

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант-
доктор медицинских наук,
профессор И.Л. Давыдкин

Самара, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	14
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	27
1.1. Фибрилляция предсердий: распространенность и ее прогностическая значимость, как фактора риска развития кардиоэмболического инсульта и увеличения общей смертности в популяции	27
1.2. Основные механизмы тромбообразования при фибрилляции предсердий	31
1.3. Формы фибрилляции предсердий в аспекте их прогностической значимости. Бессимптомная фибрилляция предсердий	34
1.4. Прогностическая значимость факторов риска у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	40
1.5. Влияние хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек на выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	43
1.6. Профилактические стратегии, направленные на снижение риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	47
1.7. Скрининговые программы и раннее выявление фибрилляции предсердий как основные профилактические стратегии снижения смертности от кардиоэмболического инсульта	51

Глава 2.	КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1.	Дизайн исследования.....	54
2.1.1.	Первый этап – открытое проспективное когортное наблюдение для оценки распространенности факторов риска и их значимости у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	56
2.1.2.	Второй этап – углубленное клинико-диагностическое обследование пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт и изучение специфических морфологических особенностей ушка левого предсердия и почек умерших больных с различными формами фибрилляции предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта	58
2.1.3.	Третий этап – разработка профилактической стратегии снижения риска неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	61
1.2.	Методы исследования на первом этапе	63
1.2.1.	Сбор анамнеза	63
1.2.2.	Анкетирование	63
2.2.3.	Определение способности больного к самообслуживанию.....	64
2.2.4.	Оценка риска развития потенциально возможного кровотечения и оценка риска тромбоэмболических осложнений	64
2.2.5.	Анализ смертности	65
2.3.	Методы исследования второго этапа	65

2.3.1.	Когнитивно-психологическое тестирование и оценка уровня жизнедеятельности	65
2.3.2.	Инструментальные методы исследования	66
2.3.3.	Лабораторные исследования	71
2.3.4.	Морфологический метод исследования	72
2.4.	Методы исследования третьего этапа наблюдения.....	73
2.5.	Статистическая обработка	73
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО НАБЛЮДЕНИЯ: ОЦЕНКА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ		
3.1.	Общая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, включенных в исследование на первом этапе	76
3.2.	Приверженность к антикоагулянтной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	79
3.3.	Основные факторы риска развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.....	85
3.4.	Прогностическое значение гендерного фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	91
3.5.	Основные клиничко-демографические характеристики обследованных пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	95

Глава 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ УГЛУБЛЕННОГО КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	101
4.1.	Общая характеристика пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт, в группах исследования в зависимости от формы фибрилляции предсердий	101
4.2.	Результаты исследования показателя жизнедеятельности, когнитивного статуса, показателей личностной и реактивной тревожности в течение года наблюдения	104
4.3.	Результаты исследования показателей гемостаза и биохимических параметров крови в течение года наблюдения	108
4.4.	Результаты мониторингирования офисного уровня АД	115
4.5.	Результаты исследования фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ	116
4.6.	Результаты исследования показателя галектин-3 и NT-proBNP в течение года наблюдения	118
4.7.	Результаты изучаемых показателей эндотелиальной дисфункции: фактора Виллебранда, плазминогена и антитромбина III в течение года наблюдения	119
4.8.	Результаты изучаемых показателей микроциркуляции в группах больных на момент включения их в исследование	123
4.9.	Результаты изучаемых показателей оксигенации мембраны эритроцитов в группах больных на $V_1 - V_4$...	126
Глава 5.	КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	134

5.1.	Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик групп больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	134
5.2.	Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	142
5.3.	Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	145
5.4.	Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	147
5.5.	Анализ сравнения изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	150
5.6.	Анализ показателей эндотелиальной дисфункции, оксигенации мембраны эритроцитов умерших и выживших пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	153
Глава 6.	ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧАЕМЫХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	158

6.1.	Результаты анализа выживаемости пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.....	158
6.2.	Результаты анализа выживаемости пациентов с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.....	167
6.3.	Результаты анализа выживаемости пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.....	172
6.4.	Результаты анализа выживаемости пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.....	175
6.5.	Результаты анализа выживаемости пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта.....	179
Глава 7.	ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧАЕМЫХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	184
7.1.	Клинико-диагностические особенности пациентов с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт в зависимости от наличия хронической болезни почек.....	186

7.2.	Клинико-диагностические особенности пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в зависимости от наличия хронической болезни почек.....	192
7.3.	Клинико-диагностические особенности пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в зависимости от наличия хронической болезни почек.....	198
7.4.	Клинико-диагностические особенности пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в зависимости от наличия хронической болезни почек.....	204
Глава 8.	ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	213
8.1.	Профилактическая стратегия для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	213
8.1.1.	Шкала оценки факторов риска для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт.....	213
8.1.2.	Анализ результатов внедрения в условия реальной клинической практики обучающих терапевтических программ для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в школе «Стоп-инсульт»	217

8.1.3. Профилактическая стратегия для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт для использования в условиях реальной клинической практики	225
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	229
ВЫВОДЫ.....	260
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	263
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	265

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АКТ	– антикоагулянтная терапия
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
иАПФ	– ингибитор ангиотензипревращающего фермента
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТТ	– антитромботическая терапия
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
ДД	– диастолическая дисфункция
ДИ	– доверительный интервал
ЖСС	– жесткость сосудистой стенки
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КИМ	– комплекс интима-медиа
КЭИ	– кардиоэмболический инсульт
КЖ	– качество жизни
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
ЛЭК	– локальный этический комитет
МИМ	– метод лазерной интерференционной микроскопии
МНО	– международное нормализованное отношение
НОАК	– новые оральные антикоагулянты
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов
ОР	– отношение рисков
ОШ	– отношение шансов
ОХ	– общий холестерин
ПОМ	– поражение органов-мишеней
РАС	– ренин-ангиотензиновая система
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РТ	– реактивная тревожность
РФ	– Российская Федерация
Шкала РНКИ	– шкала риска развития неблагоприятного клинического исхода
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РНМОТ	– Российское научное медицинское общество терапевтов
САД	– систолическое артериальное давление
СГП	– Самарская городская поликлиника
СГКП	– Самарская городская клиническая поликлиника
СГКБ	– Самарская городская клиническая больница
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СНнФВ	– сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ	– сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

- СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- ТЭО – тромбоэмболические осложнения
- УЛП – ушко левого предсердия
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФГБОУ ВО СамГМУ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
- 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
- фВ – фактор Виллебранда
- АНА – American Heart Association
- AUC – Area Under the Curve
- IDF – International Diabetes Federation
- HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs/alcohol comcomitantly – шкала для оценки риска кровотечений

- ELISA – твердофазный иммуноферментный анализ
- EHRA – European Heart Rhythm Association
- 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 (В-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
- TTR – Time in therapeutic range – среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет (к 2030 году – до 80 лет) – основная национальная цель развития Российской Федерации на период до 2024 года, отмеченная в Указе Президента РФ от 07.05.2018 № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года". В связи с этим возрастает необходимость научных исследований, направленных на снижение смертности от основных социально-значимых причин.

Весомый вклад в структуру смертности населения вносит острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), включая ранее перенесённый инсульт [Марцевич С.Ю. и соавт., 2018; Feigin V.L. et al., 2015]. Ежегодно более 15 миллионов человек во всем мире переносят ОНМК, из которых в 30 % случаев наступает летальный исход, и более чем у 30 % пациентов отмечается стойкая утрата трудоспособности с выходом на инвалидность [Bushnell C. et al., 2014; Roy-O'Reilly M. et al., 2014].

Прогноз экспертов в отношении заболеваемости инсультом сохраняется пессимистичным, отражая отрицательную динамику в плане увеличения как прямых, так и косвенных затрат, связанных с ОНМК [Feigin V.L. et al., 2014].

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 [Kimura K. et al., 2005; January C.T. et al., 2014]. 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. B. et al., 2015].

Решение вопросов снижения смертности у пациентов с ФП от кардиоэмболического инсульта (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.

В большинстве зарубежных и российских эпидемиологических исследованиях оценивались факторы риска, связанные с вероятностью развития первичного ишемического инсульта кардиоэмболического типа [Camm J.A., Singer D.E., 2014]. Всесторонне исследован вопрос снижения частоты инсульта при ФП в режиме назначения антикоагулянтной терапии [Ezekowitz M.D. et al., 2009; Patel M.R. et al., 2011; Granger C.V. et al., 2011].

Изучение всех аспектов ФП с учетом популяционных особенностей и разработки качественно выверенных моделей прогнозирования риска с использованием современных баз данных для выбора оптимальной тактики проведения первичной и вторичной профилактики инсульта на сегодняшний день очень актуально во всем мире [Kaba R.A. et al., 2013].

В специальной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные комплексной оценке факторов риска и их прогностической значимости в условиях реальной клинической практики у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ, что и явилось предметом данного исследования.

Комплексная оценка факторов риска у пациентов, перенесших КЭИ, позволит разработать не только вторичные профилактические программы для пациентов с фибрилляцией предсердий, но и существенно снизить популяционную смертность.

Степень разработанности исследования

Фрамингемское исследование показало, что наличие ФП ассоциируется с пятикратным риском развития инсульта [Wolf P.A. et al., 1991]. 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.

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.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **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 персонифицированной 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 КЭИ, установлен значимый вклад в переменную, отражающую риск смерти, формы ФП, впервые диагностированной в остром периоде инсульта [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 впервые диагностированной формой ФП (вдФП), умерших в течение года после перенесенного КЭИ, во взаимосвязи с изменениями показателей микроциркуляции являются неблагоприятными факторами, увеличивающими риски развития смертельных исходов.

По результатам проведенного анализа установлено, что для всех форм ФП такие клинико-диагностические показатели, как антитромбин III (АТ 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 КЭИ (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 тромбоемболических 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:

1. Совершенствование методов ранней диагностики ФП;
2. Создание методов визуализации, позволяющих однозначно верифицировать морфофункциональные изменения УЛП;

3. Внедрение персонифицированных алгоритмов лечения пациентов с коморбидной патологией, направленных на снижение риска тромбообразования и предупреждения инсульта;

4. Создание способов и методов комплексной оценки протромбогенного статуса пациентов с коморбидной патологией;

5. Проведение исследований по детализации показаний и противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, с учетом возраста, 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:

1. 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 важным в оценке риска тромбообразования у пациента;

2. Позволяют внедрить способ оценки риска развития неблагоприятного клинического события у пациентов с ФП, перенесших КЭИ;

3. Предоставляют возможность лечащему врачу на амбулаторном этапе выбрать оптимальную тактику диспансерного наблюдения;

4. Дают возможность использовать в новом алгоритме современной лабораторной диагностики у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, такие лабораторные тесты, как галектин-3, NT-proBNP, фВ, плазминогена и АТ III;

5. Дают возможность лечащему врачу на амбулаторном этапе выбрать оптимальную тактику рациональных схем фармакокоррекции;

6. Доказательно определяют, что антикоагулянтная терапия улучшает показатель оксигенации мембраны эритроцитов во взаимосвязи с улучшением

степени повреждения микроциркуляторного русла у пациентов с ФП, перенесших КЭИ;

7. 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.

Целью этапов клинического наблюдения являлось подтверждение выдвинутой гипотезы. Исследование состоит из трех этапов, два из них – 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, хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности, а также возраст, тяжесть инсульта и впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий.

2. Выявлено, что наиболее неблагоприятная форма фибрилляции предсердий – впервые диагностированная в остром периоде кардиоэмболического инсульта, которая характеризуется наличием у пациентов хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, наиболее выраженным когнитивным дефицитом, преимущественно спастическим типом микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии, 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 эндотелиальной дисфункции и морфологическими изменениями эндотелия эндокарда ушка левого предсердия.

3. Пациенты со всеми формами фибрилляции предсердий 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, галектин-3, NT-proBNP, фактор Виллебранда, плазминоген, антитромбин III, коэффициент оксигенации мембраны эритроцитов (dy_2/dy_1), объединяют на близко однородные группы пациентов с впервые диагностированной и постоянной формой фибрилляции предсердий между собой, а так же пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой соответственно, подтверждая вклад эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сердца и повреждения почек в тяжесть состояния после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

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

5. У пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт, вне зависимости от формы фибрилляции предсердий при наличии хронической болезни почек отмечены высокие показатели NT-proBNP и низкая фракция выброса левого желудочка 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 фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, 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 и апробация диссертации

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.

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), Региональная научная конференция терапевтического общества, посвященная 95-

летию Самарского государственного медицинского университета (Самара, Россия, 2014), Межрегиональная научно-практическая конференция «Цереброваскулярные заболевания: профилактика и реабилитация» (Саратов, Россия, 2014), 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 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2017), IV Съезд терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, Россия, 2017), III Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена» (Тольятти, 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).

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.

Связь темы диссертационного исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует комплексной теме кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (Регистрационный номер АААА-А17-117062110023-2).

Публикации

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»).

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.

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. 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 %.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**1.1. Фибрилляция предсердий:****распространенность и ее прогностическая значимость,
как фактора риска развития кардиоэмболического инсульта
и увеличения общей смертности в популяции**

Фибрилляция предсердий – заболевание, самостоятельно ассоциированное с высоким риском смертности, развитием тромбоэмболических осложнений и, в первую очередь, с ишемическим инсультом кардиоэмболического типа [Филатов А.Г. и соавт., 2012; Татарский Б.А. и соавт., 2013; Camm J.A. et al., 2014].

В целом ряде исследований показано, что ФП увеличивает риск развития ОНМК, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ухудшает качество жизни (КЖ) и вносит существенный вклад в общую смертность населения [Stewart S. et al., 2002; Fuster V. et al., 2006; Kannel W.B. et al., 2006; Andersson T. et al., 2013].

Более 30 % ишемических инсультов возникают в результате наличия у больных ФП [Leyden J.M. et al., 2013; Björck S. et al., 2013]. В случае развития инсульта у пациента возникает разрушительная ситуация не только для головного мозга с формированием общей и очаговой неврологической симптоматики, но и для организма в целом, что обусловлено ухудшением общесоматического статуса [Hannon N. et al., 2010].

Изучение всех аспектов развития ФП с акцентом на популяционных особенностях, с разработкой качественно выверенных моделей прогнозирования риска, использованием современных баз данных для выбора оптимальной тактики, включающей в себя вторичную профилактику инсульта, остается актуальной проблемой во всем мире [Lip G.Y. et al., 2012; Kaba R.A. et al., 2013].

Текущая эпидемиологическая ситуация о распространенности ФП среди живущих людей на планете подтверждает то, что это заболевание следует рассматривать, как глобальную эпидемию [Chugh S.S. et al., 2014]. Стремительные темпы прироста числа больных с ФП, которые сейчас наблюдаются, не могут не

настораживать. ФП оказывает существенное влияние на финансовые затраты в системе здравоохранения и оказания социальной помощи с постоянным ростом расходов, а также снижением трудовых ресурсов [Khaji A. et al., 2017]. Это не может не вызывать обеспокоенность, так как получаемые эпидемиологические данные указывают на то, что ФП очень негативно влияет на демографическую ситуацию в мире, в том числе и в Российской Федерации.

Результаты Фрамингемского исследования, опубликованные более 30 лет назад, продемонстрировали, что наличие ФП многократно повышает риск развития ОНМК и показателей общей смертности в популяции населения [Wolf P.A. et al., 1978]. Последние данные демонстрируют аналогичные тенденции, так в исследовании S. Colilla и соавторов (2013) представлены интегрированные эпидемиологические данные, позволяющие прогнозировать рост заболеваемости и распространенности ФП к 2030 году в США в связи с увеличением в популяции лиц пожилого и старческого возраста. Авторы делают вывод, что распространенность ФП увеличится до 12,1 млн случаев к 2030 году [Colilla S. et al., 2013].

Актуальны и значимы данные многочисленных исследований, проведенных в разных странах о том, что ФП высоко ассоциирована со смертностью в популяции [Ruigomez A. et al., 2002; Miyasaka Y. et al., 2007; Conen D. et al., 2011; Andersson T. et al., 2013; Ohsawa M. et al., 2015]. В работе О.А. Рубаненко с включением в исследование 837 пациентов с ФП была показана высокая частота сочетания данной патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и заболеваниями органов дыхания [Рубаненко О.А., 2014].

Сочетание ФП с другими факторами, особенно с возрастом, АГ, СД приводит к развитию инсульта в более чем в 50 % случаев [Шандалин В.А. и соавт., 2012; Гиляров М.Ю. и соавт., 2015].

Выводы, сделанные С. Bogiatzi и соавт. (2014) на основании проведенного эпидемиологического анализа, свидетельствуют о росте случаев КЭИ с высокими рисками смерти, повторной госпитализации и инвалидизации в сравнении с другими типами ОНМК [Bogiatzi S. et al., 2014]. Однако представленное авторами исследование основано на ретроспективных данных, что накладывает ряд ограничений в аспекте возможностей построения прогностических моделей.

В специальной литературе, к сожалению, представлено недостаточно исследований по вторичной профилактике неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Это связано со сложностью наблюдения и включения таких больных в исследования из-за наличия неврологического дефицита и ограничений активной жизнедеятельности.

Тем не менее, в одном из исследований представлены результаты регистра J-RHYTHM, где проведен анализ 7937 амбулаторных больных с ФП (70,8 % мужчин, медиана возраста – $69,8 \pm 10,0$ лет), и рассмотрены возможности вторичной профилактики у пациентов, принимающих варфарин [Kodani E. et al., 2016]. Авторы исследования отмечают, что наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) является крайне высоким риском для пациентов с ФП. При сравнении показано, что мужской пол, СД, возраст 75 лет и старше, являлись значимыми факторами развития инсульта, чем у лиц, не имевших в анамнезе инсульта. В группе вторичной профилактики тромбоэмболическое событие произошло более часто, чем в группе первичной профилактики (2,8 % против 1,5 %, $p = 0,004$), особенно у больных без пероральной антикоагулянтной терапии. Основные кровотечения чаще отмечены также в группе вторичной профилактики (3,0 % по сравнению с 1,7 %, $p = 0,006$). В результате сделаны выводы о высоких рисках повторного ОНМК и крупных кровоизлияний у пациентов, ранее перенесших инсульт. Но влияние каждого сопутствующего заболевания очень вариабельно.

В ретроспективном исследовании, проведенном И.М. Бальхаевым и соавт. (2016), с включением 35-и пациентов с ФП, перенесших КЭИ (средний возраст $66,8 \pm 0,5$ лет), делается вывод, что у подавляющего большинства больных тяжесть неврологического дефицита по модифицированным шкалам была более высокой; наблюдалась большая частота повторных инсультов, чем у пациентов с инсультом иного генеза [Бальхаев И.М. и соавт., 2016].

На сегодняшний день увеличение продолжительности жизни формирует крайне неблагоприятный тренд в увеличении распространенности ФП в первую очередь среди лиц пожилого и старческого возраста [Zoni-Berisso M. et al., 2014; Pistoia F. et al., 2016]. По данным недавно опубликованных исследований

ожидается, что у каждого четвертого взрослого человека будет развиваться ФП на протяжении всей жизни [Kirchhof P., 2017].

Известно, что распространенность ФП варьирует в зависимости от возраста, удваивается за каждое добавленное десятилетие жизни, начиная с уровня 0,5 % у лиц старше 60 лет, достигая более 10 % на девятом десятилетии жизни [Kannel W.B. et al., 1998; Writing Group Members, Mozaffarian D. et al., 2016].

Ранее проведенные исследования показывают, что распространенность ФП составляет 0,7 % среди лиц в возрасте 55-59 лет и увеличивается до 17,8 % в популяции – старше 85 лет [Heeringa J. et al., 2006]. У пациентов в возрасте старше 70 лет с ФП неклапанного генеза риск развития кардиоэмболического инсульта составляет более 5 % ежегодно [Lip G.Y. et al., 2010]. Еще в более ранней работе W. M. Feinberg и соавт (1995), опубликованной в 1995 году, было показано, что распространенность ФП крайне низкая у людей в возрасте моложе 40 лет, и в основном имеет тенденцию, направленную на увеличение частоты ФП после 65-летнего возраста [Feinberg W.M. et al., 1995].

Данные, опубликованные в отчете Американской ассоциации сердца за 2015 год, показывают, что уже среди лиц в возрасте старше 65 лет, ФП вызывает серьезные популяционные риски, связанные с возникновением острых тромбоэмболических событий [American Heart Association, 2015].

Оценки распространенности ФП в группах людей старше 80 лет могут варьироваться в пределах от 8 до более чем 15 % [Wilke T. et al., 2013]. Но однозначно можно утверждать, что чем старше человек, тем выше популяционные риски развития ФП и инсульта именно кардиоэмболического типа [Yiin G.S. et al., 2014]. Прогнозируется значимое увеличение распространенности ФП, связанное с постарением населения и одновременным изменением профиля пациента в отношении накопленных соматических заболеваний [Lane D.A. et al., 2017].

Важно отметить, что проводимые в течение последнего десятилетия лечебно-профилактические мероприятия по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями изменили возрастную структуру населения Российской Федерации. Согласно прогнозам, в РФ доля лиц старше трудоспособного возраста

к 2030 году увеличится до 29,1 % от общей численности населения, и, как следствие, увеличится распространенность ФП [Имаева А.Э. и соавт., 2016].

С учетом фактора резкого старения населения и увеличения продолжительности жизни, отмеченного в прогнозах экспертами ВОЗ, следует активно внедрять популяционные стратегии, направленные на уменьшение рисков развития КЭИ у пациентов с ФП и на снижение развития неблагоприятных клинических событий (смертности), среди пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез тромбообразования при ФП, приводящий к развитию инсульта и последующим неблагоприятным клиническим исходам, до конца не изучен. Не определены фенотип пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и его клинико-диагностические характеристики, значимо влияющие на прогноз выживаемости.

1.2. Основные механизмы тромбообразования при фибрилляции предсердий

За прошедшие десятилетия накопленные знания позволяют иметь представление об основных механизмах развития ФП, включая этиопатологические и патофизиологические аспекты ее возникновения [Ревешвили А.Ш. и соавт., 2009; Драпкина О.М. и соавт., 2013; Бокерия О.Л. 2014; Новиков П.С. и соавт., 2017].

Известно, что патологическое изменение структуры предсердий есть условие для развития и прогрессирования ФП [Апарина О.П. и соавт., 2014; Бокерия Л.А. и соавт., 2016]. Продолжаются исследования, направленные на детальное изучение таких причин ФП как: вегетативный дисбаланс с дисфункцией парасимпатической и симпатической иннервации; дезинтеграция мембранных ионных каналов кардиомиоцитов с повышенной проницаемостью для ионов кальция, электрофизиологическое и структурное ремоделирование.

Но вопросы риска развития тромбообразования и механизмов, к нему приводящих, все еще до конца не изучены, в том числе при различных формах ФП. Понимание генеза тромбоемболий при ФП, включая ее различные формы, является основой в предотвращении риска цереброваскулярных осложнений,

ассоциированных с эмболией фрагментами тромбов, формирующихся в УЛП [Ардашев А.В., 2009].

Существует много теорий относительно развития тромбоэмболий при ФП, включая количественную оценку размеров УЛП, а также дисфункцию эндотелия сердца и сосудов [Корнелюк И.В. и соавт., 2014]. Снижение пиковой скорости кровотока в УЛП, по данным эхокардиография (ЭхоКГ) сердца на фоне повышения АД рассматривается как показатель, ассоциированный с риском внутрипредсердного тромбоза самостоятельно вне зависимости от формы ФП и длительности аритмогенного анамнеза [Гронтовская А.В. и соавт., 2016].

В исследованиях показано, что механизм тромбообразования при ФП сочетается одновременно с нарушением параметров микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции сосудистой системы [Сиротин Б.З. и соавт., 2008]. Также продемонстрирована значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе расстройств мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий [Бокерия Л.А., Таскина В.Ю., 2013].

В ретроспективных исследованиях, по данным чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ), показано, что параметры внутрисердечной гемодинамики, такие как: снижение скорости кровотока в УЛП менее 30 см/с (ОР 2,72; 95 % ДИ: 1,03-7,21; $p = 0,001$), феномен спонтанного контрастирования (ОР 3,89; 95 % ДИ: 1,35-11,19; $p = 0,03$) и морфологический тип УЛП (ОР 5,8; 95 % ДИ: 1,09-30,66; $p = 0,01$) обуславливают риски внутрисердечного тромбоза [Голухова Е.З. и соавт., 2017]. Более того, авторы указывают на то, что форма ФП влияет на риски развития тромбообразования: они очень высоки у пациентов с постоянной формой ФП. В другом исследовании авторы объясняют, что сочетание снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50 % и расширение ЛП более 42 мм повышает риск тромбоза УЛП (чувствительность – 83 %, специфичность – 67 %, по данным ROC анализа) у пациентов при персистирующей форме ФП [Корнелюк И.В. и соавт., 2014, 2015].

В основном работ, в которых представлен анализ гемодинамических параметров сердца по данным ЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ и выявление рисков тромбообразования при ФП достаточно [Каверин Д.В. и соавт., 2012; Рубаненко

А.О. и соавт., 2014]. Как правило, исследования носят ретроспективный характер, направлены на изучения узкого спектра клинических и/или лабораторных факторов и не отвечают на вопросы о возможных мультипликативных рисках у пациентов ФП, перенесших КЭИ, а также нет указаний на механизм тромбообразования при ФП.

Анатомические особенности УЛП и его морфология подробно описаны в ряде исследований, показывающих четкую связь между развитием осложнений при ФП и формированием тромба именно в УЛП [Blackshear J.L. et al., 1996]. Но морфология УЛП очень вариабельна в отношении его формы, объема, геометрических размеров, что в том числе обуславливает сложность определения значимости УЛП в прогнозировании риска развития инсульта у конкретного пациента [Ernst G et al., 1995; Yamamoto M. et al., 2014].

Широко обсуждаемая тема хирургической коррекции УЛП, безусловно, будет иметь свое активное продолжение, в том числе и в аспекте преимуществ перед стратегией лекарственной терапии [Давтян К.В. и соавт., 2018; Holmes D.R. et al., 2014; Noelck N. et al., 2016; Reddy V.Y. et al., 2017].

В 2017 году группой авторов был представлен мета-анализ 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с включением 87831 пациента с ФП [Sahay S. et al., 2017]. По результатам проведенного анализа сделано заключение о том, что пока еще новые оральные антикоагулянты (НОАК) и варфарин остаются стандартом профилактической стратегии у пациентов с неклапанной ФП, однако хирургическая окклюзия служит неотъемлемой частью эффективной тромбопрофилактики, которую следует рассматривать более активно.

Имеются данные, основанные на результатах РКИ о том, что хирургическая окклюзия не уступает варфарину по риску развития эмболических осложнений у пациентов с ФП [Holmes D.R. et al., 2009; Reddy V.Y. et al., 2013]. Это направление активно развивается и, возможно, станет достойной альтернативой медикаментозной профилактической стратегии в определенных группах больных [Ганеева О.Н., 2014; Бунин Ю.А. и соавт., 2016; Horstmann S. et al., 2014].

Безусловно, руководящие принципы тромбопрофилактики предписывают применение антикоагулянтной терапии при ФП. Однако целый ряд вопросов,

касающихся не только рисков кровотечений, низкой приверженности, но и возможность повторных тромбоэмболических событий даже в условиях антикоагулянтной терапии заставляет расширять научный поиск по оптимизации профилактических стратегий у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

1.3. Формы фибрилляции предсердий в аспекте их прогностической значимости. Бессимптомная фибрилляция предсердий

Накоплено много данных, подтверждающих высокий риск возникновения инсульта вне зависимости от формы ФП [Hohnloser S.H. et al., 2007]. Однако имеются данные мета-анализа, что у пациентов с постоянной ФП частота инсульта была выше в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП [Ganesan A.N. et al., 2016]. Также в исследовании, проведенном в Японии, было показано, что постоянная форма ФП независимо связана с более высокой частотой возникновения инсульта и системных эмболий, чем пароксизмальная форма ФП [Takabayashi K. et al. 2015].

