертность.

### Степень разработанности проблемы

За последние 15 лет проведено много исследований для определения предикторов развития ФП в различных группах пациентов, а также эпидемиологических наблюдений, направленных на установление закономерностей между ФП и возникновением инсульта, включая обоснование необходимости лекарственных интервенций в профилактических целях. Однако количество работ, направленных на изучение состояния организма пациентов с ФП, перенесших КЭИ, ограничено. Нет четких обоснований в отношении прогноза выживаемости, а также недостаточно информации о значимых прогностических маркерах, использование которых позволит снизить смертность данной категории больных. В специальной литературе нет сведений о рисках развития неблагоприятного клинического исхода среди пациентов с формой ФП, впервые диагностированной в остром периоде развития КЭИ (вдФП).

### Цель исследования

**Цель исследования:** на основании изучения клинико-диагностических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, разработать и внедрить комплексный подход по совершенствованию профилактической стратегии, направленной на снижение риска развития неблагоприятных клинических исходов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру и встречаемость факторов риска, а также их влияние на выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий в течение первого года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

2. Проанализировать и сравнить основные клинико-диагностические характеристики пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий, включая параметры когнитивного статуса, уровни личностной и реактивной тревожности, показатели эндотелиальной дисфункции, микроциркуляции, оксигенации мембран эритроцитов, а также NT-proBNP, галектина-3 в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

3. Установить прогностическую значимость основных факторов риска, влияющих на развитие смертельного исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, и определить их взаимосвязь с морфологическими данными аутопсии ушка левого предсердия.

4. Изучить клинико-диагностические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий во взаимосвязи с хронической болезнью почек в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

5. Обосновать риски развития смертельного исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в условиях формирования протромбогенного статуса.

6. Разработать и внедрить комплекс мероприятий, направленных на повышение выживаемости пациентов с фибрилляцией предсердий в течение первого года после перенесенного кардиоэмболического инсульта в рамках профилактической стратегии с учетом принципов персонализированной медицины.

### **Научная новизна**

Получены данные, позволяющие судить о различиях в клинико-диагностических характеристиках пациентов с разными формами ФП, в том числе среди умерших и выживших в течение года после перенесенного КЭИ.

Впервые с помощью построения модели бинарной логистической регрессии у больных с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, установлен значимый вклад в переменную, отражающую риск смерти, формы вдФП [ОШ 27,98; 95 % ДИ: 5,26-48,98], в связи с чем данная форма ФП в отношении выживаемости рассмотрена как прогностически неблагоприятная (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620222 от 07.02.2018).

Полученные значения маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) и параметров оксигенации мембран эритроцитов ( $dy_2/dy_1$ ) у больных с вдФП, умерших в течение года после перенесенного КЭИ, во взаимосвязи с изменениями показателей микроциркуляции являются неблагоприятными факторами, увеличивающими риск развития смертельных исходов.

По результатам проведенного анализа установлено, что для всех форм фибрилляции предсердий такие клинико-диагностические показатели, как анти-

тромбин III [ОШ 0,86; 95 % ДИ: 0,79-0,94], фактор Виллебранда (ФВ) [ОШ 1,06; 95 % ДИ: 1,03-1,09], NT-proBNP [ОШ 3,17; 95 % ДИ: 1,85-5,41], плазминоген [ОШ 0,91; 95 % ДИ: 0,85-0,97] и показатель шкалы Бартел [ОШ 0,94; 95 % ДИ: 0,88-0,99] достоверно ассоциированы с риском развития неблагоприятного клинического исхода в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621031 от 13.09.2017).

Описан мультипликативный эффект протромбогенного статуса больных с ФП, перенесших КЭИ, как патофизиологическая основа формирования тромбоэмболических осложнений, что наиболее значимо для пациентов с вДФП, и подтверждено данными исследований аутопсийного материала ушка левого предсердия (УЛП) и почек.

Продемонстрирован низкий уровень приверженности больных с ФП, перенесших КЭИ к назначенной антикоагулянтной терапии, что во многом обусловлено наличием выраженного когнитивного дефицита.

Впервые показана клиническая значимость обучающих программ с контролем антикоагулянтной терапии, в условиях которой отмечено улучшение параметров оксигенации мембран эритроцитов и повышение выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ (Патент № 2655302, запись в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 24.05.18).

Впервые предложена профилактическая стратегия для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, направленная на снижение смертности населения Российской Федерации, включающая оценку способа прогнозирования риска развития неблагоприятного клинического исхода (Патент № 2675186, запись в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 17.12.2018).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Решение задач исследования позволило получить результаты, отражающие реальную действительность в отношении клинико-диагностических характеристик пациентов с ФП, перенесших КЭИ, обуславливающую риск развития неблагоприятного клинического исхода.

Полученные при исследовании теоретические данные будут в дальнейшем способствовать расширению научного поиска в следующих направлениях: совершенствование методов ранней диагностики ФП; создание методов визуализации, позволяющих однозначно верифицировать морфофункциональные изменения УЛП; внедрение персонализированных алгоритмов лечения пациентов с коморбидной патологией, направленных на снижение риска тромбообразования и предупреждения инсульта; создание способов и методов комплексной оценки протромбогенного статуса пациентов с коморбидной патологией; проведение исследований по детализации показаний и противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, с учетом воз-

раста, пола, мнестико-интеллектуальных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств и основных лабораторных маркеров, отражающих функцию почек и эндотелия.

Все вышеперечисленное является перспективным направлением в решении социально-демографической проблемы по снижению популяционной смертности от инсульта.

Полученные в исследовании результаты являются существенными с точки зрения их практического применения, а именно: доказательно демонстрируют высокие показатели смертности у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, что связано с наличием сочетанной патологии в виде хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, а также с впервые диагностированной формой ФП, что является ценным в оценке риска тромбообразования у пациента; позволяют внедрить способ оценки риска развития неблагоприятного клинического события у пациентов с ФП, перенесших КЭИ; предоставляют возможность лечащему врачу на амбулаторном этапе выбрать оптимальную тактику диспансерного наблюдения; дают возможность использовать в новом алгоритме современной лабораторной диагностики у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, такие лабораторные тесты, как галектин-3, NT-proBNP, фактора Виллебранда (ФВ), плазминогена и антиромбина III (АТ III); дают возможность лечащему врачу на амбулаторном этапе выбрать оптимальную тактику рациональных схем фармакокоррекции; доказательно определяют, что антикоагулянтная терапия улучшает показатель оксигенации мембраны эритроцитов во взаимосвязи с улучшением степени повреждения микроциркуляторного русла у пациентов с ФП, перенесших КЭИ; позволяют внедрить обучающие технологии для стабилизации приверженности к антикоагулянтной терапии и повышения выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

### **Методология и методы исследования**

Представленное к рассмотрению исследование состоит из последовательно выполненных взаимосвязанных между собой этапов. Проведен поиск данных литературы, представленных в отечественных и зарубежных источниках, подтверждающих гипотезу о наличии клинико-диагностических особенностей и факторах риска развития смертельного исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Первые два этапа – это проспективное клиническое наблюдение за группой пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ с изучением аутопсийного материала УЛП и почек больных с ФП, умерших в остром периоде КЭИ; третий этап содержит в себе результаты исследования, отражающие практические возможности снижения популяционной смертности у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. При разработке дизайна исследования были учтены основные руководящие принципы, предписывающие: 1) соблюдение диагностической точности проводимого исследования (рекомендации STARD) [Cohen J.F. et al., 2016]; 2) соблюдение точности в построении моделей многомерного прогнозирования

(рекомендации TRIPOD) [Heus P. et al., 2018]; 3) соблюдение необходимости раскрытия полной информации, полученной в результате анализа результатов исследования (рекомендации CONSORT) [Schulz K.F. et al., 2010]. Выводы сделаны на основании полученных результатов, обработанных статистическими методами, включая построение моделей многомерного анализа, позволяющего провести расчеты рисков развития смерти, а также разработать шкалу вероятности наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Достоверными предикторами риска неблагоприятного клинического события у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, являются следующие: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также возраст, тяжесть инсульта и вДФП.

2. Выявлено, что наиболее неблагоприятная форма ФП – впервые диагностированная в остром периоде кардиоэмболического инсульта, которая характеризуется наличием у пациентов наличием ХСН, ХБП, наиболее выраженным когнитивным дефицитом, преимущественно спастическим типом микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), худшими показателями оксигенации мембран эритроцитов, самым высоким уровнем смертности, ассоциированным с женским полом, повышением галектина-3 и снижением антитромбина III, а также установлена взаимосвязь между клиническими показателями ЭД и морфологическими изменениями эндотелия эндокарда УЛП.

3. Пациенты со всеми формами ФП характеризуются наличием тревожно-когнитивных расстройств, не имеют статистически значимых различий по изучаемым параметрам гемостаза, липидного профиля, биохимическим показателям крови за исключением креатинина. Однако такие показатели как: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), галектин-3, NT-proBNP, фВ, плазминоген, антитромбин III, коэффициент оксигенации мембраны эритроцитов ( $dy_2/dy_1$ ), объединяют на близко однородные группы пациентов с впервые диагностированной и постоянной формой ФП между собой, а так же пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой соответственно, подтверждая вклад ЭД, ремоделирования сердца и повреждения почек в тяжесть состояния после перенесенного КЭИ.

4. Установлено, что для всех пациентов с ФП, такие клинико-диагностические показатели, как антитромбин III, фактор Виллебранда, NT-proBNP, плазминоген и показатель шкалы Бартел являются маркерами, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, в течение года после КЭИ.

5. У пациентов, перенесших КЭИ, вне зависимости от формы ФП при наличии ХБП отмечены высокие показатели NT-proBNP и низкая фракция выброса

левого желудочка (ФВ ЛЖ) в течение года наблюдения с высокой статистической значимостью отличий в сравнении с лицами без хронической болезни почек, что во взаимосвязи с данными, полученными при аутопсии почек, подтверждает наличие кардиоренальных рисков развития неблагоприятного клинического исхода.

6. Профилактическая стратегия снижения риска неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, представляет собой индивидуальный комплекс мероприятий, включающий в себя оценку фенотипа пациента в зависимости от формы фибрилляции предсердий, расчет вероятности развития смертельного исхода по шкале риска и обучение в образовательной школе для пациента.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена формированием достаточного объема выборки больных, длительностью, этапностью наблюдения с тщательной регистрацией изучаемых признаков и применением современных методов медико-биологической статистики на всех этапах исследования.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы изложены в виде устных и постерных докладов на российских и международных съездах, конгрессах, научных и научно-практических конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция «Кардионеврология 2011» (Самара, Россия, 2011), 4-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, Россия, 2015), VI Всероссийский съезд аритмологов (Новосибирск, 2015), Конгресс терапевтов Средней Волги (Самара, Россия, 2015), Конгресс терапевтов Средней Волги (Самара, Россия, 2016), 17-й Международный медицинский форум «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Нижний Новгород, Россия, 2016), 51-я научно-практическая межрегиональная медицинская конференция «Год здравоохранения: перспективы развития отрасли» (Ульяновск, Россия, 2016), 5-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, Россия, 2016), 3-й Всемирный конгресс «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, Россия, 2016), Межрегиональная конференция «Экстренная кардиология», 2016. «Современные подходы к диагностике и лечению» (Нижний Новгород, Россия, 2016), II Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов (Ульяновск, Россия, 2016), Кардиологический форум Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера Приволжского федерального округа при поддержке Российского кардиологического общества. «Практическая кардиология: Достижения и перспективы» (Нижний Новгород, Россия, 2017), 29-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ (Саратов, Россия, 2017), XXIV Рос-



сийский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2017), IV Съезд терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, Россия, 2017), XI международная конференция «Гемореология и микроциркуляция» (Ярославль, Россия, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, Испания, 2017), V Евразийский конгресс кардиологов, посвященный памяти и 90-летию со дня рождения академика М.Миррахимова, а также 40-летию со дня основания Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызская республика, 2017), Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, Россия, 2017), XII Национальный конгресс терапевтов (Москва, Россия, 2017), 6-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, Россия, 2017), II Всероссийская научно-практическая конференция РКО «Нижегородская зима» Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, Россия, 2018), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, Россия, 2018), Объединенный международный конгресс «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, Россия, 2018), 7-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, Россия, 2018), 48-я Межрегиональная научно-практическая конференция Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (Самара, Россия, 2018).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно и в полном объеме разработаны методология и дизайн исследования, проведена координационная работа по взаимодействию сотрудников ЛПУ города Самары и Самарской области; составлен этапный протокол клинко-диагностических методов исследования и наблюдения больных с ФП, перенесших КЭИ, включающий в себя последовательные визиты (V). Выполнены клинические осмотры больных с ФП, перенесших КЭИ, на этапе первичной медико-санитарной помощи составлена индивидуальная электронная карта регистрации данных пациента, включенного в исследование, с присвоением идентификационного номера, все результаты внесены в программу Excel, проанализированы клинко-диагностические данные в зависимости от формы ФП пациентов, перенесших КЭИ, с оценкой их динамики в течение года наблюдения, проведены анализ и систематизация публикаций по изучаемой проблеме в материалах отечественных и зарубежных изданий, в базе данных PubMed, Web of Science, Scopus, выполнена статистическая обработка данных по всем разделам научной программы исследования, написана и оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011 диссертационная работа. Доля участия автора в накоплении информации составляет 85 %; в формировании результатов и написании диссертационного исследования – 100 %.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 23 работы, соответствующих основному содержанию исследования, из которых 19 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, из них 8 – в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus; получено два патента на изобретение («Способ прогнозирования риска развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт» и «Способ прогнозирования эффективности антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт»), а также два свидетельства о государственной регистрации баз данных («Клинико-функциональные и лабораторные характеристики больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, с различными формами фибрилляции предсердий» и «Распространенность факторов риска и их прогностическая значимость у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт»).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический и учебный процесс. Так, прогностическая модель оценки рисков развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, используется в практической работе врачами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Самары и Самарской области (СО): Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения (ГБУЗ) Самарская городская поликлиника (СГП) №9, ГБУЗ СГП №3, ГБУЗ СГП №4, ГБУЗ Самарская городская клиническая поликлиника (СГКП) №15, ГБУЗ СГП №10, ГБУЗ СГП №13, ГБУЗ СО «Большеглушицкая Центральная районная Больница», ГБУЗ СО «Волжская Центральная районная Больница», ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер». Материалы, полученные в данном диссертационном исследовании используются при подготовке студентов 5-го и 6-го курсов лечебного факультета на кафедре госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, а также при подготовке врачей на кафедре кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования (ИПО) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения с обсуждением результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 72 рисунками и 68 таблицами. Работа изложена на 310 страницах текста, набранного с помощью компьютера, имеет библиографический список, включающий в себя 399 источник, в том числе отечественных работ – 98, зарубежных – 301.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### Объект и дизайн исследования

Для достижения поставленной цели нами был разработан дизайн исследования, включавший в себя три этапа, последовательно решающие поставленные задачи. Общий дизайн всех этапов исследования представлен на рисунке 1.

**Первый этап** (I этап) – открытое проспективное когортное наблюдение для объективной оценки распространённости факторов риска и их значимости у пациентов ( $n = 661$ ) с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. **Второй этап** (II этап) – в соответствии с поставленными задачами разделен на два подэтапа: **IIa** – открытое проспективное когортное наблюдение и углубленное клинико-диагностическое обследование случайной выборки больных ( $n = 260$ ) с впервые диагностированной у них пароксизмальной, персистирующей (включая длительно персистирующую) и постоянной формами ФП, перенесших КЭИ; **IIб** – изучение специфических морфологических особенностей ушка левого предсердия и почек умерших больных с различными формами ФП в остром периоде КЭИ. **Третий этап** (III этап) – разработка профилактической стратегии для снижения риска неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ.

Критерии включения: 1) ФП неклапанного генеза; 2) верифицированный диагноз КЭИ (по данным выписок из медицинской карты стационарного больного формы №033/у) в каротидном бассейне давностью не более 90 дней; 3) возраст  $\geq 60$  лет; 4) объективная оценка тяжести течения инсульта больного по международной шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)  $\leq 10$  баллов; 5) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) заболевания щитовидной железы; 2) наличие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий (анамнестически, по данным ультразвукового исследования, проведенного в условиях сосудистого центра при поступлении пациента по поводу ОНМК). За гемодинамически значимый стеноз принимали данные ультразвукового исследования сонных артерий с показателем  $\geq 60\%$ ; 3) сведения в анамнезе о приеме алкоголя в течение времени, связанном с развитием инсульта; 4) онкологическое заболевание в анамнезе; 5) острое почечное повреждение, возникшее в остром периоде кардиоэмболического инсульта; 6) наличие в анамнезе инфаркта миокарда давностью менее 6 месяцев; 7) сахарный диабет первого типа; 8) невозможность самостоятельно и (или) с помощью информатора отвечать на вопросы из-за неврологического дефицита.

Критериям включения/невключения удовлетворял 661 пациент, каждый из которых наблюдался в течение 12 месяцев. За указанный период проведено три визита ( $V$ ) для каждого больного: период  $V_1$  – начало исследования;  $V_2$  – через 180 ( $\pm 5$ ) дней от начала инсульта и  $V_3$  – через 360 ( $\pm 5$ ) дней от начала заболевания. Во время визита в периоды  $V_2$  и  $V_3$  оценивалась конечная точка данного этапа исследования – общая смертность больных с ФП, перенесших КЭИ.

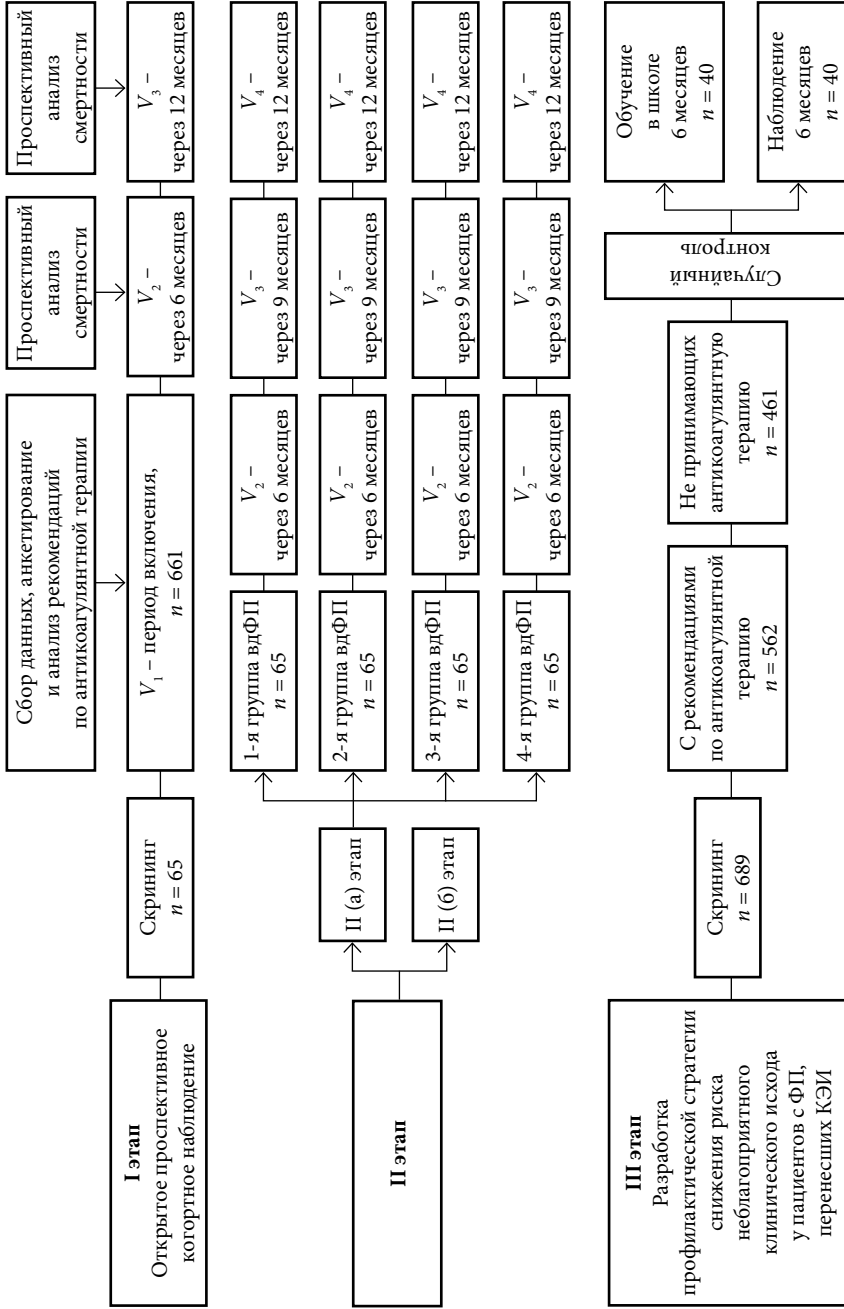


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

Всего в исследование на этапе II(а) включено 260 больных из них: 1-я группа ( $n = 65$ ) – больные с впервые диагностированной формой ФП в остром периоде инсульта, 2-я группа ( $n = 65$ ) – пациенты с пароксизмальной формой ФП; 3-я группа ( $n = 65$ ) – больные с персистирующей (включая длительно персистирующую); формой ФП и 4-я группа ( $n = 65$ ) – пациенты с постоянной формой ФП.

Этап II(б) – проведено морфологическое исследование аутопсийного материала ушек левого предсердия (УЛП) и почек, взятого у трупов мужчин ( $n = 21$ ) и женщин ( $n = 19$ ), умерших с верифицированным диагнозом: ФП неклапанного генеза в остром периоде КЭИ, с 01.09.2016 по 30.12.2017 в первичном сосудистом центре ГБУЗ «Самарская клиническая городская больница №1 им. Н.И. Пирогова». Были проведены гистологическое исследование и поиск потенциальных специфических изменений по данным аутопсий сердца и почек у умерших больных с ФП, перенесших КЭИ.