Новые результаты, полученные в отношении значимости форм ФП, интересны, однако необходимы дальнейшие исследования, где будет актуализирован данный вопрос и представлена достаточная доказательная база о влиянии той или иной формы на прогноз выживаемости пациентов после перенесенного КЭИ.

Особое внимание в последние десятилетия привлекают бессимптомные варианты ФП, с которыми связывают как недооценку полноты имеющихся сведений по распространённости ФП в популяции, так и потребности в разработке методологии раннего выявления подобных случаев. Именно ранее не диагностированная ФП, которая верифицирована в остром периоде инсульта, связана с наиболее серьезными рисками летального исхода и последующим отягощенным соматическим анамнезом [Kaba R.A. et al., 2013; Marini A. et al., 2005].

В ряде исследований представлена тревожная информация о росте числа пациентов, у которых ФП диагностирована уже после перенесенного ОНМК

[Rizos T. et al., 2012; Grond M. et al., 2013; Kishore A. et al., 2014]. Авторы указывают на необходимость уточнения взаимосвязи между ФП и рисками развития инсульта, в том числе повторного.

Следует отметить, что результаты исследований указывают на то, что ранее не диагностированная ФП, однако имевшая место в анамнезе у пациента, высоко ассоциирована с риском развития инсульта [Siontis K.C. et al., 2016].

Рядом ученых высказанное мнение о том, что на фоне показателей роста распространенности ФП, в 40 % случаев данной аритмии бывают бессимптомны и не диагностированы [Sanna T. et al., 2014; Xiong Q et al., 2015]. Опубликованный мета-анализ в 2015 году демонстрирует то, что у 16,9 % пациентов с криптогенным инсультом и транзиторными ишемическими атаками, ФП диагностирована только после перенесенного острого цереброваскулярного события [Sposato L.A. et al., 2014].

В исследовании Marini A. и соавт (2005 год) была продемонстрирована высокая распространённость ФП у пациентов с впервые возникшим криптогенным инсультом, особенно среди пожилых женщин [Marini A. et al., 2005]. Авторы показали, что наличие ФП ассоциировалось с высокими 30-дневными (ОР 32,5; 95 % ДИ: 29,3-35,6) и однолетними летальными исходами (ОР 49,5; 95 % ДИ: 46,2-52,8), а также с более высокой частотой развития повторного ОНМК. В многофакторном регрессионном анализе Кокса было продемонстрировано, что ФП является независимым предиктором смертности во временном интервале от 30 дней до 1 года. В еще более ранней работе R.L. Page и соавт., опубликованной в 1994 году, было обращено внимание на то, что асимптомная пароксизмальная ФП сопряжена с тяжестью тромбоэмболических событий и сложностью их прогнозирования [Page R.L. et al., 1994].

Сложности популяционных прогнозов заключаются в том, что ФП может протекать бессимптомно [Furberg C.D. et al., 1994; Blackshear J.L. et al., 1996]. Отмечено, что в достаточно значимом проценте случаев ФП до возникновения инсульта имеет бессимптомное течение [Patten M. et al., 2006]. В анамнезе у пациента до появления инсульта нет сведений о наличии каких либо данных о ФП [Camm A.J. et al., 2010; Kirchhof P. et al., 2007].

Основные показатели о распространённости ФП получены на основании исследований, в которых принимали участие пациенты с документировано эхокардиографически подтверждённой данной формой аритмии. Тем не менее, известно, что во многих случаях ФП начинается в виде отдельных пароксизмов и у многих пациентов может носить бессимптомный характер [Camm A.J. et al., 2012; Kaba R.A. et al., 2013]. Это дает основание полагать, что истинная распространенность ФП существенно выше современных эпидемиологических данных.

В недавно опубликованном шведском регистре показано увеличение выявляемости случаев ФП у лиц старше 75 лет при проведении активного ЭКГ мониторинга в течение двух недель до 3 % новых случаев [Svennberg E. et al., 2015]. Таким образом, раннее выявление ФП может повлиять на снижение показателей заболеваемости ОНМК, профилактику тромбоэмболических событий и смертности. Именно бессимптомная ФП, ранее не диагностированная, имеет высокие риски развития инсульта [Healey J.S. et al., 2012; Deif B. et al., 2013]. Это вызывает необходимость внедрения новых диагностических подходов для ее более раннего выявления с применением современных технологий, включая индивидуальный мониторинг [Lowtes N. et al., 2014].

Кардиогенная эмболия из-за несвоевременно диагностированной ФП, вероятно, ответственна за значимое число возникновения ишемических инсультов криптогенного характера [Sinha A.-M. et al., 2010]. Разработка профилактических программ по более активному выявлению ФП представляется очень актуальной для уменьшения риска развития инсульта [Sandhu R.K. et al., 2018]. Очень актуален поиск маркеров, способных быть прогностически весомыми для вероятности оценки риска наличия у пациента бессимптомной ФП. Например, часто рассматривается в качестве такого маркера предсердный натрийуретический пептид (NT-proBNP) [Rienstra M. et al., 2014; Svennberg E. et al., 2016].

В целом ряде когортных исследований показано, что NT-proBNP может быть маркером риска развития ФП, а также его высокие уровни, это значимый фактор риска развития последующего КЭИ [Okada Y. et al., 2010; Patton K.K. et al.,

2013; Rienstra M. et al., 2014]. В двух крупных исследованиях ARISTOTLE и RELY, посвященных изучению влияния НОАК на прогноз при ФП, было показано, что высокий уровень NT-proBNP коррелировал с повышенным риском инсульта [Hijazi Z. et al., 2012; Hijazi Z. et al., 2013].

В 2015 году опубликовано исследование, проведенное V. Llobart и соавторами, где показана прямая корреляционная зависимость между высоким уровнем NT-proBNP и риском развития КЭИ [Llobart V. et al., 2015]. Среди ряда биомаркеров NT-proBNP рассматривается для возможности использования в клинической практике у пациентов с ФП в качестве предиктора риска развития инсульта [Hijazi Z. et al., 2016]. Более того, в ряде исследований обращается внимание на то, что NT-proBNP может быть введен в шкалу CHA₂DS₂–VASc [Lip G.Y.H. et al., 2010; Hijazi Z. et al., 2016].

Следует отметить, что в ряде исследований представлена тревожная информация о росте числа пациентов, у которых ФП диагностирована уже после перенесенного ОНМК [Rizos T. et al., 2012; Grond M. et al., 2014; Gladstone D.J. et al., 2014; Sanna T. et al., 2014; Sposato L.A. et al., 2015]. Обнаружение такой аритмии имеет важное значение, поскольку пероральная антикоагулянтная терапия превосходит антитромбоцитарные препараты в снижении риска развития инсульта [Fuster V. et al., 2011; Ageno W. et al., 2012].

ФП, впервые диагностированная в остром периоде инсульта, имеет очень плохую прогностическую значимость, ассоциированную с высокой смертностью и инвалидизацией [Suto Y. et al., 2011]. Однако есть данные, исследования J. Staszewski и соавт., указывающие на то, что более неблагоприятна постоянная форма ФП для прогноза выживаемости и тяжести течения КЭИ [Staszewski J. et al., 2009]. В результате многофакторного анализа, проведенного с поправкой на факторы (СД, ХСН, отсутствие лечения антикоагулянтами до возникновения инсульта), авторы делают заключение о неблагоприятном клиническом исходе при постоянной форме ФП, как в краткосрочном (OR 5,4; $p < 0,01$) периоде, так и в долгосрочной (OR 2,6; $p = 0,01$) перспективе.

В исследовании I. Deguchi и соавт., опубликованном в 2014 году, рассматривались пациенты в остром периоде инсульта с персистирующей

($n = 447$) и пароксизмальной ($n = 172$) формами ФП [Deguchi I. et al., 2014]. Авторы отмечают, что персистирующая форма ФП являлась прогностически более значимой, влияющей на тяжесть неврологического дефицита и возможные летальные исходы, так как пациенты в этой группе были достоверно старше ($p < 0,001$), имели более высокую распространенность АГ ($p = 0,007$), СД ($p = 0,039$), сердечной недостаточности ($p = 0,004$), чем лица с пароксизмальной формой ФП. Однако следует отметить, что данное исследование имело ряд ограничений и не отвечало на вопрос о прогностической значимости формы ФП в аспекте влияния на возможность развития смертельных событий после перенесенного КЭИ.

Основные данные о распространенности ФП получены на основании исследований, в которых принимали участие пациенты с документально подтвержденной формой аритмии. Наряду с приведенным фактом, известно, что во многих случаях ФП начинается в виде отдельных пароксизмов, и может носить бессимптомный характер у значительного числа больных, что дает возможность предполагать о существенно более высокой распространённости ФП, чем данные современных эпидемиологических исследований [Riyaz A. et al., 2013].

Практически не рассматривался вопрос наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов пароксизмальной ФП, перенесших инсульт. В одном из исследований с включением 87 больных с ФП, перенесших инсульт, было показано, что пациенты с впервые диагностированной формой ФП имеют меньше кардиологических заболеваний по сравнению с больными, у которых ФП диагностирована до инсульта [González Toledo M.E. et al., 2013]. Авторами сделан вывод о возможной роли нейрогуморальных механизмов формирования впервые диагностированной ФП. Это вызывает интерес и необходимость обсуждения ключевых патогенетических детерминант возникновения пароксизма ФП, ассоциированного с инсультом, включая вегетативную дисрегуляцию [Tan A.Y. et al., 2008]. Активация вегетативной нервной системы с формированием дисбаланса ее симпатического и парасимпатического отделов оказывает сильное влияние на возникновение и поддержание ФП у пациентов с инсультом, начиная с острого периода ОНМК [Xiong L. et al., 2012].

Существует значительная неопределенность относительно того, отражает ли ФП, возникшая в остром периоде инсульта, степень повреждения заболевания сердца, а, следовательно, повышенный риск развития повторного КЭИ, или же это происходит только на короткое время, независимо от основного заболевания сердца, а есть результат нейрогенных механизмов повреждения мозга.

Клинические особенности, которые предсказывают появление ФП у взрослых, хорошо известны, включая возраст, пороки сердца, болезнь коронарных артерий, предшествующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку, диабет и анамнез гипертонии или застойной сердечной недостаточности. У пациентов с инсультом вне зависимости от его характера может возникнуть ФП, как правило, ассоциированная с тяжестью повреждения структур головного мозга, включая стволовые.

Есть данные о значительном вкладе гормонозаместительной терапии, как фактора риска инициации ФП у женщин в период менопаузы, тогда как принадлежность к женскому полу не является фактором риска [Wong J.A. et al., 2017]. В исследовании, проведенном J.A. Wong и соавт. (2017) в период с 1992 по 1995 год, было включено 30034 женщины, изначально не имевших сердечно-сосудистых событий и ФП, у 1350 из которых в течение последующих 20 лет возникла ФП. Авторы делают вывод о высоких рисках гормонозаместительной терапии у женщин в постменопаузальном периоде в отношении возможности развития ФП. Это показывает, что требуется проведение серьезных эпидемиологических исследований в различных популяциях больных с включением множества пациентов для выявления всевозможных факторов риска развития ФП, в том числе с неблагоприятным клиническим исходом.

Наши знания в отношении прогностической значимости риска развития неблагоприятного клинического исхода в зависимости от формы ФП у пациентов, перенесших КЭИ, весьма ограничены. Изучение клинических исходов в зависимости от форм ФП у пациентов, перенесших КЭИ, очень важно [Seet R.C. et al., 2011]. Именно выявление возможных прогностически значимых особенностей поможет сформировать грамотные профилактические программы и предупредить развитие неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

1.4. Прогностическая значимость факторов риска у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Для реальной клинической практики очень важно иметь информацию о значимых факторах риска для оценки состояния здоровья населения и улучшения методов прогнозирования его изменений [Шальнова С.А. и соавт., 2018]. Особенно данное направление актуально в свете наиболее значимых заболеваний, определяющих высокий риск смерти в популяции, в частности, таких как фибрилляция предсердий и инсульт.

Одной из основных причин высокой смертности населения в России является высокая распространенность факторов риска развития неинфекционных заболеваний, структура которых известна, но, тем не менее, этот вопрос представляет собой несомненный интерес для научных исследований [Бойцов С.А. и соавт., 2017].

Ведущие позиции, которые занимает ФП среди факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных клинических исходов, не вызывают сомнений [Emdin С.А., 2016]. Именно поэтому представляется важным изучение отдельных факторов риска и их совокупности не только первичной профилактики, но и у пациентов с ФП, уже перенесших КЭИ.

Ряд исследований демонстрирует результаты, указывающие на то, что пациенты с ФП, перенесшие инсульт, это люди преимущественно пожилого возраста, женского пола и со значительным числом сопутствующих заболеваний [Lip G.Y. et al., 2010; Dagues N. et al., 2007; Guo Y. et al., 2015].

Известно, что ФП и возникший инсульт имеют базовые, объединяющие в себе их факторы риска, в том числе приводящих к развитию инсульта [Hughes M. et al., 2008; Benjamin E.J. et al., 2017]. Следует отметить, что имеющиеся в специальной литературе данные по прогностической значимости факторов риска у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, разрозненны и очень противоречивы.

В первую очередь следует отметить, что такие исследования выполнены в разных популяциях, и на результаты оказывают влияние как гендерно-демографические факторы, так и выборки больных, включённых в наблюдение. Тем не

менее, очевидно, что КЭИ имеет более выраженную степень неврологического дефицита, характеризуется высокой летальностью в остром периоде, а также высокими показателями смертности в постинсультном периоде [Toyoda K. et al., 2016].

По результатам проведенных ранее исследований известны основные факторы риска развития ОНМК: АГ, СД, курение, дислипидемия, ожирение [Mahmood S.S. et al., 2014; Bos M.J. et al., 2014]. В ряде работ рассматривается значимое влияние на риски развития инсульта таких факторов, как метаболический синдром, повышенный уровень С-реактивного белка, толщина интима-медиа сосудистой стенки, артериальная жесткость и пол [Katsiki N. et al., 2011; Danaei G. et al., 2011; Mallmann A.B. et al., 2012; Abboud H. et al., 2013; Bos M.J. et al., 2014; Peters S.A. 2014; Tuttolomondo A. et al., 2014]. Несомненно, что сочетание ряда факторов, таких как: АГ, ожирение, дислипидемия, гипергликемия представляет собой патофизиологическую основу для развития системного атеросклероза, инсульта, в том числе, повторного, включая пациентов, имеющих ФП [Олесин А.И. и соавт., 2014; Li W. et al., 2009; Kono Y. et al., 2011; Mi D. et al., 2012; Lucke-Wold B.P. et al., 2012; Toni D. et al., 2013].

Есть данные, отмечающие некоторые расовые различия в распространенности ФП. В ряде исследований отмечено, что эти различия наиболее заметны в европеоидной популяции, где частота возникновения ФП выше, чем среди афроамериканцев [Alonso A. et al., 2009; Marcus G.M. et al., 2010]. Подобные данные были продемонстрированы и в других работах. Так Т.А. Dewland и соавт. (2013) также отмечали наличие расовых различий в заболеваемости ФП с указанием более низких показателей у кавказского, азиатского населения, афро- и латиноамериканцев [Dewland T.A. et al., 2013]. Значимость гендерного фактора неоднозначна, есть противоречивые факты, приводимые в научной литературе [Emdin C.A. et al., 2016].

ФП является наиболее частой аритмией у людей пожилого и старческого возраста (как мужчин, так и женщин) [Chugh S.S. et al., 2014]. Однако в ряде исследований представлены гендерные различия в эпидемиологии и клинических исходах ФП в целом в популяции [Gillis A.M., 2017]. Данные по гендерным различиям в отношении прогноза выживаемости у пациентов с ФП, перенесших

КЭИ, отсутствуют. Были предложены к обсуждению механизмы, включая патологические изменения уровней половых гормонов, влияющие на различия в электрофизиологических параметрах сердца с развитием ФП с обсуждением роли эстрогенозаместительной терапии [Ko D. et al., 2016; 2017]. Известны исследования, показывающие особенности системных воспалительных и прокоагулянтных маркеров с увеличением тромбогенных частиц и повышением агрегации тромбоцитов у женщин, особенно в постменопаузальном периоде [Cove C.L. et al., 2014].

Однако в целом ряде исследований показано, что женский пол является худшим прогностическим фактором по сравнению с мужским в отношении прогноза выживаемости после инсульта [Reeves M.J. et al., 2008; Conen D. et al., 2011; Olesen J.V. et al., 2011; Bushnell C. et al., 2014]. Есть данные по взаимосвязи возраста и пола на тяжесть течения инсульта и последующий период восстановления, указывающие на то, что в старческом возрасте, в основном женщины более ассоциированы с инсультом при ФП [Bentsen L. et al., 2014]. В исследованиях отмечена ассоциация женского пола с риском развития тромбоэмболических событий [Ko D., et al., 2016]. Так, в шведском регистре, включавшем в себя 100802 пациента с ФП, в проведенном многофакторном анализе, показано, что женский пол в сравнении с мужским на 18 % (ОР: 1,18; 95 % ДИ: 1,12-1,24) больше связан с риском развития инсульта [Friberg L. et al., 2012]. Наряду с вышеизложенным, есть данные исследований, не отражающие половые различия в рисках развития тромбоэмболических событий и инсульта при ФП [Schnabel Renate P.L. et al., 2017].

На основании полученной информации, возможно, говорить о том, что значимость фактора пола рассматривается исследователями в плане прогностического фактора неоднозначно. Это связано с тем, что результаты рандомизированных клинических исследований, так необходимых для получения высококачественных научных доказательств, не всегда соответствуют условиям реальной клинической практики в разных популяциях и по разным странам [Potpara T.S. et al., 2017].

Тем не менее, исследования, направленные на изучение гендерных особенностей, очень важны. В популяции пациентов с ФП, перенесших КЭИ, они

малоинформативны и представлены в специальной литературе незначительно. Понимание механизмов, лежащих в основе половых различий среди пациентов с ФП, перенесших КЭИ, сформирует возможность совершенствования первичных профилактических стратегий с улучшением исхода этого заболевания. Однако следуя рекомендациям по профилактике тромбоэмболических осложнений, врачи должны в равной степени ориентироваться как на мужчин, так и на женщин, выбирая антикоагулянтную стратегию [Kirchhof P. et al., 2016].

В последнее десятилетие появляется все больше данных о генетических маркерах, позволяющих прогнозировать развитие тромбоэмболических событий у пациентов с ФП. Так, отечественными авторами приведены данные о том, что обнаружена статистически значимая связь между носительством полиморфных аллелей – 455А гена фибриногена В и 807Т гена ITGA2 и риском возникновением тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [Агибова Н.Е. и соавт., 2017].

Обобщая результаты проведенного нами анализа, взятые из специальной литературы, мы отметили, что накоплен значительный материал, свидетельствующий о множестве факторов, влияющих на прогноз и клинические исходы у пациентов с ФП. Однако данных по этому вопросу для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, недостаточно.

Считаем, что при изучении прогностических факторов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, особо следует обратить внимание на наиболее взаимосвязанных с ФП нозологиях, таких как ХСН и ХБП. В опубликованном исследовании GARFIELD-AF именно ХСН и ХБП определены, как заболевания, наиболее значимо связанные с исходами в популяции больных с ФП, включая развитие инсульта [Bassand J.P. et al., 2018].

1.5. Влияние хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек на выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Целый ряд мета-анализов продемонстрировал худшие прогнозы у пациентов с ФП при наличии ХСН, сопровождающиеся однозначно высоким

риском развития инсульта и смертности от всех причин [Mamas M.A. et al., 2009; Haywood L.J. et al., 2009; Jabre P. et al., 2011]. У ФП, инсульта и ХСН есть важный общий немодифицируемый фактор риска – это возраст.

Частота перечисленных ассоциированных заболеваний с возрастом значительно возрастает [Lip G.Y. et al., 2012; Ball J. et al., 2013; Wilke T. et al., 2013; Go A.S. et al., 2014]. Одно из последних исследований, проведенных в японской популяции, показал необходимость возраст-стратифицированного анализа для оценки риска развития инсульта и сердечной недостаточности при ФП, так как современные данные по разным возрастным группам весьма противоречивы [Ohsawa M. et al., 2017].

В обзоре, представленном Ю.Ф. Осмоловской и соавт., отмечено, что популяцию больных с ХСН в сочетании с ФП отличает низкое качество жизни и крайне неблагоприятный прогноз, связанный в первую очередь именно с рисками тромбоэмболий [Осмоловская Ю.Ф. и соавт., 2016]. Однако относительные и абсолютные риски смерти у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, во взаимосвязи с ХСН изучены неполно, представленные в литературе данные весьма ограничены.

Имеются данные о прогностической значимости NT-proBNP в связи с его повышением в остром периоде КЭИ [Llombart V. et al., 2015]. В исследовании, проведенном К. Shibazaki и соавт., показано, что натрийуретический пептид является новым маркером прогноза тяжести у пациентов с ФП в остром периоде инсульта [Shibazaki K. et al., 2012]. В работе Н. Shioto (2017) показано что возраст, ХСН, и NT-proBNP являются важными предикторами возможности развития пароксизма ФП в остром периоде инсульта [Shioto H. et al., 2017]. Представленная работа представляет интерес, так как в нее была включена выборка больных с инсультом, ранее не имевших ФП, у которых аритмия возникла уже в период госпитализации, и авторы указывают, что ХСН потенциально опасна для риска развития пароксизма ФП в группе лиц, имевших синусовый ритм. Более того, уровень NT-proBNP позволяет прогнозировать вероятность развития пароксизма ФП в остром периоде инсульта.

В течение последнего десятилетия активно обсуждается вопрос комплексного реципрокного взаимодействия ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и

ФП, с точки зрения как патогенеза, так и лечения [Татарский Б.А. и соавт., 2017]. Представляет несомненный интерес вопрос подбора антиаритмических препаратов, а также тактика ведения больных с ФП и ХСН методом катетерной аблации, проведение и деструкция АВ-узла в сочетании с имплантацией электрокардиостимулятора в аспекте предупреждения тромбоэмболических осложнений [Бунин Ю.А. и соавт., 2017]. На наш взгляд данные литературы демонстрируют интерес к изучению вопроса значимости ХСН у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Представляется важным изучение данной проблемы в аспекте выявления ассоциаций маркеров ХСН, и возможности их применения в клинической практике для расчета риска развития неблагоприятных клинических исходов.

Другим, не менее значимым фактором, осложняющим прогноз выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, является ХБП.

Из данных специальной литературы известно, что ХБП высоко статистически значимо коррелирует как с рисками возникновения ФП, так и последующих тромбоэмболических осложнений [Фомин В.В. и соавт., 2010; Козиолова Н.А. и соавт., 2017; Go A.S. et al., 2009; Nelson S.E. et al., 2012]. Оба заболевания – и ФП и ХБП связаны с неблагоприятными клиническими исходами [Миронова С.В. и соавт., 2018; Heeriga V. et al., 2006; Weiner D.E. et al., 2006]. Известно, что у пациентов с ХБП, есть склонность к развитию ФП, тромбоэмболии, а также кровотечений [Alonso A. et al., 2011; Tiwari S. et al., 2015]. В мета-анализе трех когорт больных (n = 16,769) показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение альбумина мочи были значимо связаны с большим риском развития ФП, и подчеркнута необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов взаимосвязи ХБП с ФП [Bansal N. et al., 2017].

Имеются убедительные данные, подтвержденные в исследованиях и показывающие повышенный риск смертности при ФП у пациентов с ХБП, который, в первую очередь, связан с ИБС, ХСН и цереброваскулярными заболеваниями [Banerjee A. et al., 2014; Bansal N. et al., 2014; Airy M. et al., 2018].

Для нас эти сведения были очень важны и интересны, так как прямых исследований с изучением риска смертности у пациентов с ФП и ХБП, перенесших КЭИ, практически нет.

На сегодняшний день есть четкое понимание того, что ФП является частым сердечно-сосудистым осложнением у пациентов с ХБП, с заболеваемостью в два-три раза выше, чем в общей популяции [Go A.S. et al., 2009; Lee M. et al., 2010; Bonde A.N et al., 2016]. В исследовании L. Fauchier и соавт. при изучении ФП в общей популяции были проанализированы различные причины смерти [Fauchier L. et al., 2016]. Авторы сообщили, что по данным анализа 8962 пациентов с ФП в течение $929 \pm 10,82$ дней было зарегистрировано 1253 смертельных исхода (ежегодный показатель составил 5,5 %). Самыми сильными предикторами общей смертности были следующие: постоянная форма ФП, СН, предыдущее кровотечение и заболевание почек.

В опубликованном в 2018 году шведском регистре показано, что развитие ФП связано с двукратным риском возникновения инсульта у лиц с ХБП, который оставался высоким после корректировки на конкурирующие факторы риска смерти [Carrero J.J. et al., 2018]. В этой связи очень значимым является вопрос о рисках ХБП в отношении выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Важным является понимание вклада ХБП в инициацию ФП при развитии инсульта.

Анализ изученных нами данных исследования и специальной литературы, проверенных на когорте больных ($n = 1118$) с АГ без аритмогенного анамнеза, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, показал, что ХБП является независимым фактором риска возникновения новых эпизодов ФП [Horio T. et al., 2010]. Период наблюдения в этом исследовании составил 4,5 года, и по результатам многомерного анализа ХБП не только инициирует новые случаи ФП, но является прогностически более неблагоприятным фактором риска, чем гипертрофия левого желудочка и дилатация левого предсердия. Это очень интересно, так как закономерно возникает вопрос о повышении тромбообразования в условиях ХБП вне зависимости от структурно-морфофункциональных характеристик сердца.

На наш взгляд, имеется целый ряд вопросов по поводу не только влияния ХБП на риск развития ФП в популяции, но и на риск выживаемости у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. По данным специальной литературы, такие исследования

ограничены и немногочисленны. Представляет интерес проспективное исследование в китайской популяции больных с ФП, перенесших инсульт, где показано, что снижение СКФ в 2 раза повышала риск смерти даже после корректировки на возраст, пол и тяжесть инсульта по шкале NIHSS при поступлении [Wang D. et al., 2014]. В выводах авторы подчеркивают необходимость более детальных исследований влияния снижения СКФ на прогноз у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

В другом исследовании, проведенном японскими учёными с включением 451 пациента (средний возраст – $71,1 \pm 12,0$ лет) с различными формами инсульта, было показано, что снижение СКФ ассоциировано со значительной высокой распространённостью ФП и высокой частотой кардиогенной церебральной эмболии [Chinda J. et al., 2012]. Эти исследователи предложили, что ХБП может играть определенную роль в возникновении тромбоэмболии при ФП.

1.6. Профилактические стратегии, направленные на снижение риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

С точки зрения формирования профилактических стратегий для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и имеющих высокий риск неблагоприятных клинических событий, очень важно понимать значимость как отдельных факторов, так и их совокупности. Исследования, в которых бы наблюдались в динамике когорты пациентов с ФП, перенесших КЭИ, с оценкой риска развития неблагоприятных клинических исходов, включая летальные, ограничены. Получение результатов исследования по данной популяции пациентов является актуальной задачей, так как они позволят определить, какие параметры наиболее важны, с точки зрения предикторов, их информативности, а также помогут сформировать профилактические стратегии.

Отечественные ученые подчеркивают необходимость разработки популяционных моделей прогнозирования риска развития ССЗ в Российской Федерации, которые были бы приемлемы для оценки эффективности тех или иных вмешательств на популяционном уровне [Концевая А.В. и соавт., 2016].

Повышение выживаемости пациентов с ФП, безусловно, связано с точной оценкой риска возникновения КЭИ и последующими профилактическими мероприятиями. В этом направлении уже более 15 лет ведутся активные исследования. Предложенная шкала CHADS₂, а затем шкала CHA₂DS₂ – VASc, являются самыми известными инструментами прогнозирования риска развития инсульта для пациентов с неклапанной ФП [Gage B.F. et al., 2001; Gage B.F. et al., 2004; Lip G.Y. et al., 2010, Karthikeyan G. et al., 2010].

Представленные данные J.B. Olesen и соавт (2011) продемонстрировали результаты когортного исследования, проведенного в Дании, и подтвердили высокую прогностическую значимость шкалы CHA₂DS₂-VASc [Olesen J.B. et al., 2011; Olesen J.B. et al., 2012]. В японском исследовании К. Tanaka и соавт. (2015) показатели статистически значимую корреляцию между высокими прогностическими рисками инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc со степенью тяжести инсульта в остром периоде, и неблагоприятным прогнозом [Tanaka K. et al., 2015].

Известно, что ФП вносит самостоятельный вклад в риск развития инсульта, но этот риск, также, зависит от целого ряда сопутствующих факторов и их комбинаций [Остроумова О.Д. и соавт., 2018; Hughes M. et al., 2008]. И эти факторы нуждаются в детальной стратификации с точки зрения возможностей проведения профилактических мероприятий у пациентов ФП, перенесших КЭИ.

Проблема в том, что известные шкалы не подходят для прогнозирования риска наступления смерти и неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Необходим поиск новых высокоинформативных клинических инструментов, отражающих современные тенденции профилактики заболевания. Разработка прогностической модели риска развития неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших инсульт, очень актуальна, так как это, несомненно, будет способствовать улучшению методов профилактики [Клочихина О.А. и соавт., 2018]

Своевременная стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП заключается в раннем назначении пероральной антикоагулянтной терапии, снижающей популяционные риски развития инсульта [Сторожаков Г.И.

и соавт., 2014; Фонякин А.В., 2014; Ревитшвили А.Ш. и соавт., 2017; Fuster V. et al., 2011; Ageno W. et al., 2012; Coutts S.B. et al., 2015; Kirchhof P. et al., 2016].

В одном из последних отечественных регистров ПРОФИЛЬ показано достоверное увеличение частоты назначения терапии оральными антикоагулянтами пациентам высокого риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂ – VASc ($p < 0,05$) в сравнении между периодом 2014 и 2012 годов [Марцевич С.Ю. и соавт., 2015]. Эти данные являются обнадеживающими и формируют представления о позитивных изменениях в отношении роста числа пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты в российской популяции. Отечественными учеными подчеркивается значимость повышения приверженности и ее объективной оценки у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Небиеридзе Д.В. и соавт., 2017.].

К сожалению, приверженность пациентов с ФП к приему антикоагулянтных препаратов недостаточная [Малютина С.К. и соавт., 2018]. Это относится также и к больным с ФП, перенесших КЭИ, когда в силу целого ряда признаков приверженность к антитромботической терапии крайне низкая [Kakkar A.K. et al., 2012; Verti D. et al., 2015]. Данные, представленные W. Amara и соавт. демонстрируют то, что среди 1147 больных с ФП в восьми странах Европы, имевших по шкале CHA₂DS₂ – VASc более 1 балла, более 50 % имеют низкую приверженность к антикоагулянтной терапии [Amara W. et al., 2016]. Проведенные в РФ исследования, а также наблюдения показывают необходимость повышения приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии для профилактики повторного КЭИ [Парфенов В.А. и соавт., 2014].

Вопрос повышения уровня информированности больных с ФП на сегодняшний день достаточно широко обсуждается. Изучаются уже полученные данные, которые показывают недостаточный уровень знаний больных в аспекте возможностей снижения риска развития повторного КЭИ при ФП, а также рассматриваются различные аспекты создания структурированных информационных программ обучения для данной популяции больных [Heidbuchel H. et al., 2013; January C.T. et al., 2014; Lane D.A. et al., 2015; Potpara T.S. et al., 2015;].

Наиболее актуальным представляется рассмотрение вопроса вторичной профилактики инсульта у пациентов ФП, руководствуясь принципами целесообразности назначения антикоагулянтной терапии [January C.T. et al., 2014]. Этот вопрос лежит не столько в плоскости «назначать» или «не назначать» антикоагулянты, а в методах повышения приверженности больных ФП, перенесших КЭИ, к приему антикоагулянтов.

Как уже отмечено, приверженность среди пациентов с ФП, перенесших КЭИ к антикоагулянтной терапии низкая [Suto Y. et al., 2011; Ogilvie I.M. et al., 2011]. Этому есть ряд объяснений, включая наличие у большинства больных ту или иную степень когнитивного дефицита сформированного или до ОНМК, или явившегося его следствием. И это обстоятельство становится отягощающим фактором в активном проведении всех лечебно-реабилитационных мероприятий для вторичной профилактики возникновения повторного инсульта. Особенно это касается пациентов пожилого возраста, которые недостаточно принимают антикоагулянты [Gladstone D.J. et al., 2009]

Остается открытым и важным вопрос прогноза развития инсульта на фоне возникшего пароксизма ФП у пациентов, ранее не имевших или с недиагностированной ФП. Так, в исследовании EMBRACE показано, что около 40 % больных с криптогенными инсультами имеют асимптомную ФП [Gladstone D. et al., 2015].

На наш взгляд, сфокусировав внимание на этих аспектах, есть возможность значительно повлиять как на улучшение вторичной, так и первичной профилактики ОНМК – возможно, как это уже обсуждалось ранее, с внедрением программ раннего скрининга [Бокерия Л.А. и соавт., 2017; Harris K. et al., 2012].

Существующие прогностические шкалы и модели не всегда обеспечивают высокое качество прогнозирования неблагоприятного течения ФП у пациентов после перенесенного КЭИ. В связи с этим продолжается поиск новых диагностических и прогностических биомаркеров, применяемых для стратификации риска.

Наблюдение за выборкой пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в течение продолжительного периода позволит мониторировать изменения общего

состояния соматического статуса больного и выявлять прогностически значимые взаимосвязанные факторы, приводящие к тромбоэмболическим осложнениям с последующей разработкой мероприятий, влияющих на структуру этих факторов.

В целом же стратификация риска у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ, должна объединять в кластер факторы, объясняя сложный патофизиологический каскад событий с одной стороны, а с другой стороны, – быть обоснованной, с точки зрения возможности предотвращения неблагоприятных клинических исходов.

1.7. Скрининговые программы и раннее выявление фибрилляции предсердий как основные профилактические стратегии снижения смертности от кардиоэмболического инсульта

Усилия национальных программ здравоохранения сосредоточены на всестороннем оказании помощи пациентам с потенциально высокими рисками развития ФП с целью первичной профилактики ОНМК и лицам с ФП, перенесших КЭИ, для проведения вторичной профилактики возникновения повторного тромбоэмболического события и смерти.

В январе 2016 года был опубликован и размещен на официальном сайте журнала «Heart» в открытом доступе обзор Jawad-UI-Qamar и соавторов, посвященный анализу более 60 оригинальных научных публикаций в данном издании по ФП за 2014-2015 гг. [Jawad-U.-Qamar M. et al., 2016]. Проведя столь серьезную работу и проанализировав новые разработки и новые подходы к лечению пациентов с ФП, авторы делают вывод о необходимости разработки и совершенствования скрининговых программ.

В целом же идея проведения такого скрининга не нова, она была высказана еще рядом авторов 20 лет назад [Baxter J. et al., 1998; Sudlow M. et al., 1998; Wheeldon N.M. et al., 1998]. Однако сегодня представляется актуальным вопрос адаптации скрининговых программ и профилактических стратегий, исходя из национальных особенностей и превалирования тех или иных социально-демографических тенденций в разрезе каждой страны.

Первостепенное значение представляют исследования, направленные на изучение значимости факторов риска у пациентов с ФП, перенесших инсульт, что дает возможность при анализе взаимосвязей, формировать программы вторичной профилактики и скрининговые мероприятия, направленные на выявление потенциально опасных групп населения при риске развития тромбэмболических осложнений. Об этом сообщили авторы одного из крупнейшего мирового исследования, проведенного в Китае, с включением в него 480687 человек [Wang W. et al. 2017].

Безусловно, скрининг должен иметь определенную направленность с точки зрения его использования как методологии диагностики в адресных группах населения. В частности, наиболее актуально внедрение скрининговых программ для людей в возрасте старше 65 лет [Lowres N. et al., 2013].

Внедрение новых технологий с применением адаптивных программ по средствам мобильной связи позволяет расширять диапазон пациентов, быстро и эффективно включать их в скрининговые программы [Lowres N. et al., 2014]. Имеются также данные о том, что в популяции более пожилой, в частности у лиц в возрасте от 75-76 лет в 3 % случаях только специальные скрининговые программы позволили выявить ФП [Svennberg E. et al., 2015].

Одним из актуальнейших моментов предотвращения развития инсультов является внедрение скрининговых программ, направленных на выявление ранее не диагностированной ФП [Proietti M. et al., 2016]. Скрининг ФП у таких больных рассматривается как способ уменьшить тяжесть течения инсульта для выявления лиц, которым возможно своевременное назначение антикоагулянтной терапии. Более того, очень актуальным является вопрос рассмотрения высокорисковых групп пациентов без аритмии, но которым возможно назначение антикоагулянтов для предотвращения развития тромбэмболического события [Harris K. et al., 2012].

Заключение

Новый интерес к теме связан с высоким уровнем заболеваемости инсультом в Российской Федерации, и поиском решений для уменьшения этой глобальной проблемы здравоохранения.

Возможно, что результаты нашего исследования будут способствовать расширению понимания рисков развития неблагоприятного клинического события (смерти) у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от их клинико-диагностических характеристик, и применению эффективных профилактических мероприятий.

Глава 2

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ
И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****2.1. Дизайн исследования**

Работа выполнена на базе Самарского государственного медицинского университета (ректор академик РАН, профессор Г.П. Котельников), включая Клиники Самарского государственного медицинского университета (главный врач, д.м.н., профессор А.Г. Сонис), Институт экспериментальной медицины и биотехнологий (директор д.м.н., профессор Л.Т. Волова, ведущий научный сотрудник, д.б.н., доцент, Л.В. Лимарева), кафедру госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии (заведующий кафедрой д.м.н., профессор И.Л. Давыдкин).

Пациентов для исследования отбирали на клинических базах восьми амбулаторно-поликлинических учреждений города Самары. Забор аутопсийного материала проводили на базе патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Самарская городская клиническая больница № 1 им Н.И. Пирогова» (заведующая отделением к.м.н. Т.В. Ларина).

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 ФП, перенесших КЭИ.

Второй этап (II этап) – в соответствии с поставленными задачами разделен на два подэтапа:

IIa – открытое проспективное когортное наблюдение и углубленное клиничко-диагностическое обследование случайной выборки больных ($n = 260$) с впервые диагностированной, пароксизмальной, персистирующей (включая длительно персистирующую) и постоянной формами ФП, перенесших КЭИ;

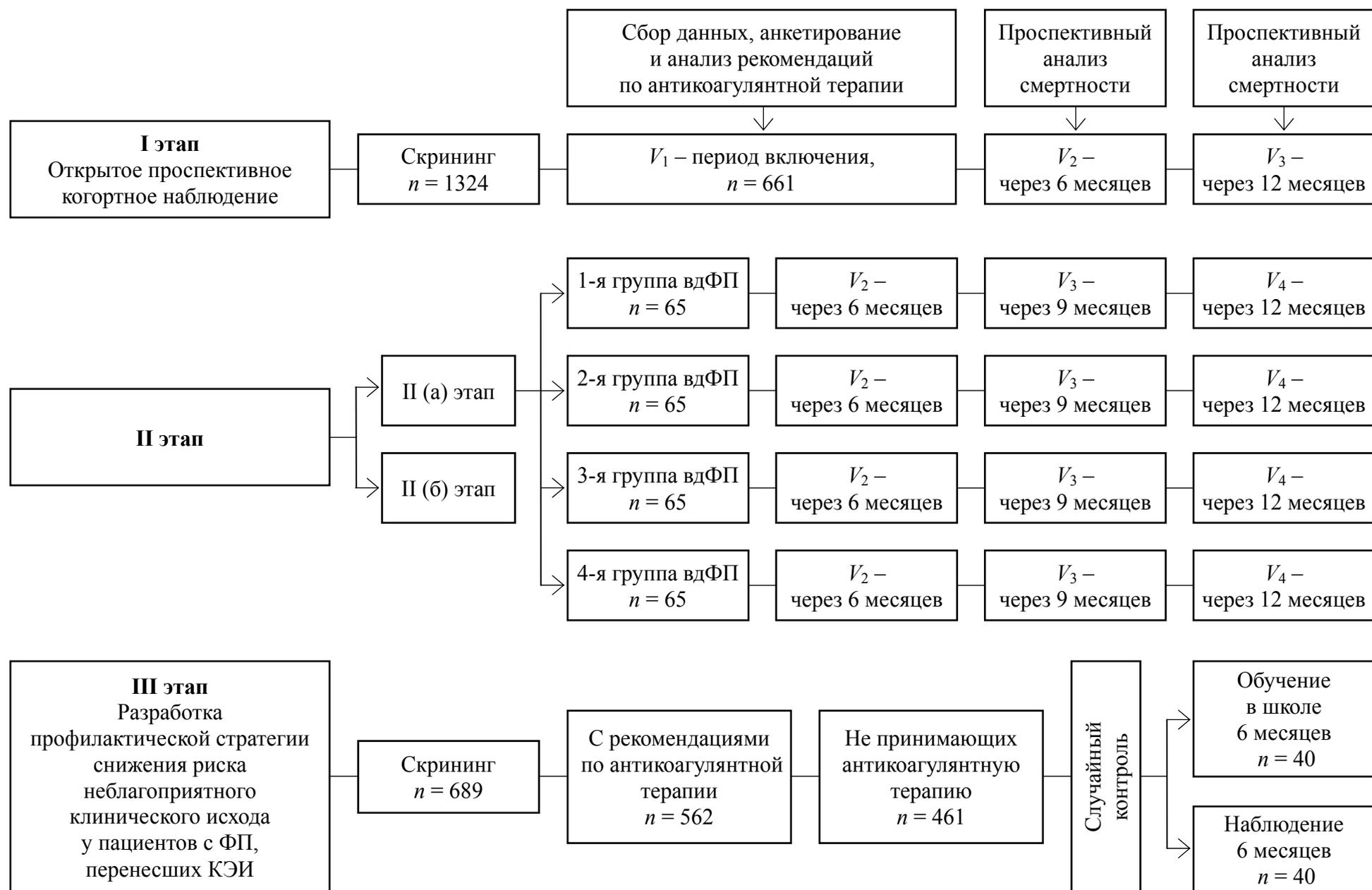


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

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 ФП, перенесших КЭИ.

Первичный анализ медицинской документации проводился автором лично с заполнением на каждого пациента электронной индивидуальной регистрационной карты (эИРК).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

2.1.1. Первый этап – открытое проспективное когортное наблюдение для оценки распространенности факторов риска и их значимости у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

В период с 01 января 2014 года по 30 декабря 2015 года обследовано 1324 пациентов с ФП, перенесших КЭИ, выписанных из первичного или регионарного сосудистых центров и находящихся на диспансерном наблюдении в амбулаторно-поликлинических учреждениях города Самары.

Дизайн I этапа исследования состояния пациента представлен на рисунке 2.

Критерии включения в исследование были следующими:

- 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 ≥ 60 лет;
- 4) объективная оценка тяжести течения инсульта больного по международной шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≤ 10 баллов;

5) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.



Рисунок 2. Дизайн I этапа исследования

Критериями по невключению пациента в исследование были приняты следующие факторы:

- 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 двенадцати месяцев. За указанный период проведено три визита (V) для каждого больного: период V_1 – начало исследования; V_2 – через 180 (± 5) дней от начала инсульта и V_3 – через 360 (± 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.

2.1.2. Второй этап – углубленное клинико-диагностическое обследование пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт и изучение специфических морфологических особенностей ушка левого предсердия и почек умерших больных с различными формами фибрилляции предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта

Этап II(а) представляет собой углубленное клинико-диагностическое обследование случайной выборки больных с ФП, перенесших КЭИ.

Данный этап проведен в период с 01 января 2015 года по 31 декабря 2016 года с использованием систематической многоступенчатой выборки пациентов города Самары методом генератора случайных чисел, включавший в себя автоматизированный случайный выбор ЛПУ. Внутри каждого ЛПУ по принципу случайного выбора отобраны пациенты с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от формы ФП. Затем в каждой группе были выделены пациенты в соответствии с критериями включения/невключения, которые полностью соответствовали аналогичным критериям I этапа исследования.

Дизайн II (а) этапа исследования представлен на рисунке 3.

Всего в исследование 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.



Рисунок 3. Дизайн II(а) этапа исследования

Длительность данного этапа исследования составила 12 месяцев, включая четыре визита для каждого пациента в каждой группе: V_1 – начало исследования; V_2 – через 180 (± 5) дней от начала инсульта, V_3 – через 270 (± 5) дней от начала инсульта и V_4 – через 360 (± 5) дней от начала инсульта.

На V_1, V_2, V_4 проводили клинико-диагностическое обследование больных.

В периодах V_2, V_3, V_4 оценивалась конечная точка данного этапа исследования – общая смертность больных с ФП, перенесших КЭИ.

Этап II(б) – представлен этапом изучения специфических морфологических особенностей ушка левого предсердия и почек умерших больных с различными формами фибрилляции предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

На данном этапе проведено морфологическое исследование аутопсийного материала УЛП и почек, взятого у трупов мужчин ($n = 21$) и женщин ($n = 19$),

умерших с верифицированным диагнозом КЭИ с 01 сентября 2016 года по 30 декабря 2017 года в первичном сосудистом центре ГБУЗ «Самарская клиническая городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова».

За указанный период были последовательно включены все умершие, подлежащие патологоанатомическому исследованию с данной нозологией пациенты. Рассматривались пациенты с единым механизмом танатогенеза, включающий сам механизм смерти, а так же сравнимые временные интервалы наступления летального исхода от времени развития кардиоэмболического инсульта.

По каждому пациенту подробно изучены ретроспективные данные о длительности течения ФП, сопутствующим факторам риска, включая анамнестические о подтвержденном аритмогенном анамнезе: формах ФП и ее длительности. В зависимости от формы ФП были сформировано 4 группы:

1-я группа ($n = 12$) – умершие пациенты, в анамнезе у которых нет указаний на наличие ФП, аритмия подтверждена на ЭКГ пленке и ассоциирована с развитием ОНМК;

2-я группа ($n = 10$) – умершие больные в остром периоде кардиоэмболического инсульта с подтвержденными критериями наличия в анамнезе пароксизмальной формы ФП;

3-я группа ($n = 8$) – умершие в остром периоде кардиоэмболического инсульта с подтвержденными критериями наличия в анамнезе персистирующей (включая длительно персистирующую) формы ФП;

4-я группа ($n = 10$) – умершие пациенты в остром периоде кардиоэмболического инсульта с подтвержденными критериями наличия в анамнезе постоянной формы ФП.

Были проведены гистологическое исследование и поиск потенциальных специфических изменений по данным аутопсий сердца и почек у умерших больных с ФП, перенесших КЭИ.

Общая характеристика умерших пациентов, направленных на патологоанатомическое исследование, представлена в таблице 1.

**Основные анамнестические клинико-демографические данные умерших пациентов,
направленных на патологоанатомическое исследование**

Показатели	Группа (n = 40)
Средний возраст, лет, М (±SD)	66,15 (4,27)
Женщины, n, абс. / %	19 / 47,5
ИМТ, кг/м ² , М (±SD)	29,5 (3,1)
Шкала HAS-BLED, балл, М (±SD)	3,5 (0,95)
Шкала NIHSS, балл, М (±SD)	18,3 (2,17)
Шкала Бартел, балл, М (±SD)	25,12 (15,5)
Давность инсульта, дни, М (±SD)	6,22 (3,12)
Анамнез, n, абс. / %	
Форма ФП:	
– впервые диагностированная	12 / 30,0
– пароксизмальная	10 / 25,0
– персистирующая (включая длительно персистирующую)	8 / 20,0
– постоянная	10 / 25,0
Артериальная гипертензия	40 / 100,0
Сахарный диабет, инсулинонезависимый	13 / 32,5
Сахарный диабет, инсулинозависимый	1 / 2,5
ХБП	19 / 47,5
ИБС	33 / 82,5
ХСН	31 / 77,5

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М±SD. ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела.

**2.1.3. Третий этап – 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, в период с 01 января 2015 года

по 31 декабря 2016 года и выписанных на этап первичной медико-санитарной помощи в ЛПУ города Самары.

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 КЭИ ($n = 689$). 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 приёму 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).

Длительность данного этапа составила шесть месяцев, с учетом двух визитов для каждого пациента в каждой группе: V_1 – начало исследования; V_2 – через 180 (± 5) дней.

Результаты исследования включались в ЭИРК для каждого пациента.

Конечная точка – показатель приверженности к антикоагулянтной терапии. Термин «приверженность» (*от англ. adherence*) переводится как соблюдение, следование. По определению экспертов рабочей группы Международного общества по фармакоэкономике и изучению исходов (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) показатель приверженности

лечению (medication possession ratio)» – это показатель приема пациентом назначенных лекарственных препаратов за определенный период времени [Faulkner E., 2012].

Мы оценивали показатель приверженности к антикоагулянтной терапии, как результат приема (или отказа) пациентом назначенного врачом лекарственного препарата (антикоагулянта) в течение всего периода исследования.

1.2. Методы исследования на первом этапе

1.2.1. Сбор анамнеза

Во время первого визита врача 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 фибрилляции предсердий;

б) все данные о наличии у больного ассоциированных диагнозов, сопутствующих хронических заболеваний, по поводу которых пациент состоит на диспансерном наблюдении и подтвержденных в автоматизированной информационной системе (АИС) «Поликлиника», 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), на время выписки пациента, и включает в себя как очаговые неврологические расстройства, так и общемозговые симптомы различной степени выраженности. Данная шкала является высокодостоверным и прогностически значимым инструментом, как для практической, так и для исследовательской работы [Maas M. et al., 2009; Olavarria V. et al., 2011;].

1.2.2. Анкетирование

На первом визите проведено анкетирование. Все пациенты были опрошены по разработанной анкете, состоящей из семи вопросов. Шесть вопросов закрытого типа

с двумя вариантами ответа («да» и «нет») и один вопрос – «открытого» типа (ответ без вариантов). 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. При наличии неврологического дефицита, затрудняющего контакт с пациентом, информацию получали от его родственников или ухаживающих за ним лиц (информаторы).

2.2.3. Определение способности больного к самообслуживанию

Для определения способности пациента к самообслуживанию и уровня повседневной активности на момент включения в исследования определен показатель шкалы Бартел. Шкала Бартел была предложена Dorothea Barthel как инструмент для оценки уровня повседневной активности или жизнедеятельности больного [Mahoney F. et al., 1965]. Шкала представляет собой сумму баллов, отражающих уровень бытовой активности пациента (прием пищи, персональный туалет, одевание, прием ванны, контроль тазовых функций, посещение туалета, вставание с постели, передвижение, подъем по лестнице). Максимальная сумма баллов, соответствующая полной независимости в повседневной жизни, равна 100.

2.2.4. Оценка риска развития потенциально возможного кровотечения и оценка риска тромбоэмболических осложнений

На момент включения в исследование для решения вопроса о потенциальной возможности развития кровотечения мы использовали шкалу HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs/alcohol

comcomitantly), разработанная группой ученых Маастрихского университета под руководством Ron Pisters [Pisters R. et al., 2010; Boriani G. et al., 2010].

Для прогнозирования риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболических событий использована шкала CHA₂DS₂-VASc являющаяся простым инструментом в условиях реальной клинической практики и в клинических исследованиях [Lip G.Y. et al., 2010].

Наиболее велика целесообразность ее использования у пациентов с ФП без тромбоэмболических осложнений. Однако для полной характеристики всем пациентам, включенных в наше исследование, был проведен подсчет баллов по шкале CHA₂DS₂ – VASc.

2.2.5. Анализ смертности

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.

2.3. Методы исследования второго этапа

2.3.1. Когнитивно-психологическое тестирование и оценка уровня жизнедеятельности

В исследовании для оценки уровня тревожности мы использовали «Шкалу 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 – как устойчивой характеристики человека. По результатам теста считали, что ≤ 30 баллов – низкая тревожность; 31-45 баллов – умеренная тревожность; 46 и более – высокая тревожность (Ханин Ю.Л., 1976).

Когнитивные функции оценивали по шкале опросника Mini-Mental State Examination (MMSE), представленного 30-пунктами. Максимальный показатель по шкале опросника MMSE составляет 30 баллов [Folstein M.F. et al., 1975]. Опросник MMSE используется в исследованиях и в реальной клинической практике для выявления (скрининга) возможных когнитивных нарушений, в частности, деменции, а также для оценки патологических изменений, произошедших при развитии болезни, либо под воздействием терапии.

Также для оценки когнитивных функций был использован Монреальский опросник (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [Ziad N. et al., 2005]. Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает около 10-15 минут. Максимальное количество баллов – 30. Монреальский опросник содержит в себе также разделы, позволяющие оценивать следующие возможности больного: отсроченное воспроизведение символов, зрительно-пространственное восприятие, описание/название предметов, внимание, речь, абстрактное мышление.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

Измерение артериального давления

Артериальное давление измерялось с помощью автоматического тонометра (ОМРОН, Япония), прошедшего техническую поверку. На всех визитах проводили измерения офисного АД с определением уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) мм рт.ст. по методу Н.С. Короткова в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (рекомендации ESH/ESC, 2013). Выполнялись следующие условия измерения АД: медицинский работник проводил трехкратное измерение с интервалом 1-2 минуты (рассчитывалось среднее

значение АД) в изолированном помещении, где пациент находился в положении сидя. Измерения проводили в интервале между 8.00 и 9.00 часами до выполнения манипуляции забора крови.

Эхокардиография

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 [Lang R.M. et al., 2005]. Исследования выполняли в одной и той же лаборатории два опытных специалиста.

Исследование микроциркуляции кровотока

Параметры микроциркуляции оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии сосудов кожи (ЛДФ) с функциональными пробами анализатором лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010).

ЛДФ – неинвазивный метод исследования, который позволяет оценивать параметры микроциркуляции с одновременным изучением механизмов функционирования микрососудистого русла кожи, включая функцию эндотелия микрососудов. С помощью данного метода параметры кровотока на уровне микроциркуляторного русла оцениваются в определенном объеме ткани, где амплитуда сигнала формируется в результате отражения лазерного излучения от эритроцитов, количество которых очень вариабельно в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-венулярных анастомозах кожи. Более того, эритроциты имеют разные скорости движения в потоке. Эти характеристики обуславливают необходимость применения алгоритма усредненных величин, позволяющего получать средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область [Крупаткин А. И. и соавт., 2013].

Мы проводили анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала.

Были использованы вейвлет-преобразования, позволяющие оценивать вклад изолированно каждого звена микрососудистого русла, участвующего в модуляции микрокровотока:

- 1) диапазон эндотелиальной активности – частота от 0,007 до 0,017 Гц;
- 2) диапазон нейрогенной активности – частота от 0,023 до 0,046 Гц;
- 3) диапазон миогенной активности – частота от 0,06 до 0,15 Гц;
- 4) диапазон респираторного ритма – частота от 0,21 до 0,6 Гц;
- 5) диапазон кардиального ритма – частота от 0,7 до 1,6 Гц.

С помощью данного метода оценивали основные изучаемые параметры микроциркуляции, а именно:

1. Амплитуду вазомоций (А):

– амплитуду миогенных вазомоций (A_m) – отражает состояние гладкомышечного аппарата прекапилляров и сфинктеров, регулирующих приток крови в систему микроциркуляторного русла;

– амплитуду нейрогенных вазомоций (A_n) – отражает тонус гладкомышечных клеток артериол, регулирующих просвета сосуда посредством симпатической иннервации;

– амплитуду эндотелиальных вазомоций (A_ε) – имеет диагностическое значение для оценки функции эндотелия микрососудов, ее увеличение свидетельствует об улучшении вазомоторной функции эндотелия [Федорович А. А., 2013].