Этап III – проведена разработка профилактической стратегии снижения риска неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Была использована систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка больных ФП, перенесших КЭИ. Методом генератора случайных чисел, включавший в себя, в том числе, автоматизированный случайный выбор лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), внутри каждого ЛПУ по принципу случайного выбора отобраны пациенты с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт ( $n = 689$ ). Затем были выделены пациенты ( $n = 562$ ) с рекомендациями по приему антикоагулянтной терапии и соответствующие критериям включения/не включения (идентичные критериям I этапа). На момент проведения предварительного анализа выборки больных, из 562 пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и имевших рекомендации по приему антикоагулянтов, из которых – 101 (17,9 %) пациент выполнял рекомендации и принимал назначенные ЛС. В группе больных, не принимавших антикоагулянты, методом случай-контроль с одинаковыми клинико-демографическими характеристиками были сформированы две группы: 1-я группа ( $n = 40$ ) – основная группа пациентов, согласившихся на прием НОАК и направленных на обучающие занятия в школе для больных «Стоп Инсульт»; 2-я группа ( $n = 40$ ) – группа сравнения, где пациенты продолжали наблюдение у врачей на этапе первичной медико-санитарной помощи (терапевт / кардиолог / невролог / гематолог). Длительность данного этапа составила шесть месяцев, с учетом двух визитов для каждого пациента в каждой группе:  $V_1$  – начало исследования;  $V_2$  – через 180 ( $\pm 5$ ) дней. Оценивали показатель приверженности к антикоагулянтной терапии, как результат приема (или отказа) пациентом назначенного врачом лекарственного препарата (антикоагулянта) в течение всего периода исследования.

### Методы исследования

В электронные индивидуальные регистрационные карты для каждого пациента вносились данные, полученные при сборе анамнеза, сведений в первичной

медицинской документации, объективного осмотра с регистрацией антропометрических параметров, а именно: а) пол, возраст, форма ФП; б) данные о наличии ассоциированных диагнозов, сопутствующих хронических заболеваний, по поводу которых пациент состоит на диспансерном наблюдении, сведений о назначенных/принимаемых лекарственных средствах (ЛС), включая антикоагулянтные препараты; в) тяжесть неврологической симптоматики оценивалась по шкале NIHSS. Шкала NIHSS отражает тяжесть инсульта (в баллах). Все пациенты на I этапе были опрошены по разработанной анкете, состоящей из семи вопросов. С помощью вопросов «закрытого» типа изучали: информированность пациента о наличии у него ФП и значимости ФП, как фактора риска развития повторного инсульта и смерти; необходимости приема антикоагулянтной терапии, в том числе НОАК; информированности и готовности выполнять рекомендации врача по назначению лекарственной терапии, а также осведомленности о рисках кровотечений и необходимости контроля функции почек. Вопрос «открытого» типа позволял изучать мнение пациента о важности и приоритетности приема разных ЛС, в том числе антитромботических.

Для определения способности пациента к самообслуживанию и уровня повседневной активности на момент включения в исследования определен показатель шкалы Бартел. Для решения вопроса о потенциальной возможности развития кровотечения мы использовали шкалу HAS-BLED. С целью оценки риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболических событий использована шкала CHA2DS2-VASc.

Для оценки уровня тревожности использована «Шкала самооценки уровня тревоги» (по Ч.Д. Спилбергеру, Ю.Л. Ханину). Данный тест является надёжным инструментом самооценки уровня тревожности в конкретное время – реактивная тревожность (РТ) и уровня личностной тревожности (ЛТ) – как устойчивой характеристики человека. По результатам теста считали, что  $\leq 30$  баллов – низкая тревожность; 31-45 баллов – умеренная тревожность; 46 и более – высокая тревожность.

Когнитивные функции оценивали по шкале опросника Mini-Mental State Examination (MMSE), представленного 30 пунктами. Также для оценки когнитивных функций был использован Монреальский опросник (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Максимальное количество баллов – 30.

Анализ всех случаев смертельных исходов проводился на 6 и 12 месяц исследования. Подробно проводился анализ информации, представленной в первичной медицинской документации, автоматизированной информационной системе «Смертность» и автоматизированной информационной системе «Поликлиника», где зарегистрированы все свидетельства о смерти (Медицинское свидетельство о смерти по форме №106/у-08), выданные на территории Самарской области.

Измерение офисного артериального давления (АД) проводили с помощью автоматического тонометра (ОМРОН, Япония). Эхокардиография проводилась

на аппарате экспертного класса Vivid 5 ULTRASOUND SYSTEM (производитель General Electric, США), датчиком 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Симпсона.

С помощью метода ЛДФ с функциональными пробами на анализаторе лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010) произведена оценка параметров микроциркуляции. Проведен анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала с использованием вейвлет-преобразований, позволяющих оценить изолированный вклад каждого звена микрососудистого русла, участвующего в модуляции микрокровотока. Проведен анализ основных изучаемых параметров микроциркуляции: *амплитуды вазомоций (А)*; *амплитуды миогенных вазомоций (Ам)*, отражающий состояние гладкомышечного аппарата прекапилляров и сфинктеров, регулирующих приток крови в систему микроциркуляторного русла; *амплитуды нейрогенных вазомоций (Ан)*, показывающий тонус гладкомышечных клеток артериол, регулирующих просвета сосуда посредством симпатической иннервации; *амплитуды эндотелиальных вазомоций (Аэ)*, исходя из постулата, что чем выше амплитуда вазомоций (Аэ, Ан, Ам), тем больше просвет микрососуда и ниже его тонус; *уровня базальной перфузии (М)* – величина среднего потока крови за интервал времени регистрации в исследуемом объеме ткани около 1 мм<sup>3</sup> (измеряется в перфузионных единицах – пф. ед) – отражающий динамическую характеристику микрокровотока; *среднего колебания перфузии* относительно среднего значения потока крови – *сигма (σ)*; *коэффициента вариации (Кv)*; *резерва кровотока (РКК)*, рассмотрев его как показатель отношения максимального кровотока к его исходному значению. В каждый протокол исследования были внесены дополнительно следующие параметры: *индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (Sm)*, позволивший нивелировать «лишние» факторы (перепад температуры) и *индекс удельного потребления кислорода в ткани (I)*, который показывает влияние нейрогенной и миогенной регуляции в зоне артерио-веноулярных анастомозов.

Изучение морфофункциональных параметров мембран эритроцитов, отражающих уровень оксигенации, проведен с помощью метода лазерной интерференционной микроскопии (МИМ). Данный метод является неинвазивным, в результате которого осуществляется получение высококонтрастных изображений биологических объектов, не требующих предварительной фиксации и окраски, что позволяет количественно оценивать оптические свойства нативной клетки, в частности эритроцита. Принцип действия МИМ основан на измерении локальных фаз излучения. Исследования проводили на компьютерном лазерном фазово-интерференционном микроскопе МИМ-340 («Швабе», Россия), укомплектованном лазером с длиной волны 670 нм. Выбор объекта микроскопирования и настройка фокуса изображения проводятся в навигационном

канале. Последующая настройка интерференционного изображения (в нашем случае интерференционного «портрета» эритроцита), яркость лазера и запись интерференограммы осуществляется в измерительном канале. Для проведения исследований использовали 20-кратный микрообъектив с числовой апертурой 0,65 (MPLFLN Olympus). Увеличение в канале регистрации составило 150 $\times$ . Измеряли следующие параметры: максимальная ( $dy_1$ ) и минимальная ( $dy_2$ ) фазовая высота клетки (эритроцита). Вычисляли коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, как отношение минимальной фазовой высоты к максимальной фазовой высоте ( $dy_2/dy_1$ ). Мы установили нормированные значения:  $dy_1$  от 120,0 до 155,0 нм;  $dy_2$  от 10,0 до 38,0 нм;  $dy_2/dy_1$  от 0,085 до 0,2.

Всем пациентам на II этапе проводили лабораторные исследования, включая определение следующих параметров: уровня глюкозы, билирубина, мочевины, общего белка, фибриногена, креатинина, общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), уровень фактора Виллебранда (ФВ), плазменную активность антитромбина III (АТ III), показатель плазминогена, уровень галектина-3 и уровень NT-proBNP. Скорость клубочковой фильтрации определялся по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), широко применяемую в клинических исследованиях и условиях реальной клинической практики [Andrassy К.М., 2013; Андросова С.О. и соавт., 2014]. Применение данной формулы позволяет нивелировать такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) и наличие у пациентов сахарного диабета. Значения СКФ < 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> – рассматривали как наличие субклинического поражения почек.

Морфологический метод исследования: фрагменты УЛП и почек пациентов, фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина не более чем в течение 48 ч с последующей проводкой материала и изготовлением парафиновых блоков. На микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura, Finetek, Япония) изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, пикросириусом красным, конго красным. Просмотр и фотосъемку препаратов производили с помощью аппаратного комплекса «Видеотест» с программным обеспечением «Морфология 5.2» (Россия). В ходе морфологического анализа тканей УЛП отмечали их восприимчивость к красителям, признаки возможного нарушения ритма сердца; состояние кровенаполнения миокарда; признаки нарушения реологии крови; состояние межмышечной стромы; стенок коронарных артерий; кардиомиоцитов и наличия кардиосклероза. В ходе морфологического анализа тканей почек оценивали их кровенаполнение; выявляли признаки нарушения реологических свойств крови; состояние стенок почечных артерий и артериол; состояние интерстиция; эпителия почечных канальцев и их просветов.



Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 21 (лицензия №20130626-3). Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии требованиями CONSORT. Применяли методы описательной статистики, корреляционного и дисперсионного анализа. Для оценки влияния признаков на риск развития смертельного исхода применяли модель пропорциональных рисков Кокса и логистическую регрессию. В обоих случаях использовали многомерный подход с пошаговым включением предикторов. Результаты моделирования представлены в таблицах, по каждому предиктору приведены экспоненциальные коэффициенты регрессии ( $e^b$ ) и их доверительные интервалы (95 % ДИ), а также статистическая значимость по каждому предиктору. Для оценки качества прогноза, полученного с помощью уравнения логистической регрессии, был взят ROC (Receiver Operator Characteristic). Для графического представления и анализа выживаемости строили кривые по методу Каплана-Мейера. Для количественных признаков это был факторный анализ, а для качественных признаков – многомерный анализ соответствий. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты открытого проспективного когортного наблюдения: оценка встречаемости факторов риска и их прогностической значимости у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт**

Данный этап проведен для решения поставленной задачи исследования: изучить встречаемость, структуру факторов риска и их прогностическую значимость в аспекте влияния на выживаемость у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, а также выявить наиболее неблагоприятную форму ФП. Основные клинико-демографические данные обследованной нами группы лиц приведены в таблице 1.

Результаты нашего исследования показывают, что частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди пациентов с ФП, перенесших КЭИ, очень высока: как каждого заболевания в отдельности, так и в их сочетаниях. Нами отмечена крайне низкая приверженность к приему антикоагулянтов. Из всей группы больных только 45 (6,8 %) пациентов принимали НОАК, 25 (3,9 %) – варфарин, 492 (74,4 %) – указывали только на прием АСК и 40 (6,0 %) – клопидогрел. Не принимали никаких антитромботических препаратов 59 (8,9 %) человек. Данные об информированности пациентов о наличии у них ФП, необходимости приема антикоагулянтов, тяжести течения ФП и связанных с ней рисков развития повторного тромбэмболического события и смертности представлены в таблице 2.

**Основные клиничко-демографические данные пациентов с ФП, перенесших КЭИ**

Показатели	Все пациенты (n = 661)
Средний возраст, лет, М (±SD)	68,34 (6,17)
Женщины, n, абс. / %	421 / 63,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М (±SD)	2,15 (0,95)
Шкала HAS-BLED, балл, М (±SD)	7,02 (2,88)
Шкала NIHSS, балл, М (±SD)	35,12 (14,22)
Шкала Бартел, балл, М (±SD)	60,15 (19,48)
Давность инсульта, дни, М (±SD)	6,22 (3,12)
<b>Анамнез, n, абс. / %</b>	
Форма ФП:	
– впервые диагностированная	154 / 23,3
– пароксизмальная	153 / 23,1
– персистирующая (включая длительно персистирующую)	181 / 27,4
– постоянная	173 / 26,2
Артериальная гипертензия	661 / 100,0
Сахарный диабет, инсулинонезависимый	305 / 46,1
Сахарный диабет, инсулинозависимый	41 / 6,2
ХБП	212 / 32,1
ИБС	406 / 61,4
ХСН	371 / 56,1
Перенесенный инфаркт миокарда	48 / 7,3

**Примечание.** Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М ±SD; \* – здесь и далее средний возраст больных указан на день включения в исследование; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КЭИ – кардиоэмболический инсульт.

В отношении возрастного фактора, лиц, принимавших анти тромботические препараты, было установлено, что НОАК, как видно из рисунка 2, принимали пациенты более молодого возраста, тогда как остальные лекарственные средства (ЛС) – лица более старшего возраста.

Такие показатели, как давность инсульта, его тяжесть и потенциальные риски кровотечения не влияли на прием каких-либо анти тромботических препаратов.

Результаты анкетирования пациентов на предмет их знаний о ФП (*n*, абс. / %)

Вопросы анкеты	2014 г.	2015 г.	2014–2015 гг.
Информированность о наличии у них ФП	169 / 48,3	161 / 51,8	330 / 49,9
Значимость ФП как фактора риска развития повторного инсульта и смерти	78 / 22,3	95 / 30,5	173 / 26,2
Необходимость приема антикоагулянтной терапии, в том числе НОАК	69 / 19,7	73 / 23,5	142 / 21,5
Готовность выполнять рекомендации врача по антикоагулянтной терапии	43 / 12,3	59 / 18,9	102 / 15,4
Информированность о возможном риске кровотечений	18 / 5,1	31 / 9,9	49 / 7,4
Необходимость контроля функции почек	9 / 2,6	15 / 4,8	24 / 3,6

**Примечание.** Данные представлены в форме в форме абсолютных и относительных частот (*n* / %); ФП – фибрилляция предсердий; НОАК – новые пероральные антикоагулянты.

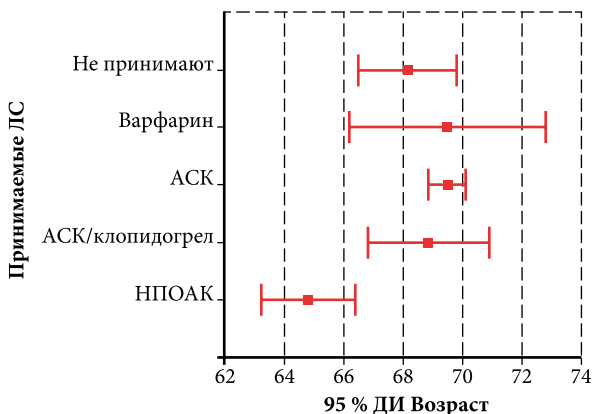


Рисунок 2. Возраст пациентов, принимающих различные антиромботические лекарственные средства

### Основные факторы риска развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта

По результатам наблюдения за пациентами с ФП в течение года после перенесенного КЭИ установлено, что через 12 месяцев умерло 106 (16,04 %) больных. В таблице 3 представлены в сравнении основные клиничко-демографические данные двух групп: умерших (*n* = 106) и выживших (*n* = 555) больных.

Клинические характеристики живых и умерших больных с ФП, перенесших КЭИ

Показатели		Жив (n = 555)		Умер (n = 106)		p общ.	p попарн
		Абс.	%	Абс.	%		
ИБС	Без ИБС	247	44,50	8	7,55	< 0,001	< 0,001
	ИБС	308	55,50	98	92,45		< 0,001
ХСН (НУНА)	Без ХСН	287	51,71	12	11,32	< 0,001	< 0,001
	I ФК	160	28,83	13	12,26		0,001
	II ФК	96	17,30	48	45,28		< 0,001
	III ФК	12	2,16	33	31,13		< 0,001
ХБП	Без ХБП	421	75,86	28	26,42	< 0,001	< 0,001
	ХБП	134	24,14	78	73,58		< 0,001
СД	Без СД	281	50,63	34	32,08	0,001	0,001
	СД инсулинонезависимый	244	43,96	61	57,55		0,014
	СД инсулинозависимый	30	5,41	11	10,38		0,085
Форма ФП	пароксизмальная	138	24,85	15	14,13	< 0,001	0,023
	персистирующая	156	28,11	25	23,57		0,401
	постоянная	153	27,60	20	18,90		0,372
	впервые диагностированная	108	19,44	46	43,40		< 0,001

**Примечание.** Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ ;  $p$  – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

Отмечено, что умершие пациенты статистически значимо ( $p < 0,001$ ) были старше, их возраст составил  $71,78 \pm 6,49$  лет в отличие от выживших, средний возраст которых был  $68,48 \pm 6,94$  лет. Так же установлено, что умершие пациенты имели более выраженную степень ограничения жизнедеятельности. Показатель шкалы Бартел у них был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже ( $20,52 \pm 10,40$  балла), чем в группе выживших больных, где он составлял  $39,48 \pm 10,51$  балла. Аналогично при сравнении по шкале NIHSS было также выявлено, что умершие больные имели статистически значимо  $p < 0,001$  более высокий балл ( $8,36 \pm 1,33$  баллов), чем выжившие пациенты –  $6,36 \pm 1,32$  баллов, соответственно. Среди умерших больных было 59 женщин (55,66 %), без статистически зна-

чимых различий ( $p = 0,247$ ) по сравнению с группой живых, где число женщин составило 362 (65,23 %) человека. По шкале CHA2DS2-VASc: 9 баллов – 28 пациентов (умерло  $n = 10$ ; 35,7 %); 8 баллов – 314 пациентов (умерло  $n = 51$ ; 16,2 %); 7 баллов – 271 пациентов (умерло  $n = 39$ ; 14,4 %); 6 баллов – 29 пациентов (умерло  $n = 4$ ; 13,8 %); 5 баллов – 19 пациентов (умерло  $n = 2$ ; 10,5 %).

Для определения основных предикторов, ассоциированных со смертельными исходами, мы провели многомерный статистический анализ – анализ выживаемости регрессии Кокса. Как видно из представленной таблицы 4, основные риски, связанные с развитием неблагоприятного клинического исхода следующие: возраст, тяжесть течения инсульта, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и вдФП. Качество модели в целом составило  $\chi^2 = 149,0$ ;  $p < 0,001$ .

Таблица 4

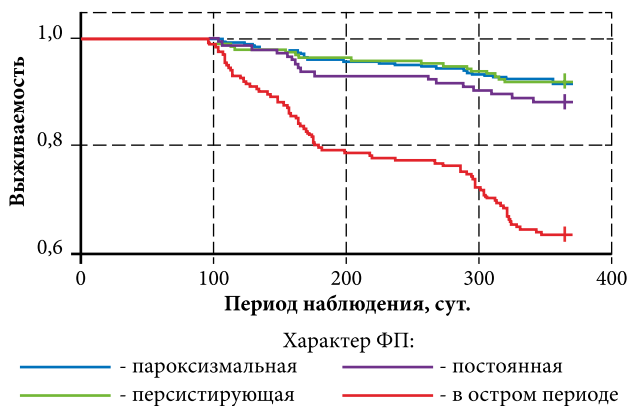
**Факторы риска смерти для больных с ФП, перенесших КЭИ  
(многомерная модель – регрессия Кокса), ( $n = 661$ )**

Признак	Градации	ОР (95% ДИ)	$p$
Возраст	Увеличение на 1	0,93 (0,89-0,97)	0,001
Шкала NIHSS	Увеличение на 1	1,35 (1,10-1,66)	0,005
Шкала Бартел	Увеличение на 1	0,95 (0,93-0,98)	< 0,001
ХСН (NYHA)	без ХСН	1	–
	I ФК	1,51 (0,66-3,45)	0,329
	II ФК	4,61 (2,11-10,04)	< 0,001
	III ФК	7,82 (3,19-19,18)	< 0,001
ХБП	Есть	3,52 (2,20-5,64)	< 0,001
Форма ФП	Пароксизмальная	1	–
	Персистирующая	0,64 (0,30-1,36)	0,241
	Постоянная	0,59 (0,21-1,61)	0,302
	Впервые диагностированная	4,34 (1,40-13,41)	0,011

**Примечание.** Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ ;  $p$  – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В группе больных с ФП, впервые диагностированной в остром периоде КЭИ, смертность была выше, чем в каждой из остальных групп. Прочие группы по своим значениям между собой не различаются, что наглядно видно на рисунке 3. По результатам проведенного анализа среди всех пациентов с ФП, перенесших КЭИ

у 154 (23,3 %) больных ФП впервые была диагностирована в момент развития ОНМК. Данный факт требует особого внимания в рамках отдельного изучения характеристики этой группы больных и прогностической значимости данной формы ФП в аспекте риска развития неблагоприятного клинического события.



**Рисунок 3. Кривые выживаемости пациентов с ФП, в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ, в зависимости от формы ФП**

В группе больных с вдФП по результатам многомерного регрессионного анализа по Коксу, представленному в таблице 5, риск наступления смертельного события был ассоциирован с тяжестью инсульта, наличием ИБС, ХСН и ХБП.