Амплитуду вазомоций измеряли в относительных перфузионных единицах (пф. ед.). Считали, что чем выше амплитуда вазомоций (A_ε , A_n , A_m), тем больше просвет микрососуда и ниже его тонус.

2. Уровень базальной перфузии (М) – величина среднего потока крови за интервал времени регистрации в исследуемом объеме ткани около 1 мм^3 , измеряется в перфузионных единицах (пф. ед); данный показатель отражает динамическую характеристику микрокровотока.

3. Среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови – сигма (σ).

4. Коэффициент вариации (K_v , %), рассчитывается по формуле:

$K_v = \sigma / M \cdot 100$ %; данный показатель определяет напряженность регуляторных систем микроциркуляторного русла. Его увеличение отражает более интенсивное функционирование механизмов эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции и в целом возрастание активности регуляции.

5. Резерв кровотока (РКК) – показатель, регистрируется при проведении окклюзионной пробы, отражает отношение максимального кровотока к его исходному значению. Окклюзионная проба проводится путем пережатия плеча на три минуты манжетой тонометра, допустимое давление при проведении пробы составляет 220-255 мм рт. ст. В период окклюзии происходит накопление вазоактивных веществ с последующим развитием реактивной гиперемии в период декомпрессии.

Полученные параметры анализировались для определения типа микроциркуляции, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Типы микроциркуляции

Тип микроциркуляции	М пф.ед.	РКК	Дополнительные параметры: K_v , $A_э$, A_n
Спастический	Снижен	Повышен	K_v снижен
Застойный	Снижен	Снижен	K_v снижен
Гиперемический	Повышен	Снижен	A_n снижен
Гиперреактивный (увеличен приток в результате повышения скорости кровотока в примыкающих артериях)	Повышен	Повышен	$A_э$ повышен

Примечание. K_v – коэффициент вариации, РКК – резерв кровотока, М – уровень базальной перфузии, $A_э$ – амплитуда эндотелиальных вазомоций, A_n – амплитуда нейрогенных вазомоций.

В каждый протокол исследования были внесены дополнительно следующие параметры:

S_m – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; данный показатель позволяет нивелировать «лишние» факторы (перепад температуры);

I – индекс удельного потребления кислорода в ткани; данный параметр отражает влияние нейрогенной и миогенной регуляции в зоне артерио-венулярных анастомозов.

Для оценки variability микрокровотока оценивался индекс R/S показатель, который отражает степень постоянства влияния регуляторных механизмов, координирующих сосудистый тонус, максимально отражает устойчивость динамики микрокровотока. В норме значение индекса < 1 , в условиях высокой variability и нерегулярности микрокровотока происходит его увеличение.

Исследование оксигенации мембраны эритроцитов

Изучение морфофункциональных параметров мембран эритроцитов, отражающих уровень оксигенации, проводили на базе института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ 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. Микроскоп МИМ-340 имеет два канала для регистрации изображения: навигационный канал и измерительный. 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 интерференнограммы осуществляется в измерительном канале. Для проведения исследований использовали 20-кратный микрообъектив с числовой апертурой 0,65 (MPLFLN Olympus). Увеличение в канале регистрации составило 150х.

Метод подготовки эритроцитов к микроскопированию: проводили забор крови из локтевой вены пациентов в вакуумную пробирку VACUETTE с КЗ ЭДТА, перемешивали. Затем 10 мкл цельной крови помещали в 1 мл фосфатно-солевого буфера (рН7.4), из полученной суспензии клеток отбирали 10 мкл и помещали в камеру Горяева с зеркальным напылением, после чего снимали интерференционный портрет с 40-50 эритроцитов в пробе каждого больного. Изображения обрабатывали в программе MIM Visualiser 1.0.

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.

2.3.3. Лабораторные исследования

Кровь для лабораторных исследований забиралась натощак. Забор венозной крови проводился по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 8.30 и 9.30 часами при помощи системы Vacuet с последующим центрифугированием и отделением сыворотки крови.

Биохимические показатели крови оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (производитель «Hirose Electronic System», Япония), 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).

Показатели системы коагуляционного гемостаза получали на автоматическом коагулометре AUTOCLOT, RAL (Испания), включая определение следующих параметров: протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени в плазме крови (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ).

Уровень фактора Виллебранда (фВ) в сыворотке крови оценивали количественно на автоматическом коагулометре Auto Clot (производитель: RAL,

Испания). Плазменную активность антитромбина III (АТ III) и показатель пламиногена определяли с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза АС-4, (Helena, Великобритания).

Уровень галектина-3 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (по методике ELISA) с использованием коммерческих наборов HumanGalectin-3 PlatinumElisa, eBioscience, (США). Референсенсные значения изучаемого показателя: 0,12-10,45 нг/мл.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови оценивали методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobas e601 (производитель Roche) с референсными значениями < 125 пг/мл у пациентов до 75 лет и < 450 пг/мл – 75 лет и старше.

Функциональное исследование почек

Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), широко используемую 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 м² – рассматривали как наличие субклинического поражения почек.

2.3.4. Морфологический метод исследования

Фрагменты УЛП и почек пациентов, согласно выделенным группам, 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.

2.4. Методы исследования третьего этапа наблюдения

Сбор анамнеза, анкетирование, определение способности к самообслуживанию, оценка риска развития потенциально возможного кровотечения, когнитивно-психологическое тестирование, анализ смертности проводились методологически идентично первому и второму этапам.

2.5. Статистическая обработка

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21 (лицензия № 20130626-3), результаты которого представлены в виде таблиц и графиков. Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии требованиями CONSORT (CONSORT Group., 1996). На этапах исследования все полученные результаты вносили в таблицу MS Excel, в каждой строке которой отражали значения наблюдаемого признака, а в каждом столбце записывали учитываемые переменные [Берк К., 2005]. Все данные были последовательно классифицированы и описаны с учетом времени наблюдения пациентов.

При первичном анализе данных для проверки правильности их ввода, оценки вида одномерных и многомерных распределений и поиска возможных аномальных наблюдений мы использовали методы разведочного анализа с построением гистограмм распределения и парных графиков разброса.

Для количественных данных вначале проверяли гипотезу о соответствии рядов закону нормального распределения с помощью *критерия Шапиро-Уилка* [Боровиков В. П., 2003].

Для сравнения независимых групп применяли *критерий Манна-Уитни-Вилкоксона*, для сравнения показателей в динамике – парный критерий Вилкоксона, а также дисперсионный анализ повторных измерений. Для сравнения четырех независимых групп использовали *процедуру дисперсионного анализа (ANOVA)* с межгрупповыми сравнениями по критерию Тьюки или Даннетту [Ланг Т.А. и соавт., 2010]. Для признаков с отличающимся от нормального закона распределением применяли *ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса*.

В качестве описательных статистик в работе приведены среднее арифметическое (M) и среднеквадратическое отклонения ($\pm SD$). Так же ряд данных приведены в виде медианы и межквартильного размаха [25;75].

Связь количественных переменных оценивали с помощью *коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена*.

Для анализа частот встречаемости качественных признаков в группах (например, сопутствующих и фоновых заболеваний) строили таблицы сопряженности и применяли критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При размерности таблицы сопряженности 2 на 2 использовали поправку Йетса.

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.

Содержательная интерпретация экспоненциальных коэффициентов регрессии в использованных моделях различаются: в регрессии Кокса – это относительный риск (*OR* или *RR* – relative risk), а в логистической регрессии это отношение шансов (ОШ или *OR* – odds ratio).

Для оценки качества прогноза, полученного с помощью уравнения логистической регрессии, был взят ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализ с построением кривой и вычислением ее основных операционных характеристик: площадь под графиком (AUC), чувствительность и специфичность. За критерий оптимального диагностического порога (optimal cut-off value) принимали вероятность исхода, рассчитанного по модели логистической регрессии или значение отдельного признака, при котором сумма чувствительности и специфичности была максимальной.

Для графического представления и анализа выживаемости строили кривые по методу Каплана-Мейера. При сравнении кривых дожития при разном уровне изучаемого фактора применяли лог-ранговый тест.

Для комплексного многомерного анализа клинико-диагностических характеристик групп с учётом их взаимосвязей применяли методы снижения размерности. Для количественных признаков это был факторный анализ, а для качественных признаков – многомерный анализ соответствий (MCA – multidimensional correspondence analyses) [Greenacre M., 1993; 2013].

Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Глава 3

**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.

**3.1. Общая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий,
перенесших кардиоэмболический инсульт,
включенных в исследование на первом этапе**

Данный этап исследования продолжался два года, в течение которых было организовано информирование терапевтов, кардиологов, неврологов ЛПУ г. Самары для активного направления больных ФП, перенесших КЭИ, и выписанных из первичных сосудистых центров. Далее проводилось последовательное включение пациентов в базу данных, и непосредственное наблюдение каждого больного в течение 12 месяцев.

Основные клиничко-демографические данные обследованной нами группы лиц приведены в таблице 3. Особенности обследованной популяции явились следующие демографические признаки: пожилой возраст и преобладание женщин, что в целом характерно для Российской Федерации: в нашей стране отмечается существенное численное преимущество с данным заболеванием женщин в возрасте старше 60 лет.

Полученные показатели о половозрастной характеристике пациентов ФП, перенесших КЭИ, подтверждают то, что данное заболевание зависит от возраста пациентов, а также от принадлежности больного к женскому полу.

Основные клинико-демографические данные пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ

Показатели	Все пациенты <i>n</i> = 661
Средний возраст*, лет М (±SD)	68,34 (6,17)
Женщины, <i>n</i> , абс. / %	421 / 63,7
Шкала HAS-BLED, баллы М (±SD)	2,15 (0,95)
Шкала NIHSS, баллы М (±SD)	7,02 (2,88)
Шкала Бартел, баллы М (±SD)	35,12 (14,22)
Давность инсульта, дни М (± SD)	60,15 (19,48)
Анамнез, <i>n</i>, абс. / %	
Форма ФП:	
– впервые диагностированная	154 / 23,3
– пароксизмальная	153 / 23,1
– персистирующая	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
Медикаментозная терапия (основные классы ЛС), <i>n</i>, абс. / %	
иАПФ	455 / 68,8
Сартаны	167 / 25,3
Диуретики	395 / 59,7
Антагонисты кальция	341 / 51,6
Бета-блокаторы	198 / 29,9
Статины	533 / 80,6
Антиаритмики	102 / 15,4

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, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС – лекарственное средство, КЭИ – кардиоэмболический инсульт.

Можно предположить, что эти не модифицированные факторы, также будут высоко значимыми для развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ФП после перенесенного КЭИ, что требовало своего подтверждения в нашем проспективном наблюдении.

Следует отметить, что среди обследованной группы все пациенты имели сопутствующие заболевания в анамнезе, а именно АГ, ИБС, ХБП и ХСН. Все заболевания были зафиксированы в первичной медицинской документации, сопровождалась диспансерным наблюдением и медикаментозной коррекцией в зависимости от клинических проявлений. Результаты нашего исследования показывают, что частота встречаемости АГ, ИБС, ХБП, ХСН среди пациентов с ФП, перенесших КЭИ, очень высока: как каждого заболевания в отдельности, так и в их сочетаниях.

В отношении лекарственной терапии отмечена относительно высокая приверженность к гипотензивной терапии, приему статинов, ацетилсалициловой кислоте (АСК) и антиаритмических препаратов. Это обусловлено тем, что по данным анализа, в большинстве своем до развития ОНМК пациенты принимали ЛС из перечисленных классов.

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.

С учетом установленных групповых особенностей далее мы провели последовательно:

- 1) анализ приверженности к антикоагулянтной терапии с характеристикой в целом по всей группе;

- 2) рассмотрели факторы, включая установленные коморбидные заболевания, гендерные особенности, влияющие на смертность, в целом по группе пациентов с ФП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ.

3.2. Приверженность к антикоагулянтной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

На первом этапе исследования по результатам опроса пациентов мы отметили у них низкую приверженность к антитромботической терапии, а именно приему антикоагулянтов. Данный вопрос требует отдельного рассмотрения.

Следует отметить, что при выписке из стационара всем пациентам с ФП, перенесших КЭИ, были рекомендованы различные антитромботические препараты. Однако в 2014 году имелась существенная разница по сравнению с 2015 годом в отношении групп пациентов, принимающих антитромботические препараты. Наши данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Количество больных, которым рекомендованы и которые принимали
лекарственные средства в 2014-2015 гг. (n, абс. / %)**

Препараты	Рекомендованные ЛС	Принимаемые ЛС
<i>2014 год</i>		
Варфарин	14 / 4,0	15 / 4,5
НОАК	56 / 16,0	8 / 2,4
АСК	179 / 51,2	283 / 84,7
АСК + клопидогрел	39 / 11,1	28 / 8,4
Варфарин или НОАК*	62 / 17,7	— / —
Итого	350 / 100,0	334 / 100,0
<i>2015 год</i>		
Варфарин	10 / 3,2	10 / 3,7
НОАК	288 / 92,6	37 / 13,8
АСК	5 / 1,6	209 / 78,0
АСК + клопидогрел	8 / 2,6	12 / 4,5
Итого	311 / 100,0	268 / 100,0

Примечание. * – Право выбора препарата за пациентом. АСК – ацетилсалициловая кислота, НОАК – новые пероральные антикоагулянты, ЛС – лекарственные средства.

При включении больных в исследование в 2014 году антитромботические препараты принимали 95,4 % (334 из 350) человек, а в 2015 году – 86,2 % (268 из

311). Возможно предположить, что такие результаты в первую очередь объясняются экономической составляющей, общей стоимостью лечения больного с ФП, перенесшего инсульт. В 2014 году из рекомендованных врачами ЛС – 62,3 % составляла ацетилсалициловая кислота АСК и/или АСК±клопидогрел, а в 37,7 % – антикоагулянтные препараты. При этом в реальности мы наблюдали существенные расхождения в данных по рекомендованным и принимаемым пациентами ЛС. Так, в 2014 году большинство пациентов (93,1%) принимали АСК и/или АСК ± клопидогрел и только 6,9 % – антикоагулянты.

Низкий уровень назначений антикоагулянтов, с одной стороны, может быть связан с тем, что в конце 2013 – начале 2014 года только ещё накапливался объем знаний по данной группе ЛС. Известно, что при назначении НОАК риски развития неблагоприятных событий не превышают таковые, чем при назначении варфарина, однако они требуют комплексной оценки статуса пациента, с учетом информации о всех принимаемых ЛС.

Начиная с результатов Фрамингемского исследования, риски инсульта при ФП известны, и длительное время в арсенале врачей был только варфарин. Только фармакокинетическими особенностями варфарина сложно объяснить столь незначительную долю его назначения. На наш взгляд, низкая приверженность врачей к терапии антикоагулянтами сохраняется и это необходимо признать, особенно у пациентов с ФП с отягощенным коморбидным статусом, перенесших КЭИ, где высоки риски развития кровотечений и имеется низкая приверженность к приему лекарственных средств.

Ситуация в стационарах кардинально изменилась в 2015 году. Доля назначений АСК ± клопидогрел резко снизилась до 1,6 % (и 4,2 %), соответственно. Однако на амбулаторном этапе большинство пациентов продолжали принимать именно эти препараты: АСК и АСК ± клопидогрел (соответственно, 78,0 и 82,4 % пациентов), хотя это уже на 9,7 % меньше, чем в 2014 году.

Проведенный анализ в 2015 году показал, что в 95,8 % эпикризах врачи в рекомендациях называют антикоагулянты. Иными словами, 298 пациентов с ФП, перенесших КЭИ, были выписаны на этап первичной медико-санитарной помощи

с четкими рекомендациями по приему антикоагулянтов. По нашим данным, только 17,5 % пациентов соблюдали рекомендации врачей и принимали антикоагулянты. Следует отметить, что, варфарин принимали все больные, кому он был рекомендован, а НОАК – только 37 (12,8 %) пациентов из 288, кому они были назначены.

Данные об информированности пациентов о наличии у них ФП, необходимости приема антикоагулянтов, тяжести течения ФП и связанных с ней рисков развития повторного тромбоэмболического события и смертности представлены в таблице 5.

Таблица 5

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

Вопросы анкеты	2014 год (n = 350)	2015 год (n = 311)	2014-2015 годы (n = 661)
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.

В целом пациенты продемонстрировали крайне низкий уровень знаний о наличии у них ФП, включая ее риски и необходимость следовать рекомендациям по приему антикоагулянтов при выписке из стационара. Обращает на себя внимание то, что лишь половина знали о своем диагнозе, 26,2 % расценивали ФП как фактор риска, связанный с угрозой для жизни и развития повторного

тромбоэмболического события, и только 15,4 % были готовы выполнять рекомендации врача по приему антикоагулянтов. Ещё хуже обстояла ситуация со знанием рисков возможных повторных кровотечений (7,4 %) и необходимости контроля функции почек (3,6 %).

Данные, полученные в результате обработки ответов пациентов на открытый вопрос, нуждаются в отдельном обсуждении. Этот вопрос был представлен для пациентов следующим образом: «Назовите самые важные для Вас на данный момент лекарственные препараты, но не более четырех». Всего было получено 2628 ответов (3,9 ответа на пациента), результаты, которых представлены в таблице 6.

Таблица 6

Приоритетность препаратов на основе опроса пациентов ($n = 661$, n абс. / %)

Препарат	Число респондентов
Ацетилсалициловая кислота (различные формы)	433 / 65,3
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	422 / 63,9
Эналаприл	294 / 44,5
Депротенинизированный гемодериват из крови телят	233 / 35,2
Лозартан (\pm гидрохлортиазид)	227 / 34,3
Бисопролол	167 / 25,3
Цитиколин	205 / 31,0
Периндоприл	103 / 15,6
Винпоцетин	101 / 15,2
Левокарнитин	95 / 14,4
Лизиноприл	86 / 13,0
Амиодарон	71 / 10,7
Янтарная кислота + инозин + никотинамид + рибофлавин	63 / 9,5
Соталол	28 / 4,2
Варфарин	25 / 3,8
Хинаприл	22 / 3,3
Дабигатран	18 / 2,7
Пропафенон	14 / 2,1
Клопидогрел	13 / 1,9
Ривароксабан	9 / 1,4

Полученные ответы объясняют высокую приверженность пациентов к приему различных форм АСК – более 65 % указали ее как значимый и важный препарат. Вместе с тем, все респонденты также характеризовали и прием ЛС, улучшающих функцию головного мозга, наиболее важным из которых, по их мнению, был этилметилгидроксипиридина сукцинат (63,9 %), и целый ряд других препаратов, относящихся по фармакологическому кодификатору к группам ноотропных, метаболических и антиоксидантных средств.

Считаем необходимым рассмотреть отдельно вопрос влияния возрастного фактора на приверженность к антитромботической терапии.

В отношении возрастного фактора, лиц, принимавших антитромботические препараты, было установлено, что НОАК, как видно из рисунка 4 и таблицы 7, принимали пациенты более молодого возраста, тогда как остальные ЛС – лица более старшего возраста. Такие показатели, как давность инсульта, его тяжесть и потенциальные риски кровотечения не влияли на прием каких-либо антитромботических препаратов.

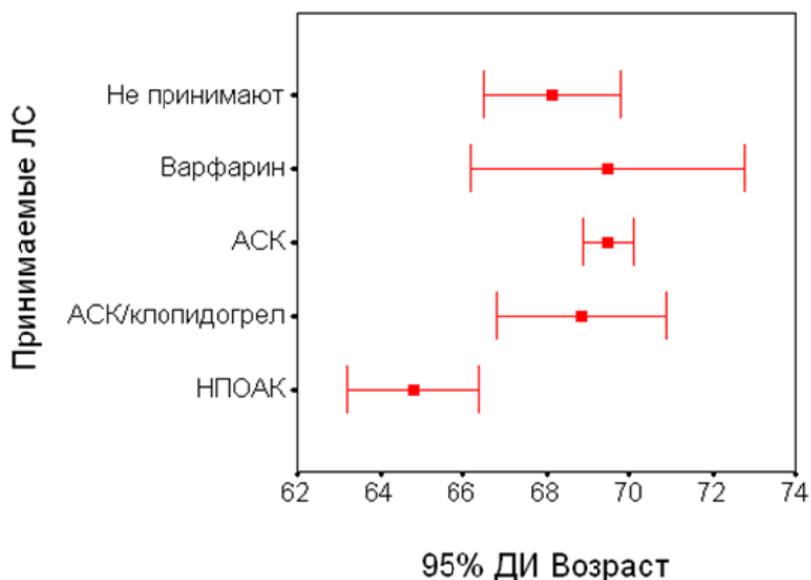


Рисунок 4. **Возраст пациентов, принимающих различные антитромботические лекарственные средства**

Проведенный анализ подтвердил низкую приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, ассоциированную с возрастом и недостаточной информированностью о значимости ФП, как фактора риска развития тромбоэмболических осложнений.

Таблица 7

Характеристики возраста, тяжести течения инсульта, потенциальных рисков кровотечения, влияющих на прием антитромботических препаратов

Признак	Нет данных		Варфарин		АСК		АСК / клопидогрел		НОАК		<i>p</i> ANOVA
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Возраст, годы	68,15	6,35	69,48	7,99	69,49	7,05	68,85	6,41	64,80	5,27	0,001
Давность инсульта, дни	56,78	15,26	59,84	17,09	58,99	15,73	57,15	15,93	58,42	14,95	0,812
Шкала NIHSS, баллы	6,31	1,19	6,60	1,35	6,73	1,57	6,78	1,35	6,51	1,46	0,284
Шкала HAS-BLED, баллы	2,34	0,92	2,28	0,89	2,31	0,94	2,63	1,03	2,18	0,91	0,255
Шкала Бартел, баллы	37,46	10,27	38,60	11,23	35,86	12,98	38,25	11,96	38,56	12,04	0,374

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах. АСК – ацетилсалициловая кислота, НОАК – новые пероральные антикоагулянты.

Полученные результаты были нами учтены в последующем, при разработке профилактической стратегии, направленной на снижение риска смерти среди данной категории больных, а так же для обоснования внедрения обучающих программ в условия реальной клинической практики. Данные предложения подробно представлены в главе 8.

3.3. 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 8 представлены в сравнении основные клинικο-демографические данные двух групп: умерших ($n = 106$) и выживших ($n = 555$) больных.

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 значимых 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 %). Доля умерших больных в зависимости от балла по шкале CHA₂DS₂ – VASc представлена на рисунке 5.

Таблица 8

Клинические характеристики живых и умерших больных с ФП, перенесших КЭИ

Показатели		Жив ($n = 555$)		Умер ($n = 106$)		<i>p</i> общ.	<i>p</i> 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 (NYHA)	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.

Среди умерших больных число лиц, принимавших АСК, составило 102 (96,23 %), что статистически значимо было выше ($p < 0,001$), чем в группе живых, где таких пациентов было 390 (70,27 %). Более того, как показал анализ в группе умерших, приверженность к антикоагулянтной терапии была крайне низкой, и НОАК принимал 1 (0,94 %) больной, что статистически значимо ($p < 0,016$) было

ниже, чем в группе живых – 44 (7,93 %) пациента. Однако следует отметить, что по потенциальным рискам развития кровотечения они были сравнимы по показателям, без статистически значимых различий, что свидетельствует о потенциальных возможностях с одинаковой степенью риска назначения антикоагулянтной терапии.

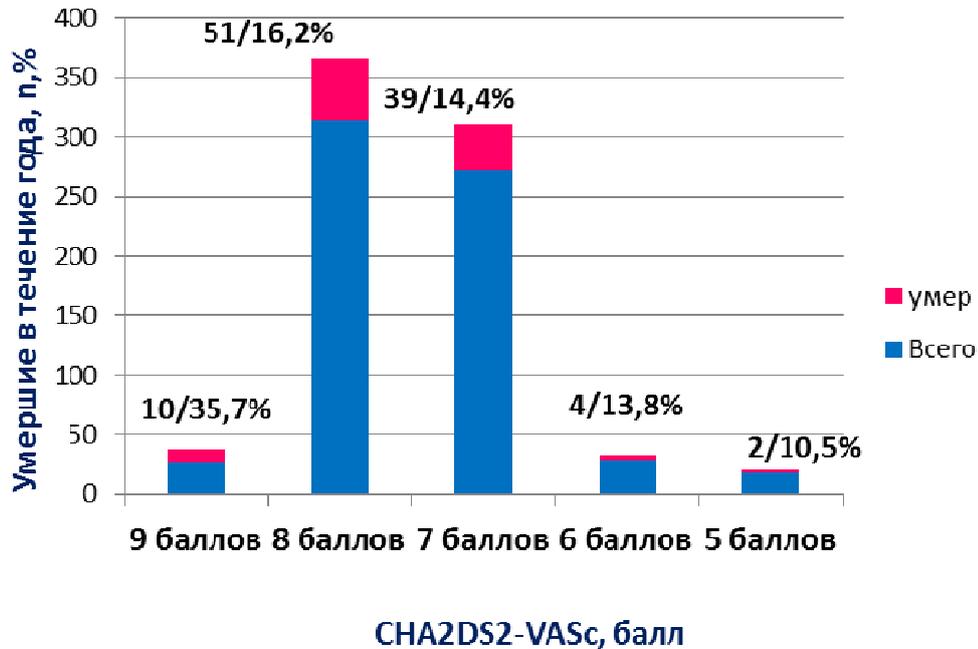


Рисунок 5. Анализ смертности в зависимости от показателя по шкале CHA₂DS₂-VASc

Для определения основных предикторов, ассоциированных со смертельными исходами, мы провели многомерный статистический анализ – анализ выживаемости регрессии Кокса. Как известно, данный метод статистического анализа широко используется в проспективных клинических исследованиях для определения независимого влияния потенциальных факторов риска на вероятность наступления изучаемого события за изучаемый промежуток времени. В нашем исследовании изучаемое событие это смертельный исход, а изучаемый промежуток – один год.

На первом этапе построена многомерная модель (регрессия Кокса). Как видно из представленной таблицы 9, основные риски, связанные с развитием неблагоприятного клинического исхода следующие: возраст, тяжесть течения инсульта, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и влФП. Качество модели в целом составило $\chi^2 = 149,0; p < 0,001$.

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

Признак	Градации	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
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.

Для подтверждения полученных данных была построена логистическая модель, представленная в таблице 10. Установлено, что вероятность развития смертельного исхода для больных с ФП, перенесших КЭИ, ассоциирована, как и в предыдущей модели, с возрастом, тяжестью неврологического дефицита, ХСН, ХБП, а также с формой ФП впервые диагностированной в остром периоде инсульта. Качество прогноза представлено на рисунке 6 в виде ROC-кривой (площадь под графиком $0,954 \pm 0,015$ при точке разделения равной 0,25 чувствительность – 83 %, специфичность – 99 %).

Для определения значимости влияния основных заболеваний (ИБС, ХСН, ХБП), а также формы ФП и тяжести инсульта по шкале NIHSS на прогноз и вероятность развития смертельных исходов у больных с ФП, перенесших КЭИ, мы провели анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера, как наиболее наглядно отражающий различие величин в промежутке времени наблюдения.

Отношение шансов развития смертельного исхода для больных с ФП, перенесших КЭИ, (многомерная логистическая модель) ($n = 661$)

Признак	Градации	ОШ (95 % ДИ)	p
Возраст	Увеличение на 1	0,83 (0,76-0,91)	< 0,001
Шкала NIHSS	Увеличение на 1	1,52 (1,06-2,19)	0,023
Шкала Бартел	Увеличение на 1	0,90 (0,86-0,94)	< 0,001
ИБС	Есть	6,57 (1,19-36,25)	0,031
ХСН (NYHA)	Без ХСН – референс	1	–
	I ФК	0,72 (0,14-3,75)	0,695
	II ФК	5,37 (1,00-28,74)	0,050
	III ФК	62,99 (7,10-58,87)	< 0,001
ХБП	Есть	16,06 (5,77-44,75)	< 0,001
Форма ФП	Пароксизмальная – референс	1	–
	Персистирующая	1,67 (0,38-7,39)	0,502
	Постоянная	0,66 (0,11-3,88)	0,648
	Впервые диагностированная	27,98 (5,26-48,98)	< 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. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КЭИ – кардиоэмболический инсульт.