Таблица 5

**Факторы риска смерти для больных с вдФП (многомерная модель) ( $n = 154$ )**

Признак	Градации	ОР (95 % ДИ)	$p$
Шкала Бартел	увеличение на 1	0,93 (0,91-0,96)	< 0,001
ИБС	есть	5,67 (0,97-33,26)	0,054
ХСН (NYHA)	без ХСН — референс	1	
	I ФК	1,09 (0,26-4,55)	0,901
	II ФК	1,95 (0,55-6,93)	0,014
	III ФК	5,45 (1,51-19,65)	0,010
ХБП	есть	2,87 (1,39-5,94)	0,005

**Примечание.** Значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах при  $p < 0,05$ ; вдФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ХБП – хроническая болезнь почек; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Результаты углубленного клинико-диагностического обследования больных с фибрилляцией предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта

На II (а) этапе исследования изучены в сравнении клинико-диагностические показатели групп больных в зависимости от формы ФП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ. На данном этапе в основном использован дисперсионный анализ ANOVA, позволяющий оценить значимость различий между средними значениями показателей в разных группах с помощью сравнения дисперсий этих групп. Получена информация по каждому из изучаемых признаков на всех этапах наблюдения.

Анализируя данные диагностических и лабораторных методов исследования следует отметить, что пациенты всех групп на  $V_1$  статистически значимо не различались по тяжести неврологического дефицита, что свидетельствовало об однородности выборки, что позволило проводить анализ всех исследуемых показателей без поправки на тяжесть течения инсульта. По совокупности полученной информации, возможно, судить о пациентах с ФП, перенесших КЭИ, как о больных с наличием выраженных тревожно-когнитивных расстройств. Статистически значимых различий по изучаемым показателям гемостаза, липидного профиля, биохимическим показателям крови за исключением креатинина в течение года наблюдения в группах больных нами отмечено не было. Выявлены клинико-диагностические особенности, характеризующие группу больных с вДФП: она схожа с группой больных с постоянной формой ФП по возрасту, полу, выраженности ЛТ и РТ, уровню креатинина, ФВ ЛЖ, показателям галектина-3, NT-proBNP, всем показателям микроциркуляции за исключением  $K_v$ . Установлено, что пациенты с вДФП, перенесшие КЭИ, имеют преимущественно спастический тип микроциркуляции (по данным ЛДФ).

Для пациентов с вДФП установлены в сравнении с другими группами худшие показатели ЭД: высокий фВ, низкие уровни плазминогена и антитромбина III, высокие значения креатинина, низкие СКФ, высокие показатели САД, ДАД, а также худший показатель оксигенации мембран эритроцитов. Среди пациентов с вДФП больше лиц с наличием ИБС (83,1 %), СД (55,4 %), ХСН (53,9 %) и ХБП (80,0 %), чем среди больных в трёх других группах, однако они не отличались от пациентов с постоянной формой ФП по числу лиц с СД и ХСН.

По результатам изучения характеристик мембран эритроцитов мы выявили изменения функциональных свойств мембран эритроцитов и их множественные деформации, а так же повышение агрегации эритроцитов во всех группах больных. У пациентов с различными формами ФП определялись отклонения от нормированных значений показателей максимальной и минимальной фазовых высот клетки, а также индекса оксигенации мембраны эритроцита на всех этапах исследования. Результаты изучаемых параметров эритроцитов представлены в таблице 6.

Динамика показателей оксигенации мембраны эритроцитов на  $V_1 - V_4$ 

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	$p$ ANOVA
$dy_1$ , нм, $V_1$	190,40 ±4,77 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$	186,46 ±3,04 $p_{2-3} = 0,981$ $p_{2-4} = 0,045$	186,73 ±3,05 $p_{3-4} = 0,045$	189,62 ±4,67 $p_{4-1} = 0,032$	<0,001
$dy_2$ , нм, $V_1$	12,18 ±1,07 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$	14,06 ±1,42 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,064$	14,31 ±1,59 $p_{3-4} = 0,037$	13,17 ±1,05 $p_{4-1} = 0,592$	< 0,001
$dy_2/dy_1$ , $V_1$	0,0640 ±0,0082 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$	0,0755 ±0,0081 $p_{2-3} = 0,826$ $p_{2-4} = 0,513$	0,0766 ±0,0084 $p_{3-4} = 0,075$	0,0714 ±0,0101 $p_{4-1} = 0,001$	< 0,001
$dy_1$ , нм, $V_4$	184,47 ±10,13 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$	172,14 ±15,57 $p_{2-3} = 0,965$ $p_{2-4} = 0,001$	171,05 ±15,25 $p_{3-4} = 0,001$	185,18 ±8,84 $p_{4-1} = 0,888$	< 0,001
$dy_2$ , нм, $V_4$	12,89 ±2,94 $p_{1-2} = 0,068$ $p_{1-3} = 0,999$	14,02 ±2,62 $p_{2-3} = 0,055$ $p_{2-4} = 0,0505$	12,83 ±2,45 $p_{3-4} = 1,00$	12,83 ±2,40 $p_{4-1} = 0,999$	0,022
$dy_2/dy_1$ , $V_4$	0,0714 ±0,0213 $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,635$	0,0825 ±0,0196 $p_{2-3} = 0,094$ $p^{2-4} = 0,0581$	0,0749 ±0,0122 $p_{3-4} = 0,092$	0,0695 ±0,0139 $p_{4-1} = 0,078$	0,054

**Примечание.** Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ ;  $p$  – значимость отличий между пациентами в исследуемых группах;  $p_{1-2}$  – между пациентами 1-й и 2-й групп;  $p_{1-3}$  – между пациентами 1-й и 3-й групп;  $p_{2-3}$  – между пациентами 2-й и 3-й групп;  $p_{2-4}$  – между пациентами 2-й и 4-й групп;  $p_{3-4}$  – между пациентами 3-й и 4-й групп;  $p_{4-1}$  – между пациентами 4-й и 1-й групп;  $p$  ANOVA – значимость отличий между пациентами всех групп;  $dy_1$  – максимальная фазовая высота клетки;  $dy_2$  – минимальная фазовая высота клетки;  $dy_2/dy_1$  – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита.

Наиболее низкий индекс оксигенации мембраны эритроцитов при начале исследования отмечен у пациентов с вдФП в сравнении с пароксизмальной, постоянной и персистирующей формами ФП у пациентов, перенесших КЭИ ( $\chi^2 = 0,56$ ,  $p = < 0,001$ ). Наши данные показывают степень повреждения мембраны эритроцитов, что негативно отражается на способности их к деформации, и как следствие, выполнения достаточной степени оксигенации. На рисунке 5 представлен интерференционный «портрет» эритроцита у пациента 68 лет с вдФП, перенесшего КЭИ.



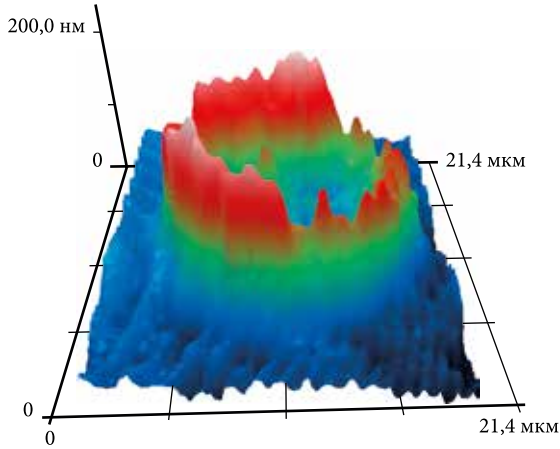


Рисунок 5. **Интерференционный «портрет» эритроцита**  
 (Ув. 20×7,5. Лазер: длина волны – 670 нм, мощность – 5 мВ).  
 Больной, 68 лет, с вдФП, перенесший КЭИ

### **Анализ изучаемых клинко-диагностических характеристик групп больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт**

В проведенном факторном анализе основное внимание было уделено выявлению обобщенных факторов, или латентных переменных (главных компонент), которые стоят за непосредственно измеряемыми конкретными показателями, оцененными клиническими, лабораторными, инструментальными методами. Во избежание статистической ошибки все признаки в факторном анализе рассматривались нами как равноправные. Несмотря на то, что факторное решение создавалось без учета принадлежности пациентов к какой-либо группе установлено, что пациенты 1-й и 4-й групп условно оказались преимущественно в одной части графика, а больные 2-й и 3-й – преимущественно в другой. Каждая точка рисунка обозначает одного больного.

Результат множественного анализа соответствий представлен на рисунке 6, из которого видно, что показатели АТ III, галектин-3, СКФ по СКD-EPI, NT-proBNP, фВ, пламиноген, показатель  $dy_2/dy_1$ , – являются наиболее весомыми параметрами, разделяющие пациентов на схожие группы. По изучаемым признакам больные 1-й и 4-й групп оказались условно схожими между собой, также как и пациенты 2-й и 3-й групп. Показатели АТ III, галектин-3, СКФ по СКD-EPI, NT-proBNP, фВ, пламиноген, показатель  $dy_2/dy_1$ , – являются наиболее весомыми параметрами, разделяющие пациентов на схожие группы. По изучаемым признакам больные 1-й и 4-й групп оказались условно схожими между собой, также как и пациенты 2-й и 3-й групп.

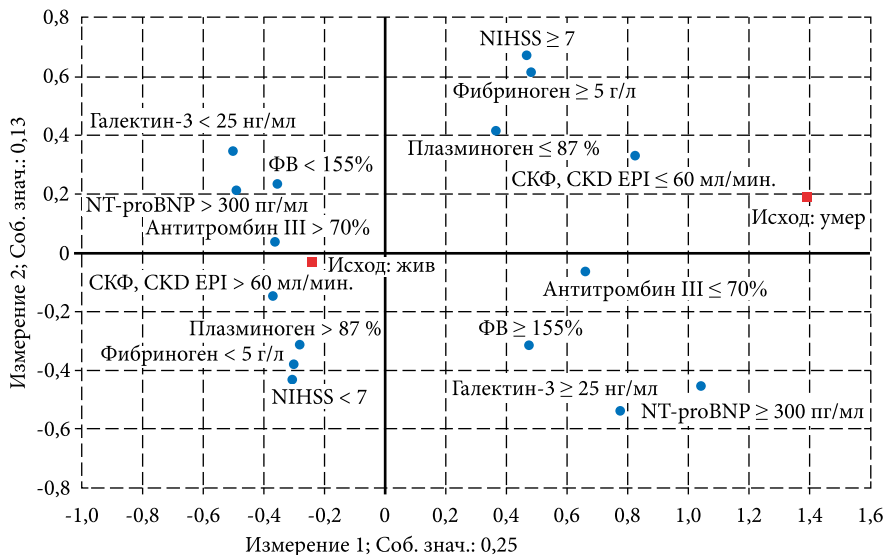


Рисунок 6. Результат множественного анализа соответствий в группах живых и умерших больных с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт

### Прогностическое значение клинико-диагностических показателей у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта

Для определения прогностической значимости изучаемых признаков нами использовано два математических подхода: метод множественной логистической регрессии и метод дискриминантного анализа для уточнения значимости каждого признака. В таблице 7 представлена характеристика прогностических возможностей оценки риска смерти по многомерным логистическим регрессионным моделям. Многомерная логистическая регрессионная модель построена пошаговым способом, иными словами, в таблице 7 указаны признаки, наилучшим образом предсказывающие неблагоприятный клинический исход. В одномерных моделях априори этих факторов риска было больше, но, учитывая значимость многомерного моделирования, мы оставили только его. Несмотря на множество изучаемых нами данных в каждой группе, в прогностическую модель вошло небольшое число признаков статистически значимо предсказывающих риск развития неблагоприятного клинического исхода.