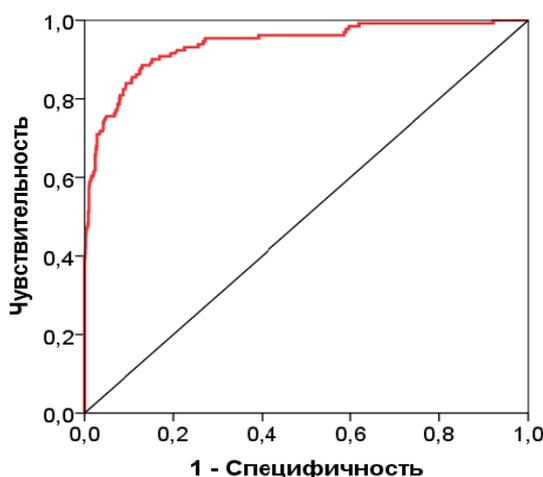


Рисунок 6. ROC-кривая прогностической модели выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия ИБС у пациентов с ФП, перенесших КЭИ ($\chi^2 = 70,782$; $p < 0,001$) представлен на рисунке 7.

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера ($\chi^2 = 75,008$, $p < 0,001$) в зависимости от наличия ХБП у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, представлен на рисунке 8.

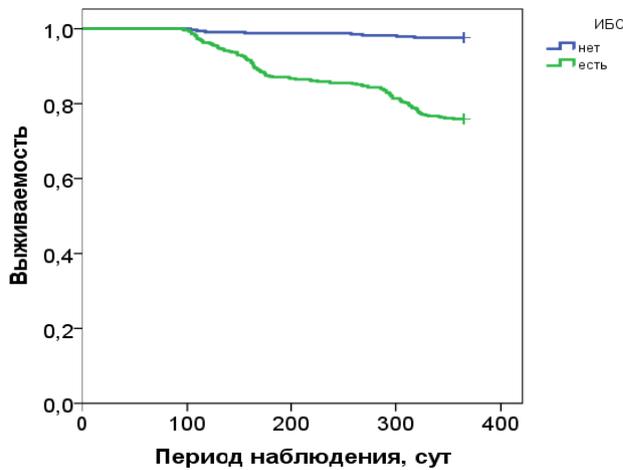


Рисунок 7. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от наличия у них в анамнезе ИБС

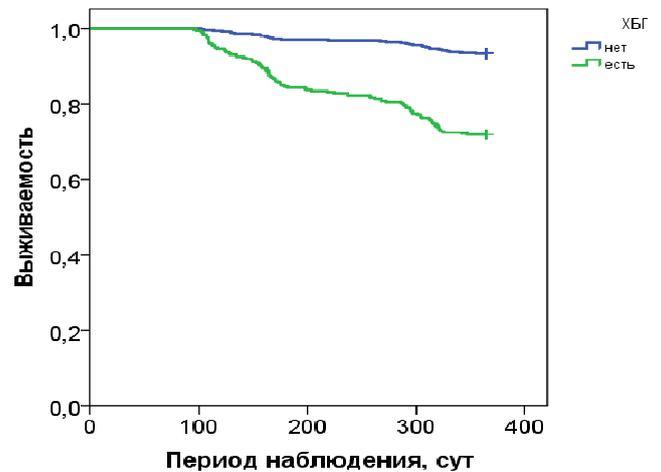


Рисунок 8. Кривые выживаемости пациентов с ФП, в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ, без ХБП и с наличием ХБП в анамнезе

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера ($\chi^2 = 176,792$, $p < 0,001$) в зависимости от тяжести инсульта по шкале NIHSS у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, представлен на рисунке 9.

Мы обратили внимание на то, что 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 10, с представленными значениями в таблице 11.

По результатам наблюдения нами установлено, что в течение 12 месяцев умерло 106 (16,04 %) пациентов. Выявлено, что основными факторами риска, связанными с развитием неблагоприятного клинического исхода, являются: возраст, тяжесть инсульта, ХСН, ХБП и ФП, впервые диагностированная в остром периоде инсульта. В отношении гендерного фактора мы не получили статистически значимых различий в показателях среди умерших и живых женщин, однако мы, учитывали, что в группе больных с ФП, перенесших КЭИ, женщин было больше.

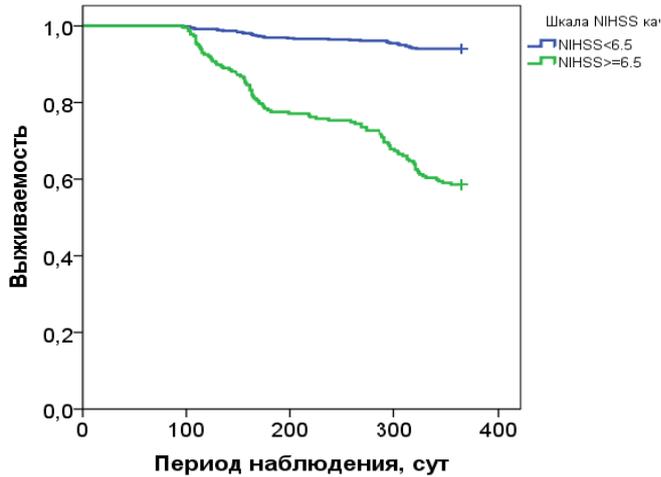


Рисунок 9. Выживаемость пациентов с ФП, в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ, в зависимости от тяжести инсульта по шкале NIHSS

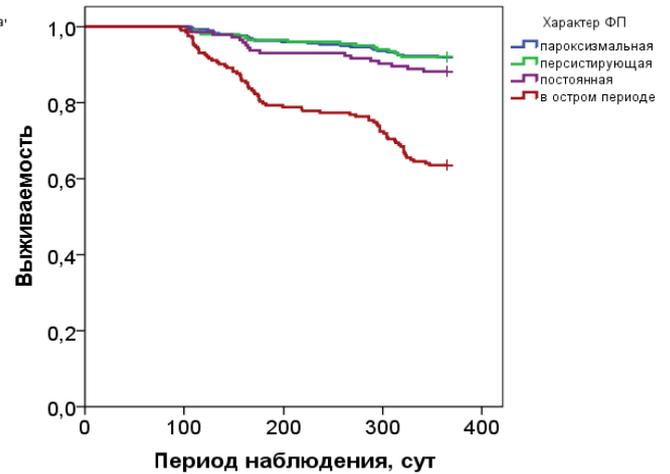


Рисунок 10. Кривые выживаемости пациентов с ФП, в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ, в зависимости от формы ФП

Таблица 11

Значения кривых по методу Каплана-Мейера для больных с ФП, перенесших КЭИ в зависимости от формы ФП

Характер ФП		Пароксизмальная ФП		Персистирующая ФП		Постоянная ФП		вдФП	
		χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	пароксизмальная			0,001	0,972	1,659	0,198	64,420	< 0,001
	персистирующая	0,001	0,972			1,442	0,230	47,447	< 0,001
	постоянная	1,659	0,198	1,442	0,230			25,716	< 0,001
	впервые диагностированная в остром периоде	64,420	< 0,001	47,447	< 0,001	25,716	< 0,001		

Во избежание статистической ошибки нами отдельно проведен анализ прогностической значимости влияния гендерного фактора на риск развития смерти в данной популяции пациентов в течение года наблюдения.

3.4. Прогностическое значение гендерного фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Известно, что стратегия первичной профилактики тромбоэмболического события у пациентов ФП предусматривает применение шкалы CHA₂DS₂ – VASc

для прогнозирования риска развития ишемического инсульта и системного тромбоэмболизма. В данной шкале женский пол учитывается как прогностически неблагоприятный фактор, и при его наличии присваивается дополнительно 1 балл.

Четких данных о влиянии пола на риск развития неблагоприятного клинических исходов у пациентов ФП, перенесших КЭИ, не представлено, в связи с чем для решения задачи о прогностической значимости гендерного фактора и его влиянии на риск развития неблагоприятного клинического исхода у больных ФП, перенесших КЭИ, мы провели сравнительный анализ всех изучаемых признаков у мужчин и женщин.

Мужчины и женщины, вошедшие в исследование, как представлено в таблице 12, не различались по возрасту, тяжести неврологического дефицита и потенциальным рискам кровотечения в случае применения антикоагулянтной терапии.

Таблица 12

**Характеристика показателей мужчин и женщин с ФП,
перенесших кардиоэмболический инсульт**

Показатель	Мужчины (<i>n</i> = 240)	Женщины (<i>n</i> = 421)	<i>p</i>
Средний возраст, лет	68,51 ±6,99	69,30 ±6,96	0,160
Давность инсульта, дни	56,46 ±15,51	59,93 ±15,64	0,511
Шкала NIHSS, баллы	6,72 ±1,53	6,65 ±1,50	0,735
Шкала HAS-BLED, баллы	2,35 ±0,95	2,31 ±0,94	0,629
Шкала Бартел, баллы	35,50 ±13,22	36,97 ±12,19	0,294

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.

В проведенном анализе с построением многомерной логистической регрессии, представленным в таблице 13, мы не установлены значимых прогностических различий по влиянию гендерного признака в отношении сопутствующей патологии, характера ФП и особенностей приема антитромботических ЛС. При этом следует отметить, что среди всех мужчин (*n* = 240) было несколько больше умерших – 47 (19,58 %) лиц, чем среди женщин – 59 (14,01 %).

**Характеристика влияния гендерного признака
на исходы заболевания у пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт**

Показатель		Мужчины		Женщины		p	ОШ для женщин по сравнению с мужчинами
		Абс.	%	Абс.	%		
Исход	Жив	193	80,42	362	85,99	0,077	1 – референс
	Умер	47	19,58	59	14,01		0,67 (0,44-1,02)
ИБС	Без ИБС	84	35,00	171	40,62	0,179	1 – референс
	ИБС	156	65,00	250	59,38		0,79 (0,57-1,09)
ХСН (НУНА)	Без ХСН	100	41,67	199	47,27	0,574	1 – референс
	I ФК	66	27,50	107	25,42		0,81 (0,55-1,20)
	II ФК	56	23,33	88	20,90		0,79 (0,52-1,19)
	III ФК	18	7,50	27	6,41		0,75 (0,40-1,43)
ХБП	Без ХБП	157	65,42	292	69,36	0,338	1
	ХБП	83	34,58	129	30,64		0,84 (0,60-1,17)
СД	Без СД	103	42,92	212	50,36	0,183	1 – референс
	СД инсулинонезависимый	121	50,42	184	43,71		0,74 (0,53-1,03)
	СД инсулинозависимый	16	6,67	25	5,94		0,76 (0,39-1,48)
Принимаемые ЛС	Не принимает	18	7,50	41	9,74	0,623	1 – референс
	Варфарин или НОАК	26	10,83	44	10,45		0,74 (0,36-1,55)
	АСК	196	81,67	336	79,81		0,75 (0,42-1,35)
Форма ФП	Пароксизмальная	56	23,33	97	23,04	0,156	1 – референс
	Персистирующая	62	25,83	119	28,27		1,11 (0,71-1,74)
	Постоянная	56	23,34	117	27,79		1,47 (0,87-2,50)
	Впервые диагностированная	66	27,50	88	20,90		0,77 (0,49-1,22)

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$. *p* – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах. ОШ – отношение шансов, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ЛС – лекарственные средства, НОАК – новые оральные антикоагулянты.

В отношении сопутствующей патологии установлено, что среди мужчин больше лиц с ХБП, и у них чаще возникала ФП в остром периоде инсульта. Как у

мужчин, так и у женщин отмечена сильная корреляционная связь между возрастом и наличием ИБС, у мужчин этот статистический показатель составил $r = 0,605$ и $p < 0,001$, у женщин $r = 0,593$ и $p < 0,001$, соответственно.

Также возраст мужчин и женщин имел статистически значимую корреляционную связь с ХСН: для мужчин $r = 0,748$; $p < 0,001$; для женщин $r = 0,665$; $p < 0,001$ и формой вдФП: для мужчин $r = 0,466$; $p < 0,001$, для женщин $r = 0,526$; $p < 0,001$.

С учетом того, что фактор возраста имеет столь весомое значение, нами был повторно проведен анализ, представленный в таблице 14, с построением многомерной логистической регрессии, скорректированной по фактору возраста.

Таблица 14

**Факторы риска смерти,
скорректированные на возраст по одномерной логистической модели
среди мужчин и женщин с ФП, перенесших КЭИ**

Признак	Градации	Мужчины ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	Женщины ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
1	2	3	4	5	6
Давность инсульта, дни	Увеличение на 1	1,01 (0,99-1,03)	0,339	1,00 (0,98-1,02)	0,789
Шкала NIHSS, баллы	Увеличение на 1	2,31 (1,76-3,04)	< 0,001	3,55 (2,61-4,84)	< 0,001
Шкала HAS-BLED, баллы	Увеличение на 1	1,21 (0,85-1,70)	0,292	1,09 (0,81-1,46)	0,567
Индекс Бартел, баллы	Увеличение на 1	0,88 (0,85-0,92)	< 0,001	0,85 (0,82-0,89)	< 0,001
ИБС	Есть	9,12 (2,50-33,27)	0,001	9,00 (3,27-24,76)	< 0,001
ХСН (NYHA)	без ХСН референс	1	–	1	–
	I ФК	4,82 (1,14-20,30)	0,032	3,73 (1,27-10,98)	0,017
	II ФК	9,19 (2,42-14,42)	< 0,001	13,59 (7,78-6,63)	< 0,001
	III ФК	16,99 (6,06-24,16)	< 0,001	18,7 (8,78-28,)	< 0,001
ХБП	Есть	7,18 (3,47-14,86)	< 0,001	9,32 (4,91-17,69)	< 0,001
СД	Без СД референс	1	–	1	–
	СД инсулинонезависимый	2,68 (1,26-5,73)	0,011	1,96 (1,08-3,55)	0,027
	СД инсулинозависимый	4,10 (1,22-13,80)	0,023	2,75 (0,91-8,30)	0,072

1	2	3	4	5	6
Принимаемые ЛС	АСК референс	1	–	1	–
	Не принимает	0,00 (0,00-99,99)	0,998	0,00 (0,00-99,99)	0,997
	Варфарин/ НОАК	0,17 (0,02-1,32)	0,090	0,26 (0,06-1,10)	0,067
Форма ФП	Пароксизмальная референс	1	0,004	1	–
	Персистирующая	0,60 (0,21-1,75)	0,351	3,29 (1,16-9,31)	0,025
	Постоянная	0,41 (0,09-1,77)	0,232	1,04 (0,23-4,73)	0,957
	Впервые диагностированная	2,85 (1,16-7,01)	0,023	7,52 (2,67-21,12)	< 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, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ЛС – лекарственные средства, НОАК – новые оральные антикоагулянты.

Полученные результаты в многомерном логистическом анализе показали, что женский пол является фактором риска в отношении развития смертельных исходов только при наличии у них вдФП (ОШ: 7,52; 95 % ДИ: 2,67-21,12, $p = 0,001$).

С учетом значимости вдФП на риски развития неблагоприятного клинического исхода мы отдельно проанализировали основные клиничко-демографические характеристики больных с данной формой ФП, их приверженности к антикоагулянтной терапии и факторов, влияющих на выживаемость в течение года после перенесенного КЭИ.

3.5. Основные клиничко-демографические характеристики обследованных пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

По результатам проведенного анализа среди всех пациентов с ФП, перенесших КЭИ у 154 (23,3 %) больных ФП впервые была диагностирована в момент развития ОНМК. Это не могло не привлечь наше внимание в рамках отдельного изучения характеристики этой группы больных и прогностической значимости данной формы ФП в аспекте риска развития неблагоприятного клинического события.

Исходные клинико-демографические данные пациентов с вДФП представлены в таблице 15 в сравнении со всей популяцией больных с ФП, перенесших КЭИ.

Таблица 15

**Исходные клинико-демографические показатели всех пациентов
и группы с впервые диагностированной ФП**

Показатели	Все пациенты (n = 661)	Пациенты с вДФП (n = 154)	<i>p</i>
Средний возраст, лет, М (\pm SD)	68,34 (6,17)	67,56 (6,84)	> 0,05
Женщины, n, абс. / %	421 / 63,7	88 / 57,1	0,028
Шкала HAS-BLED, баллы, М (\pm SD)	2,15 (0,95)	2,23(0,92)	> 0,05
Шкала NIHSS, баллы, М (\pm SD)	9,02 (2,88)	7,01 (1,61)	0,013
Шкала Бартел, баллы, М (\pm SD)	35,12 (14,22)	32,79 (13,73)	0,009
Давность инсульта, дни, М (\pm SD)	60,15 (19,48)	55,66 (17,67)	> 0,05
Анамнез, n, абс. / %			
Форма ФП:			
– впервые диагностированная	154 / 23,3	154 / 100	
– пароксизмальная	153 / 23,1	–	
– персистирующая	181 / 27,4	–	
– постоянная	173 / 26,2	–	
Артериальная гипертензия	661 / 100,0	154 / 100,0	1,000
Сахарный диабет, инсулинонезависимый	305 / 46,1	83 / 53,9	0,011
Сахарный диабет, инсулинозависимый	41 / 6,2	7 / 4,5	0,037
ХБП	212 / 32,1	75 / 48,7	0,008
ИБС	406 / 61,4	97 / 63,0	0,059
Перенесенный инфаркт миокарда	48 / 7,3	9 / 5,8	0,046
ХСН	371 / 56,1	93 / 60,4	0,032
Антитромботическая терапия, n, абс. / %			
НОАК / варфарин	70 / 10,5	20 / 13,0	0,028
АСК	532 / 80,5	122 / 79,2	0,076
без АТТ	59 / 9,0	12 / 7,8	0,033

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, вДФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НОАК – новые пероральные антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота, ААТ – анти тромботическая терапия.

Параметры пациентов с вДФП сопоставимы со всей группой по возрасту, показателю шкалы HAS-BLED, частоте встречаемости ИБС. Однако среди них статистически значимо ($p = 0,028$) было меньше женщин, отмечены менее выраженные проявления неврологического дефицита, а также достоверно чаще встречались пациенты, имеющие ХБП, ХСН, СД.

В таблице 16 представлены основные характеристики больных с вДФП в зависимости от режимов антитромботической терапии (АТТ).

На фоне общей низкой приверженности к антикоагулянтной терапии пациенты с вДФП несколько чаще принимали НОАК/варфарин, чем в популяции больных с ФП, перенесших КЭИ. В группе пациентов с вДФП в зависимости от режима АТТ установлено, что 12 больных не принимали никакие антитромботические препараты, 20 – принимали НОАК/варфарин и 122 человек – АСК, соответственно. Следует отметить, что пациенты, принимающие АСК имеют статистически значимо более низкий показатель уровня жизнедеятельности в сравнении с пациентами на других режимах АТТ.

Таблица 16

**Характеристика больных с вДФП
в зависимости от режимов антитромботической терапии**

Показатель	Без АТТ, ($n = 12$)	НОАК / варфарин ($n = 20$)	АСК ($n = 122$)	p ANOVA
Средний возраст, лет	64,83 ±2,95	63,10 ±4,17	68,57 ±7,11	0,001
Давность инсульта, дни	53,50 ±14,59	63,35 ±17,46	54,61 ±17,79	0,111
Шкала NIHSS, баллы	6,33 ±1,37	6,60 ±1,35	7,14 ±1,65	0,121
Шкала HAS-BLED, баллы	2,33 ±0,98	2,35 ±0,99	2,20 ±0,91	0,751
Индекс Бартел, баллы	35,00 ±11,68	40,00 ±11,36	31,39 ±13,95	0,028

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах. вДФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ААТ – антитромботическая терапия, НОАК – новые пероральные антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота.

Стоит отметить, что в сравнительном попарном анализе пациенты с вДФП, принимавшие АСК, оказались достоверно старше, имели более выраженную

тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS ($p = 0,018$) и шкале Бартел ($p = 0,015$), чем пациенты, принимавшие НОАК/варфарин.

Смертность в группе пациентов с вДФП составила 29,9 %, иными словами, через год наблюдения в этой группе умерло – 46 человек, что практически в два раза превысило смертность в целом по группе пациентов с ФП, перенесших КЭИ инсульт. Умершие больные с вДФП были достоверно старше ($71,72 \pm 6,65$ против $65,80 \pm 6,14$ лет, по сравнению с живыми пациентами), а также имели более выраженную степень неврологического дефицита по шкале NIHSS ($8,26 \pm 1,39$ против $6,47 \pm 1,38$ баллов). При этом статистически значимых различий по риску кровотечений отмечено не было ($2,13 \pm 0,89$ и $2,28 \pm 0,94$ балла по шкале HAS-BLED), т.е. данный критерий не являлся ограничением для приема антикоагулянтов.

Особенно обращают на себя внимание данные, представленные на рисунке 11 о том, что все смертельные исходы, произошедшие в течение года наблюдения в группе пациентов с вДФП, возникли у лиц, принимавших АСК.

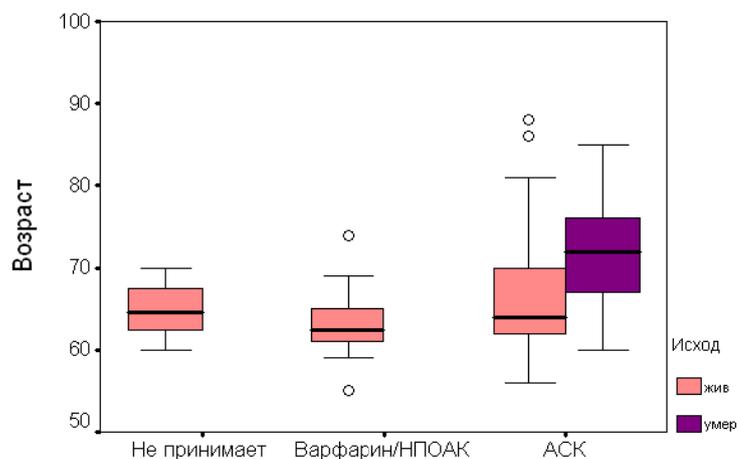


Рисунок 11. Средний возраст больных, в том числе умерших, в зависимости от принимаемой антитромботической терапии у пациентов с вДФП

В группе больных с вДФП по результатам многомерного регрессионного анализа по Коксу, представленному в таблице 17, риск наступления смертельного события был ассоциирован с тяжестью инсульта, наличием ИБС, ХСН и ХБП. Качество прогноза при ROC-анализе представлен на рисунке 12 (чувствительность – 87 %, специфичность – 88 %).

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

Признак	Градации	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
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.

Для определения значимости влияния на прогноз жизни и развития смертельных исходов у больных с вдФП, перенесших КЭИ, мы провели анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера. На рисунке 13 графически отображен анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия ИБС ($\chi^2 = 28,18$; $p < 0,001$). Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия ХСН (I ФК $\chi^2 = 3,00$, $p = 0,83$; II ФК $\chi^2 = 37,67$, $p < 0,001$; III ФК $\chi^2 = 102,63$, $p < 0,001$) представлен на рисунке 14. Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия ХБП ($\chi^2 = 37,24$, $p < 0,001$) отражен на рисунке 15.

Задачи данного этапа исследования решены в полном объеме. Выявлено, что наиболее неблагоприятной формой ФП в отношении риска развития смертельного исхода, в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта, является впервые диагностированная форма ФП. Установлено, что достоверными факторами риска смерти у пациентов с вдФП являются: ограничение жизнедеятельности по шкале Бартел, наличие ХСН, ИБС и ХБП.

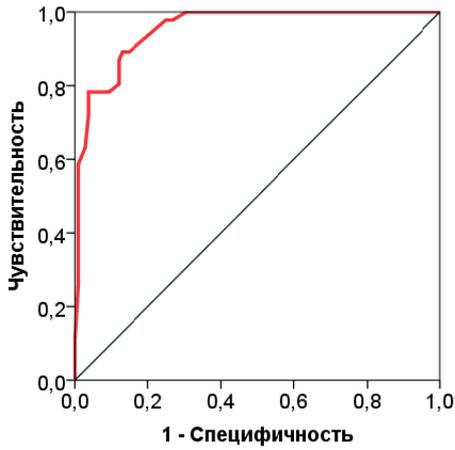


Рисунок 12. ROC-кривая прогностической модели для предсказания смерти у пациентов с вдФП

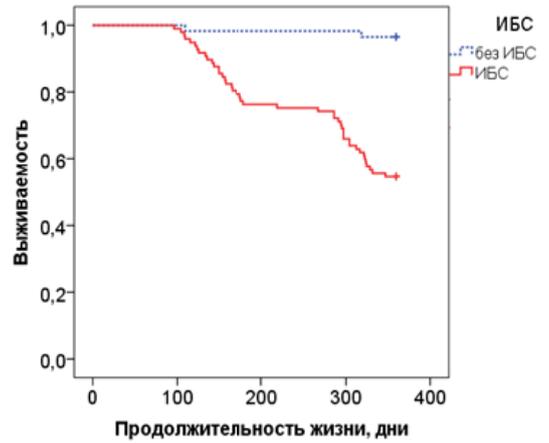


Рисунок 13. Выживаемость пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, без ИБС и с наличием ИБС в течение года наблюдения

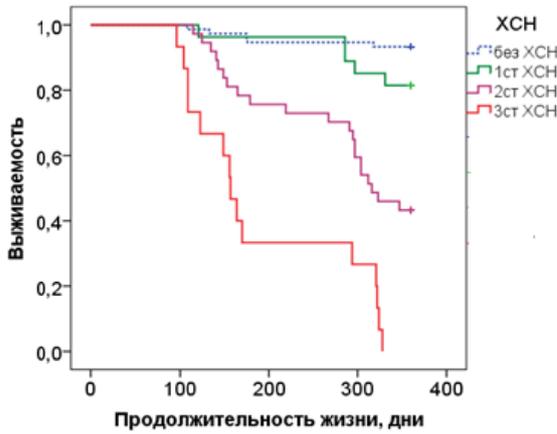


Рисунок 14. Выживаемость пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, без ХСН и с наличием ХСН в течение года наблюдения

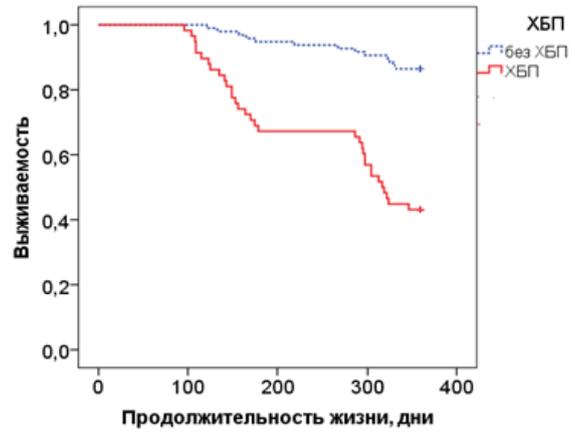


Рисунок 15. Выживаемость пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, без ХБП и с наличием ХБП в течение года наблюдения

Глава 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ УГЛУБЛЕННОГО
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ
БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО
КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

В данной главе описаны 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. С помощью данного метода мы получили информацию по каждому из изучаемых признаков на всех этапах наблюдения: при включении в исследование, через 6 и через 12 месяцев наблюдения.

**4.1. Общая характеристика пациентов,
перенесших кардиоэмболический инсульт,
в группах исследования в зависимости
от формы фибрилляции предсердий**

Половозрастная характеристика исследуемых больных в каждой группе представлена в таблице 18. Установлено, что по возрасту статистически значимо старше были пациенты с вдФП и постоянной ФП по сравнению с другими группами, без статистически значимых различий между собой.

В каждой из представленных групп преобладали женщины за исключением группы пациентов с персистирующей формой ФП. При сравнении групп между собой не отмечается различий по гендерному признаку за исключением пациентов 3-й группы, где статистически значимо преобладали мужчины по сравнению с 4-й группой больных ($\chi^2 = 26,11$; $p = 0,02$).

Время от начала инсульта до включения в исследование для больных 1-й группы составило $55,58 \pm 4,95$ дней, для пациентов 2-й группы – $57,14 \pm 13,10$ дней, для пациентов 3-й группы – $51,48 \pm 8,19$ дней и 4-й группы –

63,32 ±14,65 дней. Больные всех групп были сопоставимы по тяжести течения инсульта на время их распределения. Так, показатель тяжести течения заболевания на момент включения для больных с вДФП по шкале NIHSS составил 6,65 ±1,23 балла, для больных с пароксизмальной формой ФП – 6,43 ±1,47 балла, с персистирующей формой ФП – 6,03 ±1,12 балла и с постоянной формой ФП – 6,32 ±1,17 балла.

Таблица 18

Половозрастная характеристика пациентов

Группа	Возраст, лет М (±SD)	Пол (n / %)	
		мужской	женский
1-я группа	72,26 ±4,47	26 / 40,0	39 / 60,0
2-я группа	68,54 ±4,87	30 / 46,2	35 / 53,9
3-я группа	69,88 ±3,48	33 / 50,8	32 / 49,2
4-я группа	73,63 ±3,13	19 / 29,2	46 / 70,8
<i>p</i> ₁₋₂	< 0,001	0,595	0,595
<i>p</i> ₁₋₃	0,005	0,290	0,290
<i>p</i> ₁₋₄	0,219	0,269	0,269
<i>p</i> ₂₋₃	0,237	0,725	0,725
<i>p</i> ₂₋₄	< 0,001	0,070	0,070
<i>p</i> ₃₋₄	< 0,001	0,020	0,020

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М ±SD, *p* – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении (ANOVA).

На начало выполнения исследования тяжесть перенесенного инсульта для пациентов всех форм ФП была сопоставима и не оказывала влияния при сравнении других показателей, что являлось принципиально важным для данного этапа исследования и проведения статистического анализа всех показателей. В таблице 19 представлена сопутствующая патология, имевшая место у пациентов 4-х групп на момент включения в исследование, подтвержденная сведениями, отраженными в первичной медицинской документации и в информационной системе АИС «Поликлиника».

По наличию сопутствующей патологии на начало исследования установлено, что менее тяжелый коморбидный статус имеют больные с пароксизмальной и

персистирующей формами ФП. Наименьший процент лиц с сопутствующей патологией выявлен среди пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Таблица 19

Сопутствующая патология у пациентов во всех группах наблюдения на время включения их в исследование (n / %)

Группа	Признак			
	ИБС	СД	ХСН	ХБП
1-я группа	54 / 83,1	36 / 55,4	35 / 53,9	52 / 80,0
2-я группа	37 / 56,9	19 / 29,2	9 / 13,9	18 / 27,7
3-я группа	38 / 58,5	30 / 46,2	15 / 23,1	16 / 24,6
4-я группа	42 / 64,6	24 / 36,9	23 / 35,4	36 / 55,4
p_{1-2}	0,002	0,005	< 0,001	< 0,001
p_{1-3}	0,004	0,054	0,001	< 0,001
p_{1-4}	0,028	0,380	0,052	0,005
p_{2-3}	1,000	0,070	0,258	0,843
p_{2-4}	0,472	0,456	0,008	0,002
p_{3-4}	0,588	0,374	0,177	0,001

Примечание. p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении (ANOVA), ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек.

Следует отметить, что в группе больных с вдФП отмечалось больше лиц с наличием ИБС (83,1 %), СД (55,4 %), ХСН (53,9 %) и ХБП (80,0 %), чем среди пациентов в трёх других группах. Среди пациентов с вдФП статистически значимо в сравнении со всеми группами было больше больных с ХБП и ИБС, а также статистически значимо больше с ХСН, чем у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Пациенты с персистирующей формой ФП были статистически значимо сравнимы по сопутствующей патологии с больными постоянной формой ФП за исключением ХБП.

На момент включения пациентов в исследование мы проанализировали число пациентов, которым при выписке из стационара назначена антикоагулянтная терапия (данные сведения получены из выписного эпикриза медицинской карты стационарного больного). В 1-й группе антикоагулянты

назначены 55 (84,6 %) больным, во 2-й группе – 60 (92,3 %), в 3-й группе – 58 (89,2 %) и в 4-й группе – 57 (87,7 %) пациентам. Высокий процент больных, имеющих рекомендации по назначению им антикоагулянтной терапии свидетельствовал о повышении приверженности специалистов сосудистых центров по назначению данного класса ЛС.

Однако в отношении приема антикоагулянтов при включении пациентов в исследование было отмечено следующее: в 1-й группе антикоагулянты принимали 16 (24,6 %) пациентов, во 2-й группе – 19 (29,2 %), в 3-й группе – 20 (30,8 %) и в 4-й группе – 19 (29,2 %). Таким образом, в 1-й группе было наименьшее число лиц, принимающих антикоагулянты.

Всем пациентам на V_1 , с учетом российских и европейских рекомендаций по ведению больных с фибрилляцией предсердий, нами рекомендован прием антикоагулянтов, а именно НОАК. После письменного индивидуального информирования о возможных рисках и неблагоприятных клинических исходах, включая смертельные, при отказе от приема данного класса ЛС, в начале исследования значительно увеличивалось число пациентов, принимающих НОАК (без статистически значимой разницы между группами). В 1-й группе антикоагулянты стали принимать 37 (56,9 %) пациентов, во 2-й – 37 (56,9 %), в 3-й – 35 (53,8 %) и в 4-й группе – 36 (55,4 %).

Через год наблюдения во всех группах пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имело место наличие неблагоприятных клинических исходов – смерть. В группе больных с вдФП умерло 15 (23,07 %) пациентов, в группе больных с пароксизмальной формой ФП – 6 (9,23 %) пациентов, в группе больных с персистирующей формой ФП – 7 (10,76 %) пациентов, в группе больных с постоянной формой ФП – 10 (15,38 %) пациентов.

4.2. Результаты исследования показателя жизнедеятельности, когнитивного статуса, показателей личностной и реактивной тревожности в течение года наблюдения

С помощью шкалы Бартел была оценена и прослежена динамика степени бытовой активности в повседневной жизни во всех группах пациентов на V_1 , V_2 и

V_4 . На время включения в исследование показатель шкалы Бартел, представленный в таблице 20 и рисунке 16, был сравним у пациентов в четырех группах, и отражал ограничения жизнедеятельности у всех больных с ФП, перенесших КЭИ, без статистически значимых различий.

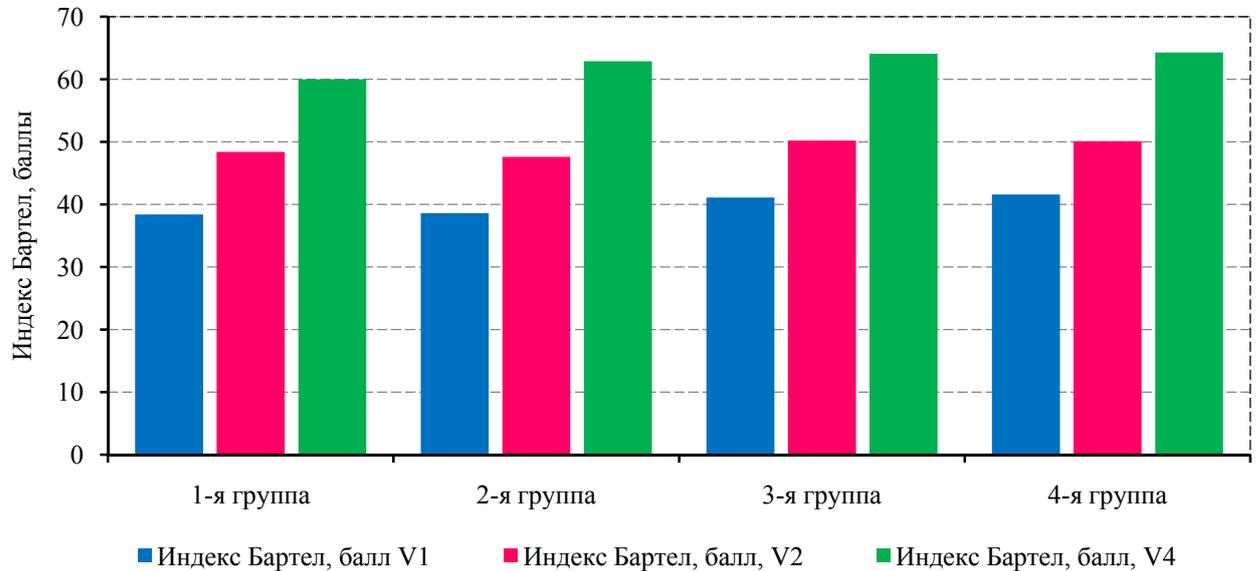


Рисунок 16. Динамика параметра жизнедеятельности (шкала Бартел) в период $V_1 - V_4$

На начало исследования по всем группам уровень повседневной жизнедеятельности был низким, что определялось нарушением таких функций, как невозможность самостоятельного приема или частичной нуждаемостью в помощи при приеме пищи, в постороннем сопровождении при ходьбе, а также передвижении на длительные расстояния.

Важно отметить, что ограничения отмечались как в сфере самообслуживания, так и в сфере общения и социальной активности. В динамике, через 6 месяцев и на конец исследования нами отмечено увеличение показателя шкалы Бартел во всех группах больных, что отражало улучшение состояния пациентов повседневной активности и самообслуживания. Однако наименьшие значения по шкале Бартел были достигнуты у пациентов 1-й группы, у которых и на начало исследования показатель был ниже, чем у пациентов в других группах.

Подробное изучение во всех группах больных параметра жизнедеятельности в динамике в течение года исследования позволило нам

сделать важные заключения о функциональной и социальной зависимости пациентов с разными формами ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт.

На начало исследования степень ограничения жизнедеятельности, определяемая уровнем неврологического дефицита, тяжестью неврологического статуса была столь выраженная, что практически все пациенты нуждались в посторонней помощи, что прослеживалось на протяжении всего периода наблюдения.

Нуждаемость пациента в посторонней помощи следует в обязательном порядке рассматривать, как один из моментов ограничения приема тех или иных лекарственных средств, включая антикоагулянты, что связано с необходимостью посторонней помощи.

На начало исследования степень ограничения жизнедеятельности для пациентов всех форм ФП была сопоставима и не оказывала влияния при сравнении других показателей, что являлось принципиально важным для данного этапа исследования.

Когнитивные нарушения, возникающие у больных, перенесших ОНМК, в том числе КЭИ, представляют собой весьма важную проблему. На период включения в исследование у всех пациентов по результатам теста MMSE и Монреальской шкалы отмечено значительное снижение когнитивных функций. Полученные данные следует интерпретировать с учетом наличия у всех пациентов значимого неврологического дефицита.

Результаты динамики показателей когнитивного статуса в течение года наблюдения представлены в таблице 21.

Следует отметить, что у большинства пациентов преобладали нарушения пространственной ориентации, имели место существенные трудности выполнения всех этапов задания, рисунок носил схематичный характер. Выявлены изменения слухо-речевой памяти, затруднения при запоминании порядка слов, а так же отмечалось сужение зрительного восприятия и нарушения счета.

У пациентов с вдФП на момент включения в исследование определялся более выраженный когнитивный дефицит, чем в других группах больных по тесту MMSE и Монреальской шкале.

Таблица 20

Динамика параметров жизнедеятельности (шкала Бартел) в период $V_1 - V_4$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}
Шкала Бартел, баллы, V_1	38,46 ±8,52	38,69 ±10,36	41,80 ±7,99	41,69 ±8,63	0,044	0,999	0,148	0,168	0,200	0,223
Шкала Бартел, баллы, V_2	48,46 ±8,02	47,66 ±11,08	50,89 ±8,89	50,08 ±9,54	0,209	0,966	0,496	0,778	0,224	0,469
Шкала Бартел, баллы, V_4	60,08 ±12,41	62,91 ±11,40	64,14 ±9,18	64,33 ±11,41	0,197	0,560	0,243	0,216	0,934	0,906

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении. V – визит.

Таблица 21

Динамика показателей когнитивного статуса в течение года наблюдения по шкале MMSE и Монреальской шкале

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Шкала MMSE, баллы:											
V_1	16,65 ±2,31	18,62 ±2,98	17,88 ±2,76	18,11 ±2,72	< 0,001	< 0,001	0,049	0,012	0,406	0,708	0,962
V_2	17,45 ±2,37	18,71 ±3,06	18,03 ±2,70	18,45 ±2,85	0,061	0,053	0,646	0,180	0,514	0,949	0,833
V_3	17,93 ±2,69	19,07 ±3,27	18,14 ±2,86	18,62 ±3,09	0,173	0,179	0,983	0,593	0,331	0,835	0,810
V_4	18,72 ±2,69	19,73 ±3,47	19,03 ±3,09	19,25 ±3,18	0,406	0,354	0,954	0,818	0,642	0,858	0,982
Монреальская шкала, баллы:											
V_1	17,43 ±2,92	18,78 ±2,98	18,95 ±2,58	18,85 ±2,69	0,006	0,035	0,012	0,022	0,985	0,999	0,996
V_2	17,75 ±3,09	18,88 ±2,92	19,05 ±2,56	18,98 ±2,79	0,038	0,122	0,059	0,075	0,986	0,996	0,999
V_3	18,35 ±3,28	19,59 ±3,28	19,53 ±2,65	19,37 ±3,02	0,110	0,134	0,171	0,264	0,999	0,977	0,992
V_4	19,22 ±2,96	16,67 ±0,58	20,21 ±3,06	20,36 ±3,42	0,067	0,521	0,365	0,247	0,230	0,197	0,993

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении. V – визит.

Влияние тревожно-депрессивных расстройств на тяжесть состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время интересует многих исследователей, что обусловлено необходимостью изучения взаимосвязи нарушений психоэмоциональной сферы и рисками развития осложнений, в том числе у пациентов с ФП [Селиванова Г.Б., 2017; Деменко Т.Н. и соавт., 2017].

Из данных в таблице 22 мы отметили, что на момент включения в исследование во всех группах больных определялись высокие показатели как уровня ЛТ, так и РТ, что свидетельствовало о крайне негативном эмоциональном статусе пациентов с формированием негативного аффективного профиля.

По результатам теста большинство пациентов оценивали своё состояние, как встревоженное, напряженное, их волновали возможные неудачи в будущем, они не испытывали внутреннего удовлетворения. Следует обратить внимание на то, что статистически значимых отличий в группе не было, однако по профилю тревожности пациенты с вдФП и постоянной ФП были высоко сопоставимы, что характеризуют данные группы негативно в отношении тревожного компонента в эмоциональном статусе.

В нашем исследовании отмечено равномерное уменьшение уровня РТ и ЛТ в динамике, что в каждой группе больных было статистически значимо на конец наблюдения. Однако показатели РТ и ЛТ остаются высокими, отражая высокую степень напряженности психоэмоциональных процессов у изучаемой когорты больных в течение года после перенесенного КЭИ.

По совокупности полученных данных возможно судить о состоянии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, как о группе больных с тревожно-когнитивно-эмоциональным конфликтом, что следует учитывать, в том числе при проведении лекарственной терапии и оценки ее приверженности.

4.3. Результаты исследования показателей гемостаза и биохимических параметров крови в течение года наблюдения

Полученные нами данные представлены в таблице 23, они отражают, что в целом пациенты всех форм ФП были сопоставимы по изучаемым показателям гемостаза, как на момент включения, так и в течение всего периода наблюдения. Однако на время включения в исследование пациенты с вдФП были сравнимы с больными всех групп, за исключением показателей фибриногена и АЧТВ.

Таблица 22

Динамика личностной и реактивной тревожности в период $V_1 - V_4$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄
РТ, баллы:										
V_1	53,86 ±5,28	55,57 ±4,25	55,39 ±4,95	53,86 ±4,94	0,068	0,190	0,283	1,000	0,997	0,190
V_2	51,30 ±5,51	53,95 ±5,78	54,27 ±5,57	52,34 ±5,94	0,011	0,046	0,020	0,734	0,990	0,373
V_3	46,64 ±6,61	49,03 ±7,36	48,87 ±6,37	47,40 ±6,57	0,152	0,215	0,277	0,926	0,999	0,514
V_4	41,74 ±5,19	44,17 ±5,60	42,90 ±4,32	41,67 ±5,42	0,065	0,071	0,650	1,000	0,542	0,051
ЛТ, баллы:										
V_1	48,66 ±6,67	49,65 ±5,82	51,13 ±6,43	48,72 ±6,59	0,103	0,816	0,129	1,000	0,554	0,843
V_2	46,93 ±7,19	48,65 ±6,42	50,05 ±6,37	47,45 ±7,13	0,050	0,491	0,053	0,974	0,645	0,744
V_3	43,56 ±7,43	46,09 ±6,47	46,24 ±5,99	43,66 ±6,90	0,062	0,169	0,138	1,000	0,999	0,166
V_4	40,35 ±7,42	42,76 ±5,28	42,41 ±5,55	41,04 ±6,69	0,158	0,205	0,336	0,945	0,991	0,457

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность, *V* – визит.

Так, значение АЧТВ статистически значимо ниже в группе пациентов с вдФП, чем у больных во 2-й и 3-й групп. Показатель фибриногена был статистически выше в группе пациентов с вдФП в сравнении с больными 2-й группы. На конец наблюдения они не имели статистически значимых различий.

В таблице 24 представлены данные на момент включения пациентов в исследования по изучаемым показателям биохимического анализа крови. Было отмечено, что по уровню общего белка, мочевины, билирубина пациенты всех групп сравнимы между собой. При этом определялись высоко значимые статистические различия по показателю креатинина.

Так, в группе пациентов с вдФП креатинин имел более высокие значения, чем у больных 2-й и 3-й групп, без статистически значимых различий с группой пациентов с постоянной формой ФП. При этом по данному показателю больные были сравнимы во 2-й и 3-й группах, но креатинин имел статистически значимые меньшие значения в каждой из этих групп в сравнении с больными 4-й группы.

Таким образом, при включении в исследования пациенты с вдФП в сравнении с больными, у которых были другие формы ФП (за исключением постоянной), имели статистически значимые более высокие уровни креатинина.

Представленные в таблице 25 результаты показателя СКФ_{по СКD-EPI} свидетельствуют о тяжести повреждения почек у пациентов с вдФП и постоянной формой ФП. Показатель СКФ_{по СКD-EPI} имел более низкие статистически значимые значения в этих группах в сравнении с данными во 2-й и 3-й группах, как на начало исследования, так и в динамике через год наблюдения.

В нашей работе нарушения липидного обмена на момент включения в исследование имели все пациенты, вне зависимости от формы ФП. По липидному профилю, представленному в таблице 26, статистически значимых отличий между группами больных на этапах нами отмечено не было.

Во всех группах уровень общего холестерина, ЛПНП, а также триглицеридов превышал рекомендованные значения для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, что в целом отражало ситуацию негативного холестеринового статуса данной категории больных. Отмечена положительная динамика по всем показателям, без достижения рекомендованных значений равномерно во всех группах пациентов.

Динамика изучаемых показателей гемостаза в период $V_1 - V_4$

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>P</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄	<i>p</i> ₃₋₄
ПВ, секунд, V_1	14,01 ±1,75	14,09 ±1,18	13,90 ±1,26	14,14 ±1,62	0,794	0,988	0,971	0,958	0,870	0,998	0,781
ПВ, секунд, V_2	14,28 ±1,36	13,99 ±0,97	13,82 ±1,09	13,93 ±1,20	0,161	0,504	0,128	0,344	0,840	0,992	0,945
ПВ, секунд, V_4	14,23 ±1,06	13,81 ±1,13	13,70 ±1,23	13,63 ±1,09	0,036	0,241	0,079	0,036	0,961	0,841	0,985
ТВ, секунд, V_1	15,78 ±1,64	16,53 ±1,75	16,18 ±2,07	16,35 ±2,35	0,159	0,130	0,653	0,351	0,734	0,951	0,960
ТВ, секунд, V_2	15,47 ±1,39	15,92 ±1,49	16,10 ±1,56	15,52 ±1,29	0,035	0,301	0,070	0,997	0,882	0,389	0,099
ТВ, секунд, V_4	15,44 ±1,27	15,92 ±1,37	15,88 ±1,83	15,37 ±1,30	0,100	0,339	0,397	0,995	0,999	0,208	0,250
ПИ, %, V_1	87,03 ±12,82	83,48 ±16,75	86,24 ±14,04	85,57 ±13,31	0,530	0,490	0,989	0,936	0,689	0,839	0,993
ПИ, %, V_2	87,16 ±12,95	85,40 ±14,86	86,68 ±11,95	88,94 ±11,62	0,475	0,873	0,997	0,870	0,943	0,402	0,756
ПИ, %, V_4	90,10 ±11,57	87,06 ±15,70	89,94 ±11,34	91,69 ±10,52	0,277	0,596	1,000	0,912	0,613	0,215	0,877
АЧТВ, секунд, V_1	29,06 ±4,04	31,27 ±5,93	31,59 ±4,70	30,49 ±6,09	0,032	0,082	0,033	0,412	0,985	0,835	0,633
АЧТВ, секунд, V_2	30,25 ±6,03	29,92 ±4,13	30,99 ±3,39	29,05 ±3,61	0,092	0,977	0,782	0,425	0,510	0,665	0,060
АЧТВ, секунд, V_4	28,77 ±5,12	29,54 ±4,51	30,01 ±5,26	28,37 ±4,22	0,265	0,846	0,530	0,974	0,954	0,586	0,266
Фибриноген, г/л, V_1	5,12 ±1,09	4,69 ±0,75	4,77 ±1,02	4,73 ±0,84	0,032	0,040	0,140	0,080	0,954	0,993	0,995
Фибриноген, г/л, V_2	4,95 ±0,78	4,70 ±0,77	4,79 ±0,92	4,76 ±0,79	0,370	0,322	0,699	0,558	0,924	0,977	0,996
Фибриноген, г/л, V_4	4,68 ±0,78	4,81 ±0,96	4,76 ±0,92	4,92 ±0,84	0,561	0,878	0,961	0,500	0,994	0,905	0,781

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, ПВ – протромбиновое время, *V* – визит.

Динамика показателей биохимического анализа крови в период $V_1 - V_4$

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Мочевина, ммоль/л, V_1	7,0 ±2,1	7,3 ±1,9	6,6 ±1,6	7,1 ±2,5	0,305	0,852	0,741	0,978	0,268	0,978	0,490
Мочевина, ммоль/л, V_2	6,6 ±1,5	7,1 ±1,6	6,5 ±1,7	6,7 ±1,8	0,232	0,397	0,987	0,949	0,212	0,716	0,809
Мочевина, ммоль/л, V_4	6,6 ±1,4	6,9 ±1,9	7,0 ±1,7	6,9 ±2,1	0,767	0,796	0,779	0,862	1,000	0,999	0,999
Общий белок, г/л, V_1	73,8 ±8,1	74,8 ±7,7	75,2 ±8,1	75,2 ±8,4	0,728	0,903	0,742	0,770	0,987	0,992	1,000
Общий белок, г/л, V_2	76,3 ±9,1	72,9 ±7,1	73,9 ±7,6	74,1 ±8,3	0,124	0,088	0,373	0,414	0,879	0,838	1,000
Общий белок, г/л, V_4	77,3 ±9,9	73,9 ±8,3	73,6 ±7,9	74,4 ±9,3	0,137	0,199	0,139	0,345	0,998	0,991	0,963
Билирубин, мкмоль, V_1	14,0 ±4,6	12,1 ±3,7	12,8 ±3,5	13,1 ±4,6	0,096	0,064	0,405	0,662	0,791	0,534	0,976
Билирубин, мкмоль, V_2	12,6 ±3,8	10,2 ±3,5	10,9 ±2,91	12,7 ±3,8	< 0,001	0,001	0,042	0,999	0,680	< 0,001	0,026
Билирубин, мкмоль, V_4	11,41 ±3,7	9,7 ±2,6	10,1 ±2,73	10,8 ±3,8	0,042	0,046	0,209	0,861	0,895	0,231	0,623
Креатинин, ммоль/л, V_1	129,5 ±16,8	111,1 ±15,4	112,3 ±15,47	127,6 ±15,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,550	0,937	0,001	0,005
Креатинин, ммоль/л, V_2	114,1 ±15,8	105,1 ±13,9	105,4 ±15,3	111,9 ±14,8	< 0,001	0,002	< 0,001	0,889	0,806	0,017	0,001
Креатинин, ммоль/л, V_4	115,0 ±16,4	104,2 ±12,7	106,6 ±14,1	114,2 ±12,8	0,001	0,040	0,024	1,000	0,997	0,023	0,013

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, V – визит.

Таблица 25

Динамика показателя СКФ_{по СКД-ЕРІ} (мл / мин. / 1,73 м²) в период V₁ – V₄

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄	<i>p</i> ₃₋₄
СКФ:											
V ₁	66,65 ±9,65	78,07 ±14,65	79,33 ±14,01	69,57 ±11,70	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,022	1,000	< 0,001	< 0,001
V ₂	64,30 ±12,38	77,44 ±12,83	78,48 ±15,54	65,63 ±11,11	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,992	0,969	< 0,001	< 0,001
V ₃	65,53 ±15,65	79,46 ±13,98	79,62 ±15,65	65,42 ±11,93	< 0,001	0,010	0,008	0,284	1,000	< 0,001	< 0,001

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, СКФ_{СКД-ЕРІ} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, V – визит.

Таблица 26

Динамика показателей липидного профиля в период $V_1 - V_4$

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
Общий ХС, ммоль/л, V_1	6,29 ±1,19	6,21 ±1,21	6,01 ±1,30	5,92 ±1,13	0,268	0,986	0,558	0,304	0,770	0,503	0,974
Общий ХС, ммоль/л, V_2	5,97 ±1,09	5,73 ±1,45	5,61 ±1,27	5,45 ±1,21	0,146	0,734	0,401	0,112	0,943	0,590	0,904
Общий ХС, ммоль/л, V_4	5,54 ±1,09	5,12 ±1,29	5,06 ±0,99	4,96 ±0,90	0,042	0,185	0,102	0,037	0,991	0,874	0,967
ХС ЛПНП, ммоль/л, V_1	4,16 ±0,75	4,10 ±0,68	3,82 ±0,78	3,90 ±0,78	0,033	0,961	0,053	0,191	0,165	0,435	0,940
ХС ЛПНП, ммоль/л, V_2	3,94 ±0,85	3,98 ±0,77	3,70 ±0,84	3,67 ±0,79	0,061	0,991	0,378	0,247	0,213	0,123	0,995
ХС ЛПНП, ммоль/л, V_4	3,49 ±1,03	3,28 ±0,86	3,22 ±0,84	3,15 ±0,80	0,243	0,619	0,395	0,205	0,981	0,849	0,973
ХС ЛПВП, ммоль/л, V_1	2,27 ±0,52	2,36 ±0,52	2,37 ±0,45	2,21 ±0,44	0,171	0,692	0,631	0,890	1,000	0,269	0,227
ХС ЛПВП, ммоль/л, V_2	2,20 ±0,49	2,18 ±0,55	2,17 ±0,43	2,09 ±0,43	0,569	0,996	0,978	0,559	0,998	0,687	0,797
ХС ЛПВП, ммоль/л, V_4	2,05 ±0,43	1,95 ±0,46	2,08 ±0,38	1,98 ±0,42	0,357	0,624	0,990	0,846	0,377	0,979	0,634
ТГ, ммоль/л, V_1	1,60 ±0,55	1,59 ±0,55	1,57 ±0,53	1,50 ±0,54	0,762	1,000	0,991	0,764	0,997	0,815	0,904
ТГ, ммоль/л, V_2	1,53 ±0,51	1,52 ±0,54	1,63 ±0,59	1,52 ±0,68	0,666	0,998	0,818	0,998	0,705	1,000	0,704
ТГ, ммоль/л, V_4	1,54 ±0,45	1,48 ±0,51	1,49 ±0,49	1,41 ±0,44	0,558	0,908	0,949	0,493	0,999	0,857	0,788

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.