По данным аутопсийного исследования УЛП у пациентов всех групп отмечены на поверхности десквामीрованного эндотелия и деформированных подде-

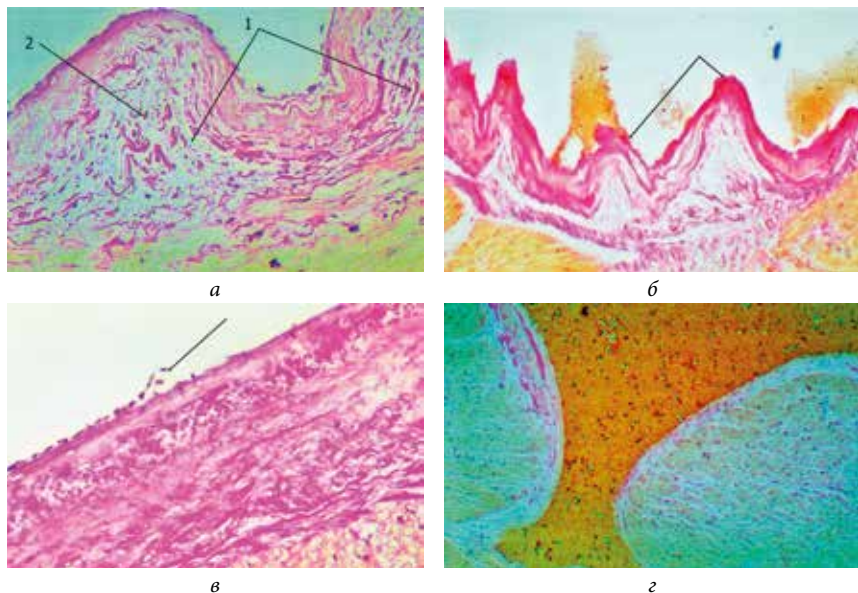
жащих слоев свежие или организованные смешанные тромбы, что подтверждало уже имеющиеся повреждения эндотелия. Во всех случаях отмечены полная десквамация эндотелия, наличие отека субэндотелиального и мышечно-эластического слоев, наиболее характерно при впервые диагностированной форме ФП. Отмечено замещение мышечно-эластического слоя дезорганизованной фиброзной тканью, практически с полной утратой эластических волокон (особенно при пароксизмальной и персистирующей формах ФП) за счет их дезорганизации. Утолщение, грубая деформация наружного соединительно-тканного слоя эндокарда за счет его замещения фиброзной тканью с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, вплоть до развития фибриноидного некроза наиболее характерно для группы пациентов с постоянной формой ФП.

Таблица 7

**Характеристика прогностических возможностей оценки риска смерти по многомерным логистическим регрессионным моделям**

Группа больных	Предикторы в модели	Коэфф регр., <i>b</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Впервые диагностированная ФП ( <i>n</i> = 65)	Галектин-3, г/мл	0,32	1,38 (1,12-1,71)	0,003
	АТ III, %	-0,12	0,89 (0,80-0,98)	0,019
	Константа	-1,83	–	0,672
Пароксизмальная форма ФП ( <i>n</i> = 65)	фВ,%	0,28	1,32 (1,05-1,65)	0,016
	Константа	-49,04	–	0,015
Персистирующая форма ФП ( <i>n</i> = 65)	Галектин-3, нг/мл	0,63	1,88 (1,22-2,90)	0,004
	Константа	-19,25	–	0,002
Постоянная форма ФП ( <i>n</i> = 65)	NT-проBNP, пг/мл	2,01	7,47 (1,82-30,58)	0,005
	Плазминоген,%	-0,32	0,72 (0,56-0,93)	0,012
	Константа	13,15	–	0,087
Вся группа ( <i>n</i> = 260)	Шкала Бартел, баллы	-0,07	0,94 (0,88-0,99)	0,028
	NT-проBNP, пг/мл	1,15	3,17 (1,85-5,41)	0,000
	фВ, %	0,06	1,06 (1,03-1,09)	0,000
	Плазминоген, %	-0,09	0,91 (0,85-0,97)	0,004
	АТ III,%	-0,15	0,86 (0,79-0,94)	0,001
	Константа	2,71	–	0,582

**Примечание.** ФП – фибрилляция предсердий; АТ – антиромбин; фВ – фактор Виллебранда; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.



**Рисунок 7. Патоморфологические изменения в эндокарде при вДФП:**  
*а* – неравномерный отек мышечно-эластического слоя (1), участок фрагментации и метакромазии эластических волокон (2). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону.  $\times 10$ ; *б* – неравномерный отек субэндотелиального и мышечно-эластического слоев с формированием псевдопапиллярных структур (стрелки), десквамация эндотелиоцитов и адгезия эритроцитов. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону.  $\times 10$ ; *в* – локус десквамированных эндотелиоцитов (стрелка). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону.  $\times 10$ ; *г* – десквамация эндотелия и наложения тромботических масс по поверхности мышечных трабекул. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону.  $\times 40$

Установлено, что структурные патологические изменения эндокарда УЛП имели ряд характерных особенностей, заключающихся в неравномерном от слабого до выраженного отеке субэндотелиального и мышечно-эластического слоев (рисунок 7*а*), а также в неравномерности хода эластических и коллагеновых волокон, их расслоении, с участками диссоциации и фрагментации, очагами фибриноидного набухания и фибриноидного некроза (рисунок 7*б*) и зонами десквамации эндотелиоцитов (рисунок 7*в*). Во всех срезах обнаружены многочисленные эритроцитарные тромбы различных сроков давности, локализованные в области верхнего края ушка предсердия, преимущественно по поверхности мышечных трабекул и гребенчатых мышц (рисунок 7*г*). В отдельных срезах отмечались тромботические массы с признаками организации и реваскуляризации. Очень важным при этом является наличие на поверхности старых тромбов адгезии свежих эритроцитов (рисунок 7*д*). Изменения УЛП характеризуются выраженностью дистрофических процессов с преобладанием гипертрофии кар-

диомиоцитов, полной десквамации эндотелия эндокарда УЛП, наличием отека субэндотелиального и мышечно-эластического слоёв.

**Прогностическая значимость  
изучаемых клинико-диагностических показателей  
пациентов с фибрилляцией предсердий,  
перенесших кардиоэмболический инсульт  
в зависимости от наличия хронической болезни почек**

Описаны основные клинико-диагностические характеристики, влияющие на развитие неблагоприятного клинического исхода в группах больных в зависимости от формы ФП во взаимосвязи с ХБП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ. Представляет интерес динамика показателей, отражающих когнитивно-психологический профиль пациентов, и изучение основных кардиоренальных функциональных взаимосвязей у больных разными формами ФП, перенесших КЭИ. Разделение больных по качественному признаку (отсутствие или наличие ХБП) проводили по ранее установленному диагнозу в сопоставлении с параметром снижения СКФ на момент включения их в исследование. Из представленной таблицы 8 видно, что наибольшее статистически значимое число случаев ХБП было среди пациентов с вдФП (80,0 %) в сравнении с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ( $\chi^2 = 53,0$ ;  $p < 0,001$ ). Также обращает на себя внимание высокий процент лиц с ХБП среди пациентов с постоянной формой ФП (55,4 %).

Таблица 8

**Распределение пациентов с ХБП  
в группах больных с ФП, перенесших КЭИ (n / %)**

Показатель		ХБП	
		нет	есть
Форма ФП	вдФП	13 / 20,0	52 / 80,0
	пароксизмальная	47 / 72,3	18 / 27,7
	персистирующая	49 / 75,4	16 / 24,6
	постоянная	29 / 44,6	36 / 55,4

**Примечание.** ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; вдФП – впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий.

В отношении пациентов с вдФП мы установили то, при наличии ХБП они имели более выраженные показатели нарушения микроциркуляторного статуса, снижения оксигенации мембран эритроцитов. Эти данные характеризуют группу больных с вдФП, перенесших КЭИ, как неблагоприятную. По данным исследования аутопсийного материала почек пациентов с различными формами ФП и

кардиоэмболическим инсультом, были отмечены значимые морфологические изменения почек с явлениями полнокровия и нарушением реологических свойств крови за счет эритростазов. Результаты изучения аутопсийного материала почек подтверждают, что пациенты с вдФП при развитии инсульта уже имеют значимое повреждение почек в виде атрофии клубочков с патоморфологическими изменениями в почечных канальцах, в эпителии с преобладанием признаков белковой, зернистой и вакуольной дистрофии. У пациентов с постоянной формой ФП в аутопсийном материале почек преобладали явления склероза клубочков с воспалительной инфильтрацией. Наиболее характерные патоморфологические изменения развиваются в почечных канальцах с явлениями канальцевого некроза. Отмечены отложения амилоида, свойственные для групп пациентов с вдФП и, особенно, с постоянной формой ФП. Возможно, говорить о том, что группы пациентов с вдФП и постоянной формой ФП характеризуются, как группы с наличием наиболее выраженного фактора повреждения почек. Иными словами, процессы воспаления и фиброза оказываются более выраженными и это единый патогенетически связанный механизм повреждения ткани почек и сердца в их тесной взаимосвязи.

Изучив особенности клинико-диагностических полученных данных при всех формах ФП, мы предположили, что наличие коморбидной патологии, в частности ХБП, есть условие для формирования протромбогенного статуса пациента, при котором пароксизм ФП высоко ассоциирован с риском развития кардиоэмболического инсульта.

### **Мультипликативная патофизиологическая модель протромбогенного статуса пациента с фибрилляцией предсердий**

Мультипликативная патофизиологическая модель протромбогенного статуса пациента с фибрилляцией предсердий, перенесшего КЭИ представлена на рисунке 8. Важно обозначить два взаимосвязанных патофизиологических события: это повреждение сердца и повреждение микрососудистого русла, включая развитие эндотелиальной дисфункции. Основой для формирования ФП служит целый ряд локальных патофизиологических механизмов, включая оксидативный стресс, воспаление, предсердный фиброз, напряжение и дилатацию, интерстициальный фиброз, вегетативную дисфункцию симпатической иннервации, электрическое ремоделирование. Эти события развиваются с повреждением анатомических структур сердца при наличии ХСН, ИБС, АГ, СД, и ФП является их результирующим эффектом.

Неблагоприятный фон имеющихся соматических заболеваний создаёт условия для формирования морфологических и структурных повреждений на уровне микрососудистого русла с нарушением процессов микроциркуляции, формированием «жестких» эритроцитов, неспособных к деформации, развитием эндотелиальной дисфункции, включая повреждение эндотелия ушка левого предсердия

и микрососудов почек. Во взаимосвязи с повреждениями сердца создается эффект протромбогенного статуса с неизбежными патологическими изменениями в системе гемостаза с высокой готовностью к формированию тромбоэмболического события в виде – КЭИ.