4.4. Результаты мониторинга офисного уровня АД

Результаты исследования в течение 12 месяцев исследования уровня офисного АД в сравнении групп между собой в дисперсионном анализе ANOVA представлены в таблице 27 и для наглядности на рисунках 17, 18.

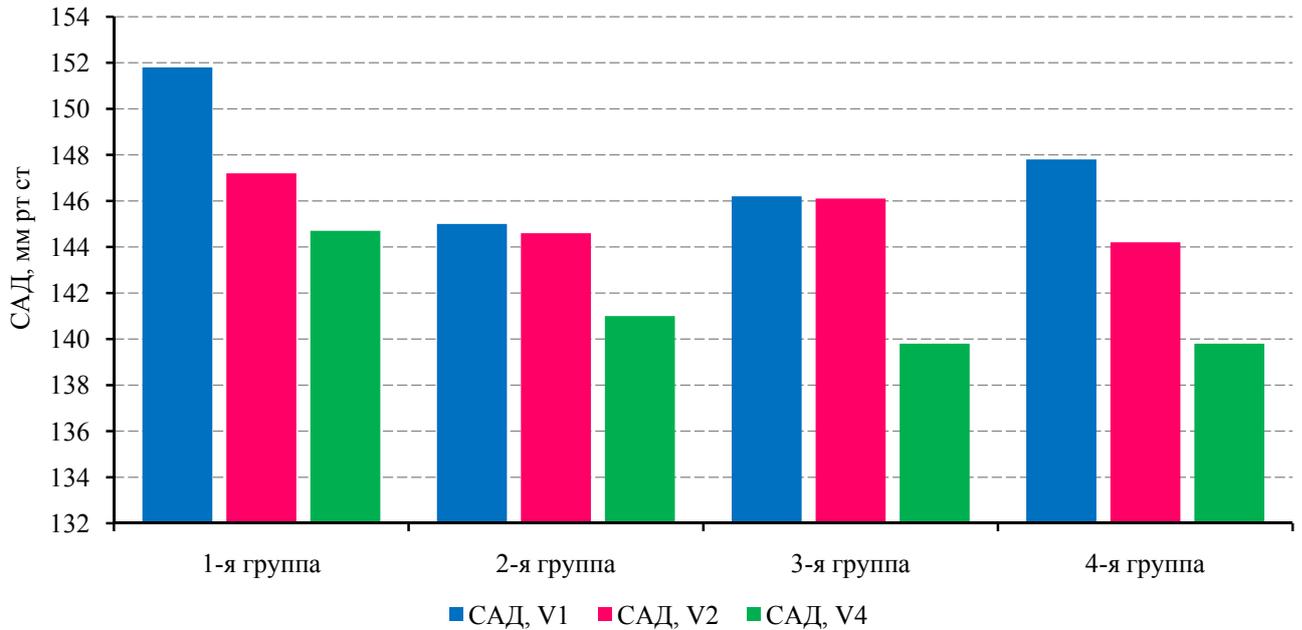


Рисунок 17. Динамика уровня САД в период $V_1 - V_4$

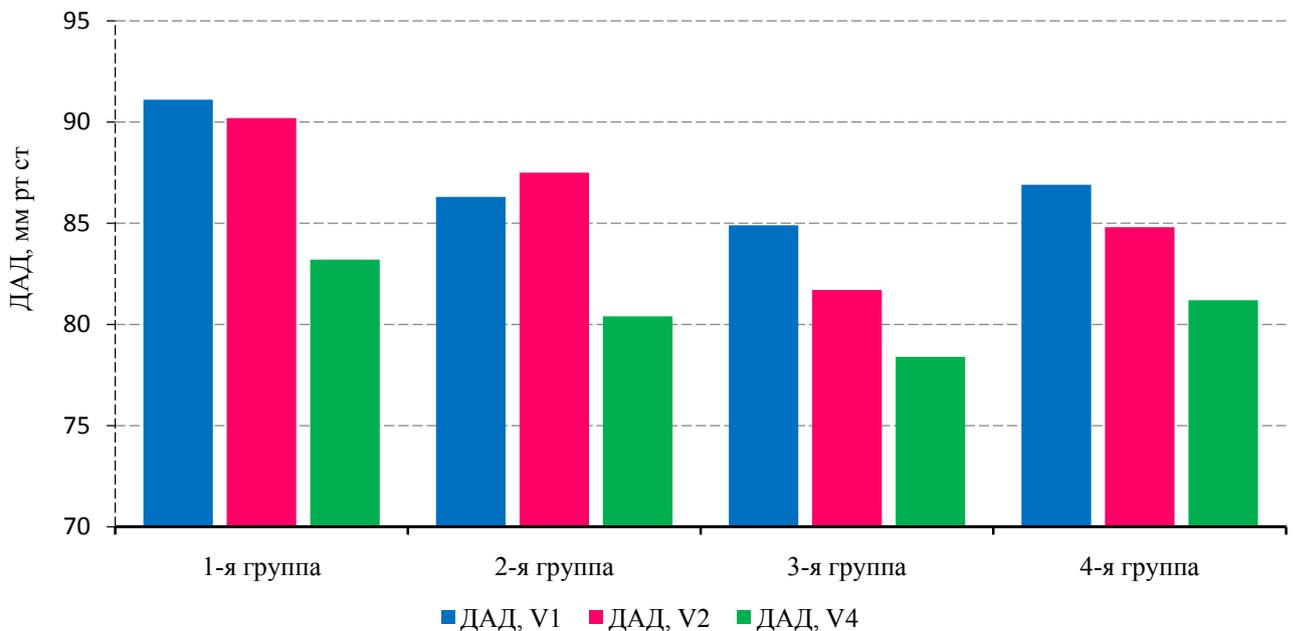


Рисунок 18. Динамика уровня ДАД в период $V_1 - V_4$

Отмечено, что в период V_1 у больных всех групп были высокие показатели как САД, так и ДАД. Обращают на себя внимание статистически значимо более

высокие показатели САД и ДАД у пациентов 1-й группы в сравнении с больными с постоянной и персистирующей формами ФП ($\chi^2 = 43,1$; $p = 0,015$), а также САД в сравнении с пациентами всех групп ($\chi^2 = 19,6$; $p < 0,001$). Через 12 месяцев наблюдения на фоне снижения ДАД внутри каждой группы показатель ДАД статистически значимо не различался при сравнении между группами пациентов с различными формами ФП, перенесших КЭИ.

4.5. Результаты исследования фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ

Данные сравнительного анализа групп пациентов между собой по показателю ФВ ЛЖ представлены в таблице 28 и наглядно на рисунке 19. По результатам наблюдения по показателю ФВ ЛЖ группы пациентов со всеми формами ФП статистически значимо были отличны между собой в дисперсионном анализе ANOVA. Наименьшие значения ФВ ЛЖ установлены в группе пациентов с вДФП, перенесших КЭИ, как на начало исследования, так и в сравнении с другими формами ФП через 6 месяцев ($\chi^2 = 29,8$; $p < 0,001$) и 12 месяцев ($\chi^2 = 37,5$; $p < 0,001$) наблюдения.

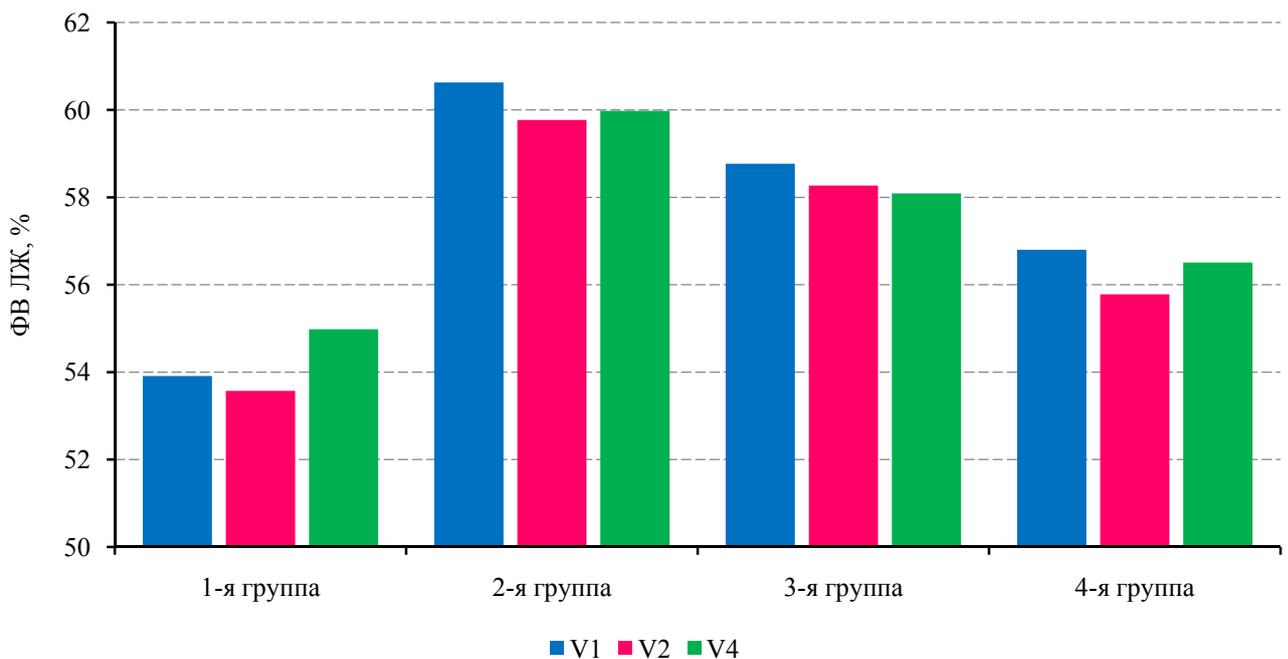


Рисунок 19. Результаты исследования ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ в период $V_1 - V_4$

Таблица 27

Динамика уровня офисного артериального давления (САД и ДАД) в период $V_1 - V_4$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄
САД, мм рт. ст., V_1	151,8 ±8,3	145,0 ±6,4	146,2 ±8,2	147,8 ±7,1	< 0,001	0,025	< 0,038	0,001	< 0,001	< 0,001
САД, мм рт. ст., V_2	147,2 ±8,1	144,6 ±5,7	146,1 ±7,6	144,2 ±8,6	0,001	0,049	0,160	< 0,001	0,958	0,452
САД, мм рт. ст., V_4	144,7 ±5,5	141,0 ±8,1	139,8 ±7,5	139,8 ±7,8	< 0,001	0,048	0,037	< 0,001	0,538	< 0,059
ДАД, мм рт. ст., V_1	91,1 ±5,0	86,3 ±7,4	84,9 ±8,3	86,9 ±5,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	0,638	0,963
ДАД, мм рт. ст., V_2	90,2 ±3,9	87,5 ±4,3	81,7 ±5,4	84,8 ±3,3	< 0,001	0,004	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002
ДАД, мм рт. ст., V_4	83,2 ±6,1	80,4 ±5,4	78,4 ±6,7	81,2 ±8,2	0,003	0,126	0,001	0,389	0,370	0,931

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, V – визит.

Таблица 28

Результаты исследования ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ в период $V_1 - V_4$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄
ФВ ЛЖ, %, V_1	53,91 ±6,11	60,63 ±6,06	58,77 ±6,75	56,80 ±6,79	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,048	0,353	0,004
ФВ ЛЖ, %, V_2	53,57 ±6,29	59,77 ±5,98	58,27 ±6,71	55,78 ±7,16	< 0,001	< 0,001	0,001	0,234	0,568	0,003
ФВ ЛЖ, %, V_4	54,98 ±5,50	59,98 ±5,27	58,09 ±6,66	56,51 ±7,31	< 0,001	< 0,001	0,061	0,613	0,363	0,019

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, V – визит.

Отдельно проведен анализ динамики ФВ ЛЖ внутри каждой группы в сравнении показателя на начало исследования с данными через 6 и 12 месяцев. Так в группе пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, показатель ФВ ЛЖ не имел статистически значимых отличий в сравнении V_1 с V_2 ($p = 0,884$) и V_1 с V_4 ($p = 0,751$). В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, показатель ФВ ЛЖ так же не имел статистически значимых отличий в сравнении V_1 с V_2 ($p = 0,916$) и V_1 с V_4 ($p = 0,793$). В группе пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, отсутствовала статистически значимая динамика показателя ФВ ЛЖ в сравнении данных на начало исследования и через 6 месяцев ($p = 0,945$) наблюдения, а так же через двенадцать месяцев – ($p = 0,882$). В группе пациентов с постоянной формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ нами не усмотрено статистически значимое изменение показателя ФВ ЛЖ: $V_1 - V_2$ ($p = 0,654$) и $V_1 - V_4$ ($p = 0,859$).

4.6. Результаты исследования показателя галектин-3 и NT-proBNP в течение года наблюдения

Данные сравнительного анализа групп пациентов между собой по показателю галектин-3 представлены в таблице 29 и наглядно на рисунке 20. Нами установлено, что показатель галектин-3 имеет статистически значимо самые высокие значения в группе пациентов с вдФП на всех этапах исследования в сравнении с другими группами на начало исследования. Через 12 месяцев на фоне снижения данного параметра у пациентов со всеми формами ФП, на конец исследования по показателю галектин-3 нами не отмечено в дисперсионном анализе ANOVA статистически значимых различий групп между собой.

Данные сравнительного анализа групп пациентов между собой по показателю NT-proBNP представлены в таблице 29 и наглядно на рисунке 21. Нами установлено, что показатель NT-proBNP имеет статистически значимо самые высокие значения в группе пациентов с вдФП на всех этапах исследования в сравнении с другими группами на начало исследования и через 12 месяцев наблюдения ($\chi^2 = 49,11$; $p < 0,001$).

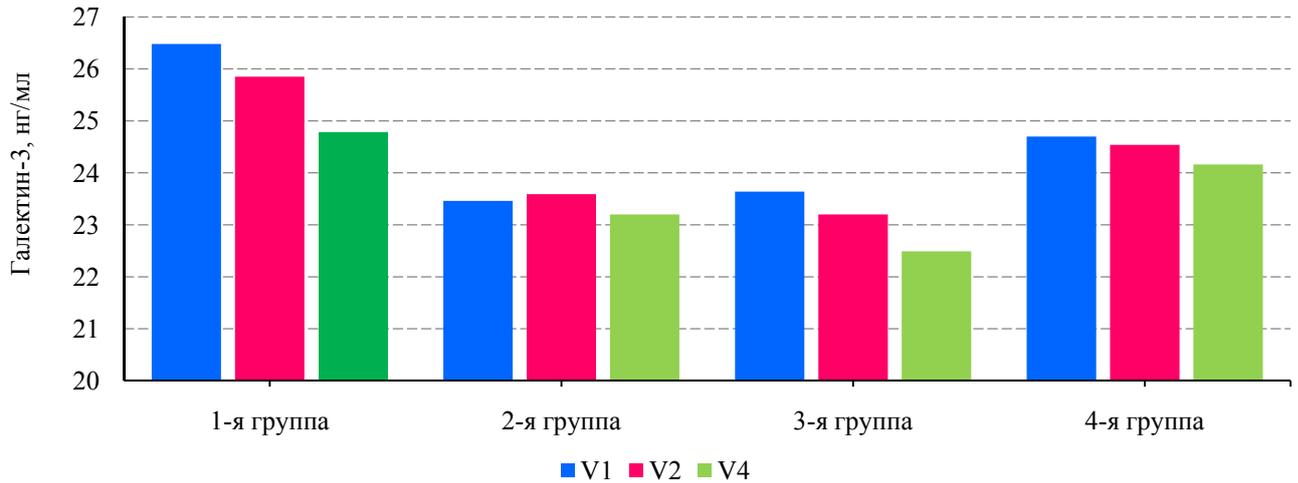


Рисунок 20. Результаты исследования показателя галектина-3 в период $V_1 - V_4$

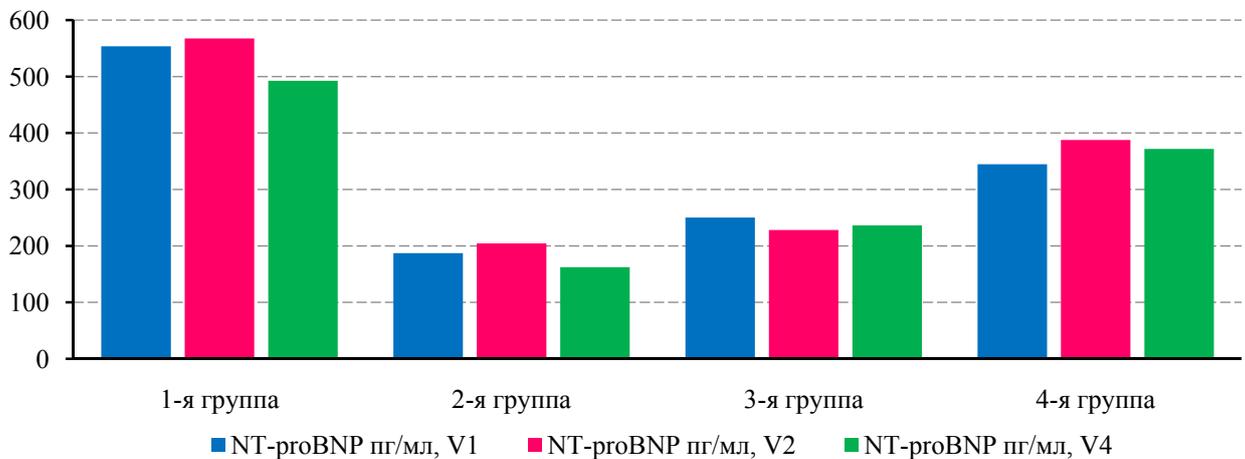


Рисунок 21. Результаты исследования показателя NT-proBNP в период $V_1 - V_4$

4.7. Результаты изучаемых показателей эндотелиальной дисфункции: фактора Виллебранда, плазминогена и антитромбина III в течение года наблюдения

Изучение параметров ЭД у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и их потенциальной прогностической значимости представляется чрезвычайно важным вопросом, ответ на который позволит в условиях реальной клинической практики снизить риски развития неблагоприятных клинических исходов в данной популяции больных.

Изучение параметров ЭД у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и их потенциальной прогностической значимости представляется чрезвычайно важным вопросом, ответ на который позволит в условиях реальной клинической практики снизить риски развития неблагоприятных клинических исходов в данной популяции больных.

Таблица 29

Данные исследования показателей галектин-3 и NT-proBNP в период $V_1 - V_4$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄
Галектин-3, нг/мл:										
V_1	26,48 ±4,25	23,46 ±2,99	23,64 ±3,68	24,70 ±3,79	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,033	0,992	0,226
V_2	25,85 ±4,41	23,59 ±3,65	23,20 ±3,72	24,74 ±4,21	0,001	0,010	0,002	0,416	0,947	0,357
V_4	24,78 ±4,17	23,20 ±3,24	22,49 ±3,84	24,16 ±4,39	0,014	0,162	0,015	0,848	0,760	0,569
NT-proBNP пг/мл:										
V_1	553,46 ±469,26	187,13 ±254,61	250,14 ±317,33	344,58 ±369,09	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,020	0,504	0,014
V_2	567,35 ±474,84	204,35 ±281,18	228,12 ±250,28	387,49 ±375,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,067	0,733	0,003
V_4	492,59 ±439,13	162,22 ±201,26	236,30 ±235,52	371,76 ±376,05	< 0,001	< 0,001	0,003	0,238	0,294	0,005

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, V – визит.

Функции эндотелия достаточно описаны и продолжают изучаться. Так в монографии С.Б. Болевича и В.А. Войнова (2012 г.) подробным образом изложены патофизиологические механизмы развития дисфункции эндотелия и связанной с ней патологии в виде нарушений регуляции сосудистого тонуса, нарушениях системы гемостаза, процессах ремоделирования кровеносных сосудов и ангиогенезе [Болевич С.Б., Войнов В.А., 2012]. Авторы подробно описывают фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждения эндотелия и способствующие гемокоагуляции и тромбообразованию.

Наши результаты, представленные в таблице 30, показывают изучаемые маркеры ЭД в сравнении между группами пациентов в период $V_1 - V_4$. Отмечено, что у пациентов с вдФП имеет место статистически заметный высокий показатель фВ в сравнении с больными других групп на момент включения в исследование. Через 12 месяцев наблюдения уровень фВ у больных вдФП, перенесших КЭИ, был выше, чем у пациентов всех групп и статистически значимо в отношении больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП ($\chi^2 = 12,33$; $p = 0,019$).

При оценке динамики показателей (плазминогена и антитромбина III, фВ) в каждой группе нами не отмечено статистически значимых различий между V_1 и V_4 , за исключением снижения АТ III в группе пациентов с персистирующей формой ФП. Наименьшее значение АТ III установлено в группах пациентов вдФП и с постоянной формой ФП.

В течение года наблюдения в группе пациентов с вдФП не отмечено статистически значимого снижения фВ на V_2 ($p = 0,074$) и V_4 ($p = 0,098$) в сравнении с V_1 . Так же не получены статистически значимые изменения по показателям плазминогена и антитромбина III. Так в течение года наблюдения в группе пациентов с вдФП не отмечено статистически значимого повышения плазминогена на V_2 ($p = 0,625$) и V_4 ($p = 0,713$) в сравнении с V_1 . Показатель АТ III у пациентов 1-й группы статистически значимо не различался между V_1 и V_2 ($p = 0,815$), а так же между V_1 и V_4 ($p = 0,742$).

Таблица 30

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции: фактора Виллебранда, плазминогена и антитромбина III

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₁₋₄	<i>p</i> ₂₋₃	<i>p</i> ₂₋₄
фВ, %:										
<i>V</i> ₁	163,10 ±22,47	147,22 ±22,60	153,72 ±14,27	152,17 ±15,62	< 0,001	< 0,001	0,028	0,007	0,215	0,453
<i>V</i> ₂	154,95 ±15,42	138,79 ±28,41	150,71 ±15,66	147,95 ±19,42	< 0,001	< 0,001	0,658	0,221	0,007	0,056
<i>V</i> ₄	158,24 ±19,91	145,56 ±19,07	141,27 ±23,38	152,78 ±18,81	< 0,001	0,008	< 0,001	0,521	0,670	0,240
Плазминоген, %:										
<i>V</i> ₁	83,60 ±7,66	92,53 ±6,67	90,60 ±6,91	86,72 ±8,78	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,089	0,473	< 0,001
<i>V</i> ₂	83,60 ±7,66	92,53 ±6,67	90,60 ±6,91	86,72 ±8,78	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,089	0,473	< 0,001
<i>V</i> ₄	85,42 ±8,02	92,74 ±7,27	88,23 ±9,17	86,79 ±8,07	< 0,001	< 0,001	0,286	0,840	0,017	0,001
АТ III, %:										
<i>V</i> ₁	71,75 ±8,74	76,97 ±10,11	75,39 ±9,26	69,78 ±8,17	< 0,001	0,007	0,105	0,607	0,756	< 0,001
<i>V</i> ₂	72,43 ±9,19	79,33 ±10,97	76,38 ±9,55	70,51 ±8,38	< 0,001	< 0,001	0,098	0,675	0,295	< 0,001
<i>V</i> ₄	71,22 ±11,09	80,93 ±12,78	73,46 ±11,22	70,58 ±9,48	< 0,001	< 0,001	0,676	0,988	0,001	< 0,001

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, *V* – визит, АТ – антитромбин, фВ – фактор Виллебранда.

4.8. Результаты изучаемых показателей микроциркуляции в группах больных на момент включения их в исследование

На начало исследования нами выдвинута гипотеза о том, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ, выявляются более выраженные повреждения на уровне микроциркуляторного русла, и связанные с ними функциональные изменения кровотока.

Изучение процессов регуляции кровотока на уровне микроциркуляции представляется значимым для получения информации об их вкладе в патогенез развития тромбоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Множественность поражений на уровне макро – и микроциркуляторного русла у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, с развитием каскада патофизиологических реакций, приводящих к ишемии органов и тканей, требует особого внимания.

В настоящее время сформулирована концепция системного атеротромботического гемодинамического синдрома, в рамках которого активно обсуждается роль и участие сосудов микроциркуляторного русла [Kazuomi Kario, 2016]. Считаем, что оценка состояния микроциркуляторного русла имеет диагностическую и прогностическую ценность в комплексе изучаемых клиническо-диагностических характеристик больных с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ.

Данные, полученные с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ, представлены в таблице 31.

В процессе изучения параметров микроциркуляции мы отметили, что у пациентов 1-й группы статистически значим более низкий показатель микроциркуляции среднего значения перфузии (М) и коэффициент вариации микрокровотока (K_V) относительно других групп наблюдения, а также повышен РКК статистически значимо относительно пациентов 2-й и 3-й групп. С учётом полученных данных преобладающий тип нарушения микроциркуляции у пациентов с вДФП, перенесших КЭИ, можно охарактеризовать, как спастический.

**Показатели микроциркуляции,
полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии
в наблюдаемых группах на V_1**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> ANOVA
<i>M</i> , пф.ед.	9,64 ±1,44 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0410	11,48 ±2,06 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,056 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,867	10,34 ±1,62 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,058	11,13 ±4,16 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,013	0,043
<i>K_V</i>	9,73 ±3,36 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,001 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,001	12,36 ±4,02 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,001 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,064	8,54 ±2,80 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,037	10,90 ±3,08 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,592	< 0,001
<i>Ан/СКО</i>	0,49 ±0,09 <i>p</i> ₁₋₂ = 1,000 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,319	0,49 ±0,10 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,289 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,892	0,53 ±0,15 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,066	0,50 ±0,11 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,915	0,257
<i>Ам/СКО</i>	0,39 ±0,08 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,055 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,069	0,46 ±0,11 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,440 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,989	0,47 ±0,15 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,036	0,44 ±0,03 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,025	0,052
<i>Аэ/СКО</i>	0,45 ±0,16 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,898 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,957	0,43 ±0,15 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,991 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,125	0,44 ±0,18 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,043	0,41 ±0,14 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,490	0,659
<i>РКК</i>	130,21 ±28,15 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,025 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,032	123,56 ±11,52 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,999 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,156	123,95 ±8,21 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,022	130,57 ±8,22 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,791	0,005
<i>I</i>	25,51 ±1,80 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,035 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,041	31,46 ±1,49 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,781 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,637	31,73 ±1,48 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,076	30,80 ±1,75 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,041	0,032
<i>Sm</i>	3,60 ±0,98 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,031 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,350	4,15 ±1,37 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,467 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,215	3,89 ±0,74 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,076	3,81 ±0,83 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,648	0,194
<i>R/S</i>	0,48 ±0,36 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,996 <i>p</i> ₁₋₃ = 1,000	0,50 ±0,33 <i>p</i> ₂₋₃ = 0,999 <i>p</i> ₂₋₄ = 0,904	0,49 ±0,44 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,611	0,54 ±0,40 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,804	0,803

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, *Ам* – амплитуда миогенных вазомоций, *Ан* – амплитуда нейрогенных вазомоций, *Аэ* – амплитуду эндотелиальных вазомоций, пф. ед. – перфузионные единицы, *M* – уровень базальной перфузии, *K_V* – коэффициент вариации, *РКК* – резерв кровотока, *Sm* – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; *I* – индекс удельного потребления кислорода в ткани; *R/S* – показатель, механизмы, координирующие сосудистый тонус.