Рисунок 8. Мультипликативная патофизиологическая модель протромбогенного статуса пациента с фибрилляцией предсердий

### Профилактическая стратегия для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Для реализации профилактической стратегии нами предложен алгоритм оценки факторов риска для пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Для этого на III этапе исследования проведен анализ результата внедрения в условия реальной клинической практики обучающих терапевтических программ для пациентов в школе «Стоп-инсульт» и проведен расчет вероятности развития неблагоприятного

ного клинического исхода по созданной модели и предложен способ прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Каждому больному на этапе первичной медико-социальной помощи после выписки из стационара врач терапевт и/или кардиолог проводит расчет риска наступления неблагоприятного клинического исхода (РНКИ) по шкале по следующей формуле:

$$\begin{aligned} \text{Шкала РНКИ} = & -0,185 \times X_1 + 0,422 \times X_2 - 0,105 \times X_3 + 1,882 \times X_4 + \\ & + X_5 + 2,777 \times X_6 + 3,332 \times X_7 + 5,244, \end{aligned}$$

где

$X_1$  – возраст пациента (лет);

$X_2$  – значение шкалы тяжести инсульта NIHSS (баллы);

$X_3$  – значение степени ограничения жизнедеятельности шкалы Бартел (баллы);

$X_4 = 0$  – если у пациента нет ишемической болезни сердца (ИБС),  $X_4 = 1$  – если у пациента есть ИБС;

$X_5 = 0$  – если у пациента нет ХСН или определяется I ФК ХСН,  $X_5 = 1,680$  – если у пациента есть ХСН II ФК,  $X_5 = 4,143$  – если у пациента есть ХСН III ФК;

$X_6 = 0$  – если у пациента нет ХБП,  $X_6 = 1$  – если у пациента есть ХБП;

$X_7 = 1$  – если у пациента вДФП,  $X_7 = 0$  – если у пациента пароксизмальная, персистирующая (включая длительно персистирующую) форма или постоянная форма ФП, если величина шкалы РНКИ отрицательная, то вероятность неблагоприятного клинического исхода низкая, если же величина РНКИ положительная или равна нулю, то вероятность развития неблагоприятного клинического исхода высокая.

На основании проведенного анализа и с учетом полученных результатов на всех этапах данного исследования мы предлагаем профилактическую стратегию для пациентов с ФП, перенесших КЭИ для использования в условиях реальной клинической практики, представленную на рисунке 9. Данная стратегия предполагает ряд последовательных мероприятий:

I. Определение прогноза риска развития неблагоприятного исхода (смерти) в течение года после перенесенного КЭИ по шкале РНКИ – для всех пациентов с ФП.

II. При неблагоприятном прогнозе по шкале РНКИ – индивидуальный персонифицированный план мониторинга показателей, значимо влияющих на прогноз развития смертельного исхода в зависимости от формы ФП, а именно: 1) статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с вДФП следует считать значения показателей галектина-3  $\geq 25$  нг/мл и антитромбина III  $\leq 70$  %; 2) статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с пароксизмальной формой ФП следует считать значения показателей NT-proBNP  $\geq 300$  пг/мл и фВ  $\geq 155$  %; 3) статистически значимыми маркерами



в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с персистирующей формой ФП следует считать значения показателей фВ  $\geq 155$  %, галектина-3  $\geq 25$  нг/мл; 4) статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с постоянной формой ФП следует считать значения показателей плазминоген  $\leq 87$  %, антитромбина III  $\leq 70$  % и NT-proBNP  $\geq 300$  пг/мл.

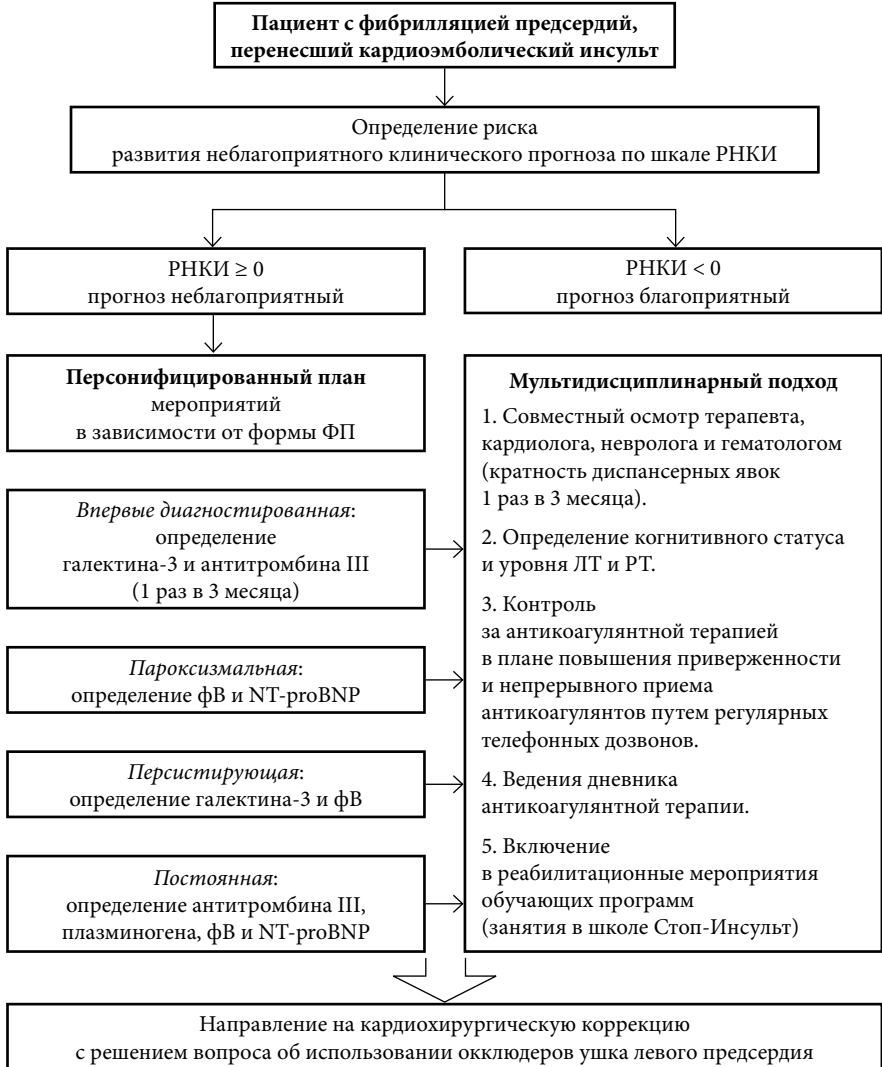


Рисунок 9. Профилактическая стратегия для пациентов с ФП, перенесших КЭИ

III. Мультидисциплинарный подход для всех пациентов, включающий: 1) непрерывное диспансерное наблюдение лечащим врачом (участковым терапевтом) совместно с кардиологом, неврологом, гематологом; 2) определение показателей когнитивного статуса и уровня ЛТ и РТ; 3) контроль за антикоагулянтной терапией в плане повышения приверженности и непрерывного приема антикоагулянтов путем регулярных телефонных дозвонков; 4) ведения дневника антикоагулянтной терапии; 5) включение в реабилитационные мероприятия обучающихся программ (занятия в школе Стоп-Инсульт).

IV. Рассмотрение вопроса о направлении пациента на кардиохирургическую коррекцию с целью возможностей использования окклюдеров УЛП.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди больных с фибрилляцией предсердий в течение первого года после перенесенного кардиоэмболического инсульта имеет место высокая общая смертность (16,0 %), на фоне таких заболеваний, как: артериальная гипертензия (100,0 %), хроническая болезнь почек (32,1 %), хроническая сердечная недостаточность (56,1 %), ишемическая болезнь сердца (61,4 %), а также, часто встречается впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий (23,3 %).

2. Наибольший риск развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение первого года наблюдения, после перенесенного кардиоэмболического инсульта ассоциирован со следующими параметрами: возрастом, тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS > 6,5 баллов ( $\chi^2 = 176,792$ ;  $p < 0,001$ ), ишемической болезнью сердца ( $\chi^2 = 70,782$ ;  $p < 0,001$ ), хронической сердечной недостаточностью II ФК ( $\chi^2 = 100,050$ ;  $p < 0,001$ ), хронической сердечной недостаточностью III ФК ( $\chi^2 = 334,351$ ;  $p < 0,001$ ), хронической болезнью почек ( $\chi^2 = 75,008$ ;  $p < 0,001$ ), а также с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий в остром периоде инсульта (ОШ 27,98 (95 % ДИ: 5,26-48,98),  $p \leq 0,001$ ).

3. По совокупности полученных данных, у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, выявлены высокие уровни тревожных нарушений и значимый когнитивный дефицит; не отмечено статистически значимых различий по тяжести течения инсульта, изучаемым показателям гемостаза, липидного профиля, биохимическим показателям крови за исключением креатинина в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

4. Выявлены клинико-диагностические особенности больных с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, а именно: наличие преимущественно спастического типа микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии, худшие показатели функции эндотелия (высокий фактор Виллебранда, низкие уровни плазминогена, антитромбина III), коэффициента оксигенации мембран эритроцитов, высокий показатель галектина-3 и

NT-proBNP в сравнении с другими формами фибрилляции предсердий, а также наибольшее число неблагоприятных клинических исходов (23,0 %), что характеризует данную группу пациентов, как клинически неблагоприятную.

5. Фенотип пациентов с фибрилляцией предсердий в случае наличия таких клиничко-диагностических характеристик, как: впервые диагностированная форма заболевания, ограничение жизнедеятельности по шкале Бартел менее 45 баллов (ОШ 0,86; 95 % ДИ: 0,81-0,91;  $p < 0,001$ ), имеющих ишемическую болезнь сердца (ОШ 43,65; 95 % ДИ: 6,12-311,17;  $p < 0,001$ ), хроническую болезнь почек (ОШ 10,89; 95 % ДИ: 3,16-37,50;  $p < 0,001$ ), женский пол (ОШ 7,52; 95 % ДИ: 2,67-21,12;  $p = 0,001$ ), а также галектин-3  $\geq 25$  нг/мл, антитромбин III  $\leq 70$  %, следует рассматривать, как экстремально высокий в отношении риска развития смертельного исхода в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

6. Установлено, что для пациентов с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий такие параметры, как NIHSS со значением  $\geq 7$  баллов, NT-proBNP  $\geq 300$  пг/мл, фактор Виллебранда  $\geq 155$  %, плазминоген  $\leq 87$  % и антитромбин III  $\leq 70$  %, статистически значимо повышают риск смерти после перенесенного кардиоэмболического инсульта в течение года наблюдения. Полученные клиничко-диагностические характеристики, отражающие эндотелиальную дисфункцию в условиях ремоделирования миокарда, подтверждены данными морфологического исследования аутопсийного материала ушка левого предсердия с выявленными признаками повреждения эндотелия эндокарда

7. Наибольшее статистически значимое число случаев (80,0 %) хронической болезни почек отмечено среди пациентов с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт в сравнении с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ( $\chi^2 = 53,0$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с фибрилляцией предсердий всех форм установлено, что фракция выброса левого желудочка ( $\chi^2 = 96,0$ ;  $p < 0,001$ ) и NT-proBNP ( $\chi^2 = 74,5$ ;  $p = 0,009$ ) являются параметрами с высокосignificantными отличиями для больных с хронической болезнью почек и без нее в течение всего периода наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

8. Определены условия формирования протромбогенного статуса пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт, а именно: наличие коморбидной патологии, включая хроническую болезнь почек, в совокупности с такими клиничко-диагностическими параметрами, как повышение NT-proBNP и галектина-3, а также изменениями показателей эндотелиальной дисфункции, нарушением оксигенации мембран эритроцитов с их множественными деформациями и повышением агрегации, формированием спастического и застойного типа нарушений микроциркуляции – наиболее высоко ассоциированы с риском развития неблагоприятного клинического исхода.

9. На основе установленных факторов риска у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, предложен комплекс профилактических мероприятий, состоящий из программы динамического индивидуального наблюдения, направленный на снижение вероятности развития неблагоприятного клинического исхода с использованием разработанной шкалы риска развития неблагоприятного клинического исхода, что будет способствовать повышению выживаемости данной категории больных.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, необходимо учитывать коморбидный статус и степень тяжести соматической патологии, а именно: ишемической болезни сердца, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности, а также возраст, степень ограничения жизнедеятельности по шкале Бартел, наличие впервые диагностированной формы фибрилляции предсердий. Для этого необходимо использовать разработанный в ходе данного исследования метод прогнозирования рисков развития неблагоприятного клинического исхода с помощью расчета по шкале РНКИ.

2. Разработанный метод прогнозирования рисков развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, может быть применен в ежедневной клинической амбулаторной практике, а также в научных исследованиях, так как он достаточно прост, удобен в использовании и не требует дорогостоящего обследования.

3. Особое внимание следует уделить пациентам при наличии у них хронической болезни почек, так как сочетание фибрилляции предсердий и хронической болезни почек формирует отдельный фенотип больного с высоким риском смерти в течение первого года после перенесенного кардиоэмболического инсульта. Данной группе больных рекомендовано динамическое наблюдение с включением (не менее одного раза в три месяца) мониторинга скорости клубочковой фильтрации.

4. Всем пациентам с фибрилляцией предсердий должно проводиться мониторинг следующих показателей: фактора Виллебранда, антитромбина III, плазминогена, NT-proBNP, галектина-3, – каждые 3 месяца в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

5. Использование новых инструментов оценки микроциркуляторного русла во взаимосвязи с показателями оксигенации мембран эритроцитов возможно применять для оценки общего состояния пациентов в условиях болезни, что будет способствовать более точной информации о рисках развития неблагоприятных клинических событий у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт.

6. Все больные для повышения их информированности о рисках развития неблагоприятных событий и приверженности к антикоагулянтной терапии должны быть обучены в специально организованных школах для пациента на амбулаторном этапе.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Исследование факторов риска, оказывающих прямое влияние на развитие неблагоприятного клинического прогноза у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, представляет большой интерес с позиции данных, полученных в процессе проделанной работы. Дальнейшее изучение взаимосвязи коморбидной патологии с формированием протромбогенного статуса пациентов и рисками развития тромбоэмболических событий является актуальным и перспективным вопросом, направленным на уменьшение популяционной смертности среди населения Российской Федерации. Необходимо дальнейшее обсуждение мультипликативных рисков в аспекте патофизиологических механизмов формирования протромбогенного статуса у больных с ФП, а также обсуждение профилактических стратегий уменьшения риска смертельных исходов и методику непрерывного диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе лечащим врачом) совместно с профильными специалистами при необходимости.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Давыдкин, И.Л. Актуальные вопросы стратегии вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / И.Л. Давыдкин, И.А. Золотовская, Т.М. Локштанова // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23. – № 17. – С. 1002-1005.

2. Золотовская, И.А. Изменения системы гемостаза в раннем реабилитационном периоде у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.А. Золотовская, И.Е. Повереннова, И.Л. Давыдкин, Р.К. Хайретдинов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2015. – Т. 17. – № 2-3. – С. 522-528.

3. Давыдкин, И.Л. Возможности снижения риска развития повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / И.Л. Давыдкин, И.А. Золотовская // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 6. – С. 87-93. (SCOPUS)

4. Золотовская, И.А. Эффективность терапевтической программы обучения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт, в режиме реального анализа данных / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 40-46.

5. Золотовская, И.А. Персонализированный подход: в фокусе современной стратегии повышения приверженности к лечению / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3 (10). – С. 51-58.

6. Золотовская, И.А. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, И.Е. Повереннова, Н.П. Романчук // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 25-31. (SCOPUS).

7. Золотовская, И.А. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Клиницист. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 32-42.

8. Золотовская, И.А. Возможности лечения артериальной гипертензии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, О.В. Тучкова // Кардиологический вестник. – 2016. – Т. 11. – № 2. – С. 62-67.

9. Золотовская, И.А. Жесткость артерий в аспекте развития тромбоемболических осложнений у лиц пожилого возраста с фибрилляцией предсердий / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 4. – С. 602-608. (SCOPUS).

10. Золотовская, И.А. Концепция мультипликативного эффекта риска развития повторных тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 141. – № 2. – С. 28-32.

11. Давыдкин, И.Л. Прогностическое значение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.Л. Давыдкин, И.А. Золотовская // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 32-40.

12. Золотовская, И.А. Влияние антикоагулянтной терапии на параметры артериальной жесткости во взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий (результаты исследования АЛИСА) / И.А. Золотовская, Д.В. Дупляков, И.Л. Давыдкин, Н.П. Романчук // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3 (14). – С. 51-56.

13. Zolotovskaya, I.A. Arterial stiffness in the light of thromboembolic complications in elderly patients with atrial fibrillation / I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin // Advances in Gerontology. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 84-89. (SCOPUS).

14. Золотовская, И.А. Впервые диагностированная инсульт-ассоциированная фибрилляция предсердий: риски развития неблагоприятных клинических исходов (результаты субанализа когортного исследования АПОЛЛОН) /

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7. – № 5 (37). – С. 364-370.

15. Золотовская, И.А Риски развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 70-78.

16. Золотовская, И.А Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, А.А. Федорович, О.М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 764-770. (SCOPUS).

17. Золотовская, И.А Изменения параметров артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, на фоне антикоагулянтной терапии / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Фарматека. – 2017. – № 6 (339). – С. 26-32.

18. Золотовская, И.А Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования «АПОЛЛОН») / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 7. – С. 105-110. (SCOPUS).

19. Золотовская, И.А Тревожно-ассоциированная вариабельность артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, И.Е. Повереннова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 12-2. – С. 150-156. (SCOPUS).

20. Золотовская, И.А Влияние антикоагулянтной терапии на оксигенацию мембран эритроцитов во взаимосвязи с показателями микроциркуляции у пациентов с фибрилляцией предсердий / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков, Л.В. Лимарева, А.С. Сустретов // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 1 (16). – С. 82-90.

21. Золотовская, И.А Дисфункция эндотелия и протромботическая активность эндокарда при впервые диагностированной фибрилляции предсердий / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 2 (74). – С. 29-35.

22. Золотовская, И.А Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и параметров оксигенации мембран эритроцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Л.В. Лимарева, А.С. Сустретов // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31. – № 3. – С. 379-386. (SCOPUS).

23. Золотовская, И.А Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (1). – С. 56-59 (SCOPUS).

## **АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА, ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

1. Патент РФ на изобретение № 2675186. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / Золотовская И.А. (РФ), Давыдкин И.Л. (РФ), Комарова М.В. (РФ). – Заявка № 2017147129, дата поступления 29 декабря 2017 г., дата государственной регистрации в Реестре изобретений Российской Федерации 17 декабря 2018 г. Бюл. № 35.

2. Патент РФ на изобретение № 2655302. Способ прогнозирования эффективности антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт / Золотовская И.А. (РФ), Давыдкин И.Л. (РФ), Лимарева Л.В. (РФ), Сустретов А.С. (РФ). – Заявка № 2017116938, дата поступления 15 мая 2017 г., дата государственной регистрации в Реестре изобретений Российской Федерации 24 мая 2018 г. Бюл. № 15.

3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621031 Клинико-функциональные и лабораторные характеристики больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, с различными формами фибрилляции предсердий / Золотовская И.А. (РФ). – Заявка № 2017620778, дата поступления 14 июля 2017 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 13 сентября 2017 г.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620222 Распространенность факторов риска и их прогностическая значимость у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / Золотовская И.А. (РФ). – Заявка № 2017621489, дата поступления 13 декабря 2017 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 07 февраля сентября 2018 г.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АТ III	– антитромбин III
иАПФ	– ингибитор ангиотензипревращающего фермента
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время



БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина-II
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
вдФП	– впервые диагностированная фибрилляция предсердий
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГБУЗ	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КЭИ	– кардиоэмболический инсульт
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛС	– лекарственное средство
ЛП	– левое предсердие
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
ЛТ	– личностная тревожность
МИМ	– метод лазерной интерференционной микроскопии
МНО	– международное нормализованное отношение
НОАК	– новые оральные антикоагулянты
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– отношение рисков
ОШ	– отношение шансов
РТ	– реактивная тревожность
РФ	– Российская Федерация
Шкала РНКИ	– шкала риска развития неблагоприятного клинического исхода
РНМОТ	– Российское научное медицинское общество терапевтов
САД	– систолическое артериальное давление
СГП	– Самарская городская поликлиника
СГКП	– Самарская городская поликлиника
СГКБ	– Самарская городская клиническая поликлиника
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТГ	– триглицериды
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии

- УЛП – ушко левого предсердия  
 фВ – фактор Виллебранда  
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
 ФК – функциональный класс  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ХС – холестерин  
 ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭКГ – электрокардиография  
 эИРК – электронная индивидуальная регистрационная карта  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 ЭД – эндотелиальная дисфункция  
 AUC – Area Under the Curve  
 HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly – шкала для оценки риска кровотечений  
 CHA2DS2VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category – шкала для оценки риска развития инсульта  
 CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula  
 MMSE – Mini-Mental State Examination  
 MoCA – Montreal Cognitive Assessment – Монреальский опросник  
 NT-proBNP – N-terminal pro brain natriuretic peptide, pro B-type natriuretic peptide – натрийуретического гормона (B-типа) N-концевой пропептид  
 NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов  
 NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национального института здоровья  
 SD – стандартное отклонение  
 V – визит  
 $dy_2 / dy_1$  – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита  
 $dy_1$  – максимальная фазовая высота клетки (эритроцита)  
 $dy_2$  – минимальная фазовая высота клетки (эритроцита)