Было установлено, что в группах наблюдения отмечалась разнонаправленная картина в отношении преобладания типа нарушения микроциркуляции. Данные по типам микроциркуляции в группах наблюдения представлены на рисунке 22. Так, у большинства (46 / 70,8 %) пациентов 1-й группы на момент включения их в исследования определялся спастический тип нарушения микроциркуляции статистически значимо в сравнении с пациентами 2-й группы ($p = 0,008$), 3-й группы ($p = 0,023$) и 4-й ($p = 0,031$). У большинства (39 / 60,0 %) пациентов 4-й группы на момент включения их в исследования отмечен застойный тип нарушения микроциркуляции статистически значимо в сравнении с пациентами 1-й группы ($p = 0,015$) и без различий с больными других наблюдаемых групп. Полученные данные свидетельствуют в целом об изменениях активности регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла в каждой группе, с наименьшей его активностью у пациентов 1-й и 4-й групп.

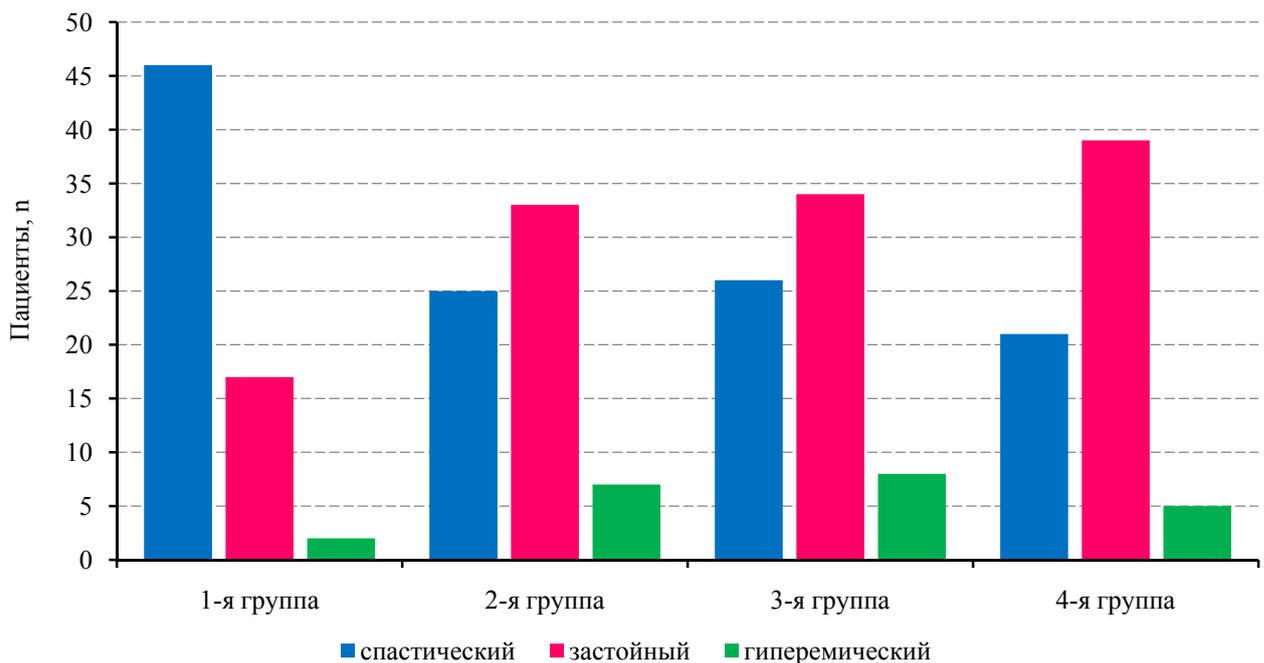


Рисунок 22. Тип микроциркуляции в исследуемых группах на V_1

Параметры, отражающие регуляцию сосудистого русла на уровне микроциркуляции: $Aэ/\sigma$, $Ан/\sigma$, $Ам/\sigma$ – не имели статистически значимых различий у пациентов всех групп. Это указывает на имеющиеся нарушения компенсаторных возможностей регуляции сосудистого тонуса, связанные с наличием у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, коморбидной патологии,

приводящей по единым патогенетическим механизмам к дизрегуляции просвета сосудов на уровне МЦ.

Самые низкие значения Ам отмечены в группе больных с вдФП, однако без статистической значимости в сравнении с другими группами, что в целом характеризует всех пациентов, включенных в исследование, как имеющих нарушения миогенной регуляции сосудистого тонуса со снижением числа открытых прекапиллярных сфинктеров и количества функционирующих капилляров.

Самыми значимыми при анализе параметров микроциркуляторного статуса пациентов с ФП, перенесших, КЭИ, считаем полученные данные о нарушениях процессов регуляции сосудистого тонуса на уровне МЦ.

Можно предположить, что данный механизм, наряду и во взаимосвязи с другими повреждающими факторами, лежит в основе развития тромбоэмболических событий при ФП, а также является важнейшим звеном формирования протромбогенного статуса в условиях коморбидной патологии.

4.9. Результаты изучаемых показателей

оксигенации мембраны эритроцитов в группах больных на $V_1 - V_4$

Достаточный уровень оксигенации органов и тканей обеспечивается не только эффектами регуляции сосудистого тонуса на уровне МЦ, но также морфофункциональными характеристиками эритроцитов. Важнейшим элементом эритроцита является его мембрана, поддерживающая структуру цитоскелета, обеспечивающая упругость и достаточную степень деформации при прохождении на уровне микрососудов.

Безусловный интерес представляют изучение механизмов повреждения мембраны и нарушение двояковогнутой формы эритроцита с целью дальнейших возможностей их фармакологической коррекции, с использованием современных диагностических методов.

Нами выдвинута гипотеза о наличии патологических изменений структуры мембраны эритроцитов и параметров ее оксигенации у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

По результатам изучения характеристик мембран эритроцитов мы установили изменения функциональных свойств мембран эритроцитов с их множественными деформациями и повышением 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 32.

Таблица 32

Динамика показателей оксигенации мембраны эритроцитов на $V_1 - V_4$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i> 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 $p_{2-3} = 0,817$ $p_{2-4} = 0,159$	14,31 ±1,59 $p_{3-4} = 0,017$	13,17 ±1,05 $p_{4-1} = 0,029$	< 0,001
dy_2/dy_1 , V_1	0,0640 ±0,0082 $p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,319$	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 $p_{2-3} = 0,0550$ $p_{2-4} = 0,0505$	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 ($\chi^2 = 0,56$; $p = < 0,001$).

Важно отметить, что сохранение функциональной способности эритроцитов к их физиологической деформации очень важно. Эритроциты неоднократно претерпевают деформации при прохождении через узкие сосуды микроциркуляторного русла. Высокая степень деформируемости эритроцитов в том числе определяется состоянием клеточной мембраны. Известно, что цитоскелет играет важную роль в целостности мембраны эритроцитов, дефекты мембранных белков приводят к патологическим изменениям мембраны и снижению ее механической прочности [Коркушко О. В. и соавт., 2011; Сергунова В.А. и соавт, 2013].

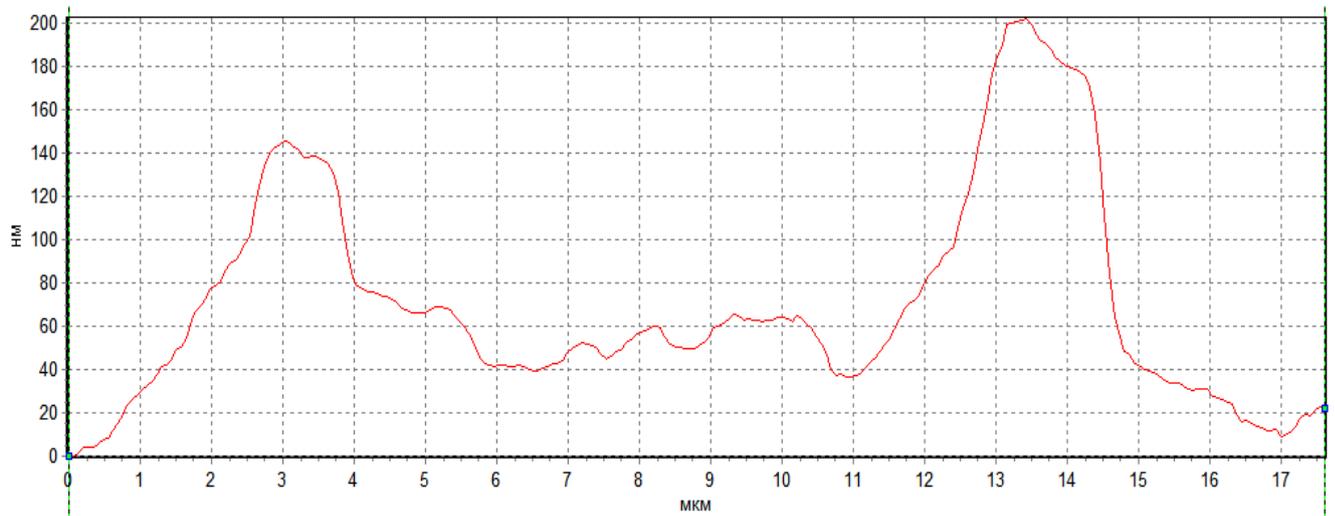
Наши данные показывают степень повреждения мембраны эритроцитов, что негативно отражается на способности их к деформации, и как следствие, выполнения достаточной степени оксигенации.

На рисунке 23 представлен пример визуализации нативных эритроцитов пациента (мужчина, 68 лет с вдФП, перенесший КЭИ), где отмечены зоны высокой плотности агрегированных эритроцитов.

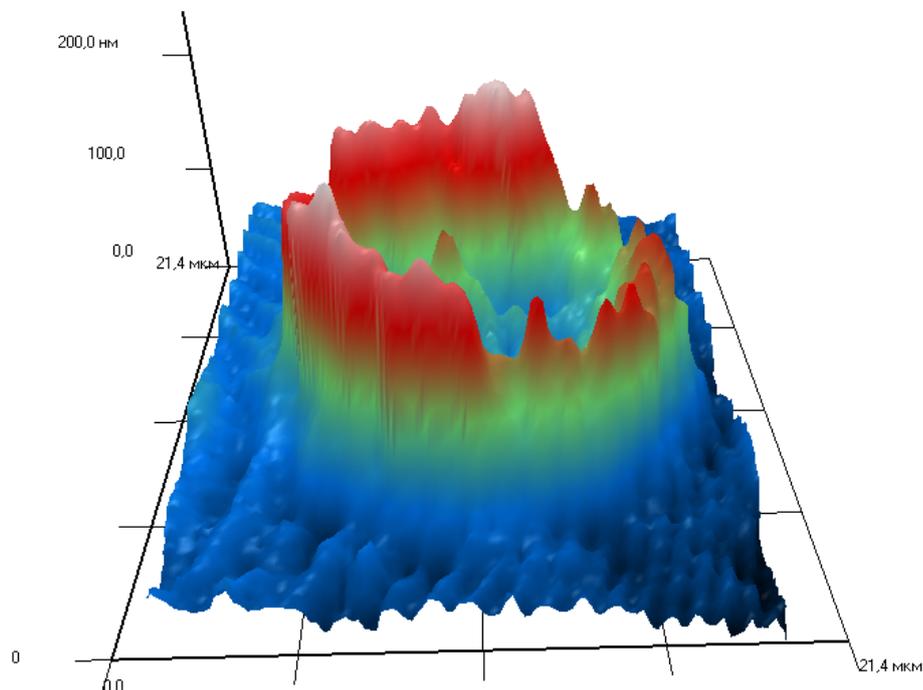


Рисунок 23. Нативные эритроциты
(ЭДТА-К3, фосфатно-солевой буфер, рН 7,4; 0,3 М сахароза).
Больной: 68 лет с вдФП, перенесший КЭИ

На рисунке 24 представлен фазовый профиль высоты мембраны эритроцита и на рисунке 25 представлен интерференционный «портрет» эритроцита у пациента 68 лет с вдФП, перенесшего КЭИ.



**Рисунок 24. Фазовый профиль высоты мембраны эритроцита.
Больной: 68 лет с вдФП, перенесший КЭИ**



**Рисунок 25. Интерференционный «портрет» эритроцита
(Ув. 20x7,5. Лазер: длина волны – 670 нм, мощность – 5 мВ)
Больной: 68 лет с вдФП, перенесший КЭИ**

Для сравнения на рисунках 26, 27 представлены фазовый профиль и интерференционный «портрет» эритроцита соответственно с откалиброванными

нормированными значениями мужчины в возрасте 68 лет без ФП и КЭИ в анамнезе. В сравнении с показателями фазового профиля здорового человека у пациента с вдФП наглядно представлено изменение мембраны эритроцита с высокой степенью вариабельности высот, что создает негативные условия по его деформации и снижает возможности оксигенации.

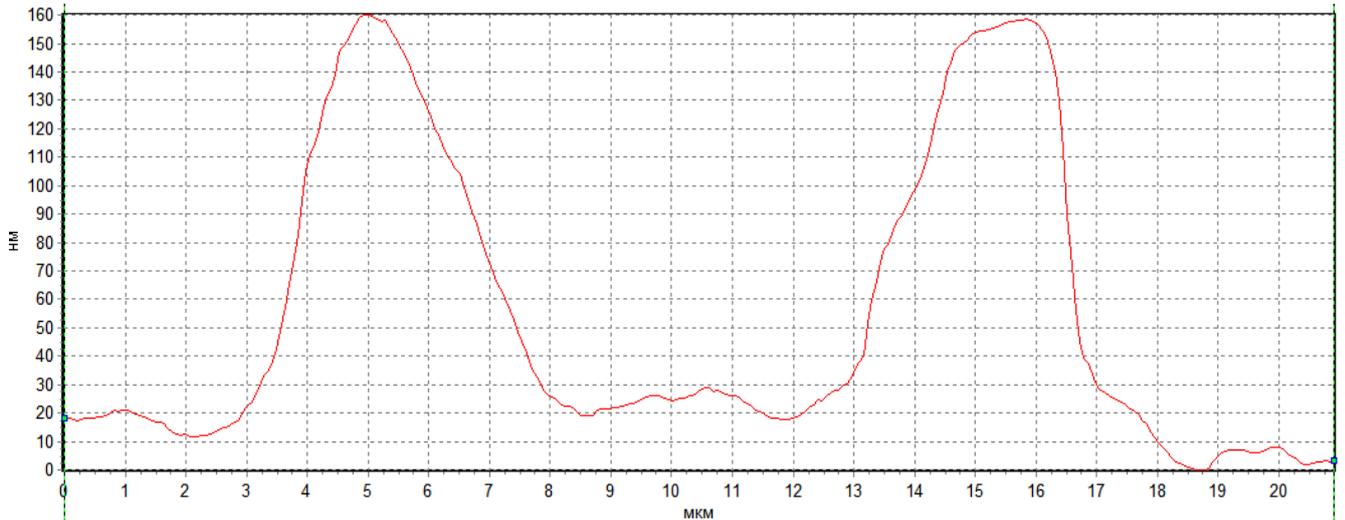


Рисунок 26. Фазовый профиль эритроцита с нормированными значениями у больного в возрасте 68 лет

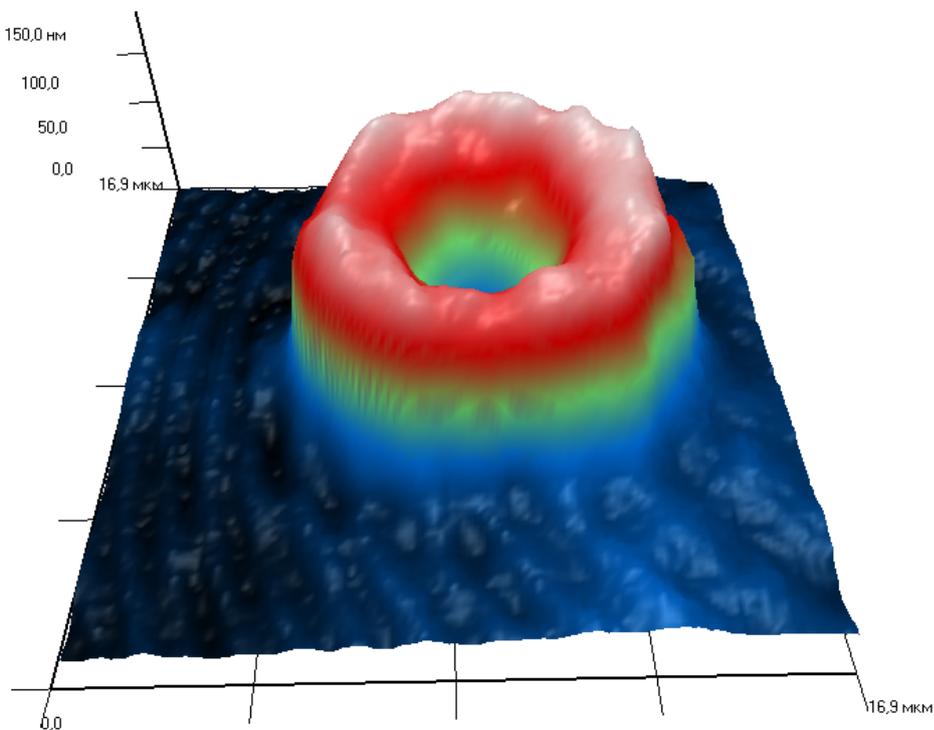


Рисунок 27. Интерференционный «портрет» эритроцита (ув. 20×7,5. Лазер: длина волны – 670 нм, мощность – 5 мВ), с нормированными значениями, мужчина, 68 лет

В экспериментальных работах показано, что патологические изменения локальной жесткости мембран эритроцитов оказывают отрицательное влияние на параметры гемодинамики [Ефремов Ю.М. и соавт., 2011; Мороз В.В и соавт., 2012]. В частности, в исследовании А.В. Муравьева и соавт. (2013) всесторонне рассматриваются аспекты взаимоотношения патологических изменений деформируемости эритроцитов и нарушение степени перфузии органов и тканей на уровне микроциркуляторного русла [Муравьев А.В. и соавт, 2013]. Подчеркивается, что снижение деформируемости эритроцитов нарушает локальную перфузию тканей, так как микрореологические свойства эритроцитов в наибольшей степени проявляются на уровне мелких сосудов. Для нашего исследования представляли несомненный интерес взаимосвязи между нарушениями степени оксигенации мембран эритроцитов с изучаемыми показателями микроциркуляции по ЛДФ у пациентов с различными формами ФП, перенесших КЭИ.

Для определения взаимосвязей между индексом оксигенации мембран эритроцитов и изучаемыми параметрами микроциркуляции по ЛДФ на V_1 проведен корреляционный анализ по Спирмену. Данные взаимосвязи выявлены у пациентов с вдФП и постоянной формой ФП, перенесших КЭИ.

У пациентов с вдФП и постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, установлены статистически значимые взаимосвязи между параметрами микроциркуляции по ЛДФ и измеряемыми параметрами мембран эритроцитов, а именно – между dy_2/dy_1 и Sm , а также между dy_2/dy_1 и $Aэ/\sigma$, $Aн/\sigma$, $Aм/\sigma$. Показатель Sm , как основной параметр, отражающий степень насыщения кислородом микрокровотока, у пациентов с вдФ, перенесших КЭИ, статистически значимо взаимосвязан с индексом dy_2/dy_1 ($r = -0,56$; $p = 0,029$). По параметрам, отражающим эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микрососудов, также отмечены статистически значимые корреляционные связи с индексом dy_2/dy_1 : $Aэ/\sigma$ ($r = -0,51$; $p = 0,033$); $Aн/\sigma$ ($r = -0,48$; $p = 0,017$); $Aм/\sigma$ ($r = -0,55$; $p = 0,009$).

В группе больных с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, показатель Sm статистически значимо взаимосвязан с индексом dy_2/dy_1 ($r = -0,49$; $p = 0,035$). По параметрам, отражающим эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию

микрососудов, также отмечены статистически значимые корреляционные связи с индексом dy_2/dy_1 : $Aэ/\sigma$ ($r = -0,48$; $p = 0,007$); $Aн/\sigma$ ($r = -0,52$; $p = 0,023$); $Aм/\sigma$ ($r = -0,43$; $p = 0,015$).

Наши данные в отношении изучения взаимосвязи индекса оксигенации мембраны эритроцитов и параметров микроциркуляции позволяют судить о том, что у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, отмечаются выраженные патологические нарушения микроциркуляции с формированием «жестких» эритроцитов, что во многом может способствовать нарушениям на уровне микроциркуляторного русла органов и тканей.

Таким образом, 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.

Полученные нами результаты сравнительного анализа групп – есть отражение изменений в динамике изучаемых показателей, что не позволяет интерпретировать их с прогностической значимостью. С целью выявления факторов риска, влияющих на прогноз развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, нами предпринят дальнейший анализ, уточняющий клинико-диагностические характеристики каждой группы больных.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

5.1. Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик групп больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

В данной главе представлены основные клинико-диагностические характеристики, позволяющие установить сходства и различия в группах больных в зависимости от формы фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ.

Для подтверждения полученных данных в предыдущей главе о различиях в группах больных с разными формами ФП, перенесших КЭИ, и решения в дальнейшем вопроса о наиболее значимых прогностических признаках в отношении риска развития неблагоприятного клинического исхода, нами проведен факторный анализ совокупно всей популяции больных ($n = 260$).

Считаем, что следует объяснить то, чем обусловлена необходимость проведения именно факторного анализа всей популяции больных на втором этапе исследования. Факторный анализ очень важен при анализе независимых между собой групп, он позволяет оценить комплексно характер изучаемого явления (в нашем случае изучаемых клинико-диагностических показателей) во взаимосвязях отдельных признаков.

В проведенном нами факторном анализе основное внимание было уделено выявлению обобщенных факторов, или латентных переменных (главных компонент), которые стоят за непосредственно измеряемыми конкретными показателями, оценёнными клиническими, лабораторными, инструментальными методами.

Во избежание статистической ошибки все признаки в факторном анализе рассматривались нами как равноправные.

Цель факторного анализа – сконцентрировать исходную информацию, выражая большое число рассматриваемых признаков через меньшее число более ёмких внутренних характеристик явления. Факторный анализ основан на анализе матрицы корреляций изучаемых признаков друг с другом. Если исходные признаки тесно связаны друг с другом, то достаточно небольшого числа факторов, чтобы их все объяснить. Если эти связи оказывались слабее, то необходимо было большее число факторов для восстановления исходной картины. Этот переход от большого числа признаков к нескольким латентным переменным называется *снижением размерности*. Снижение размерности позволяет устранить дублирование информации, исключив при этом малоинформативные или так называемые "шумящие" переменные, и построить предварительную концептуальную схему изучаемых явлений.

Поэтапно удаляя «лишние» переменные, которые можно было бы разложить на 2-3 фактора с хорошо воспроизводимыми корреляциями друг с другом, в итоге в факторную модель были включены следующие признаки: СКФ_{по} СКD-EP1, галектин-3, NT-proBNP, фВ, плазминоген, АТ III, показатель dy_2/dy_1 .

Выделение факторов осуществляли методом главных компонент. Для более четкой содержательной интерпретации получаемых факторов использовали ортогональное вращение методом варимакс.

Варимакс – метод ортогонального вращения, минимизирующий число переменных с высокими нагрузками на каждый фактор, представлен в таблице 33. Из всех показателей наиболее весомыми являются маркеры эндотелиальной дисфункции: фВ, плазминоген и антитромбин III.

Такая группировка по признакам позволяет сделать вывод о том, что пациенты с вдФП и постоянной формой ФП, перенесшие КЭИ, сходны по изучаемым клинико-диагностическим характеристикам так же, как пациенты с персистирующей и пароксизмальной формами ФП – между собой

Несмотря на то, что факторное решение создавалось без учета принадлежности пациентов к какой-либо группе на рисунке 28 четко отображено, 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. Координаты его определяются значениями латентных переменных, вычисленными как сумма произведения непосредственно наблюдаемых значений, выделенных признаков и факторных коэффициентов (scores), полученных в факторном анализе.

Таблица 33

Факторные нагрузки после ортогонального вращения

Показатели	1-я главная компонента	2-я главная компонента
СКФ _{по СКД-ЕРІ}	-0,55	0,43
Галектин-3, нг/мл	0,78	-0,13
NT-proBNP, пг/мл	0,77	-0,23
фВ, %	0,63	0,02
Плазминоген, %	0,11	0,80
АТ III, %	-0,28	0,48
dy_2/dy_1	-0,22	0,74

Примечание. СКФ_{по СКД-ЕРІ} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита.

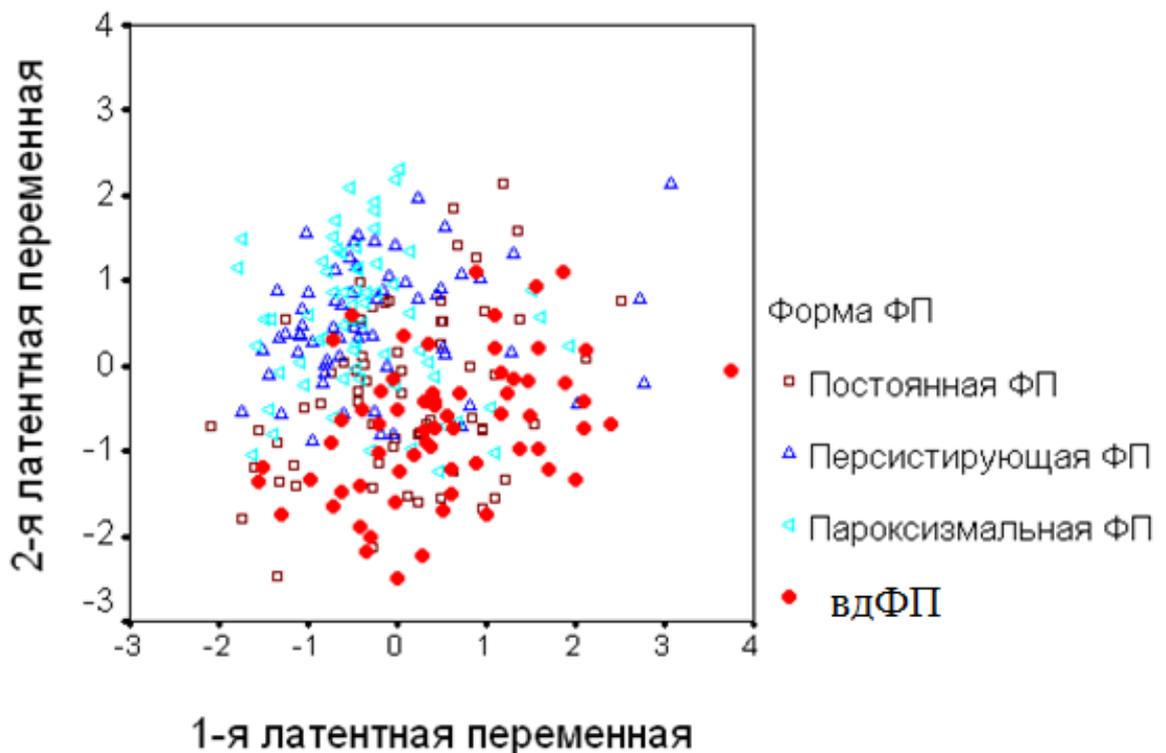


Рисунок 28. График условного разброса пациентов 4-х групп по виду ФП в пространстве двух новых признаков, или латентных переменных

Визуальный анализ данной скаттерограммы (графика разброса) показал преимущественное расположение больных 4-х групп в разных областях графика. Для большей наглядности расположения точек в пространстве сниженной размерности были вычислены координаты центров каждой из групп и их 95 % доверительные интервалы.

На рисунке 29 представлены не сами точки (пациенты), а только центры групп. Отчётливо видно, что больные 1-й и 4-й групп условно расположились по правую сторону 1-й оси и в отрицательной области 2-й оси. Пациенты 2-й и 3-й групп условно попали в левую часть 1-й оси и в верхнюю часть 2-й оси координат.

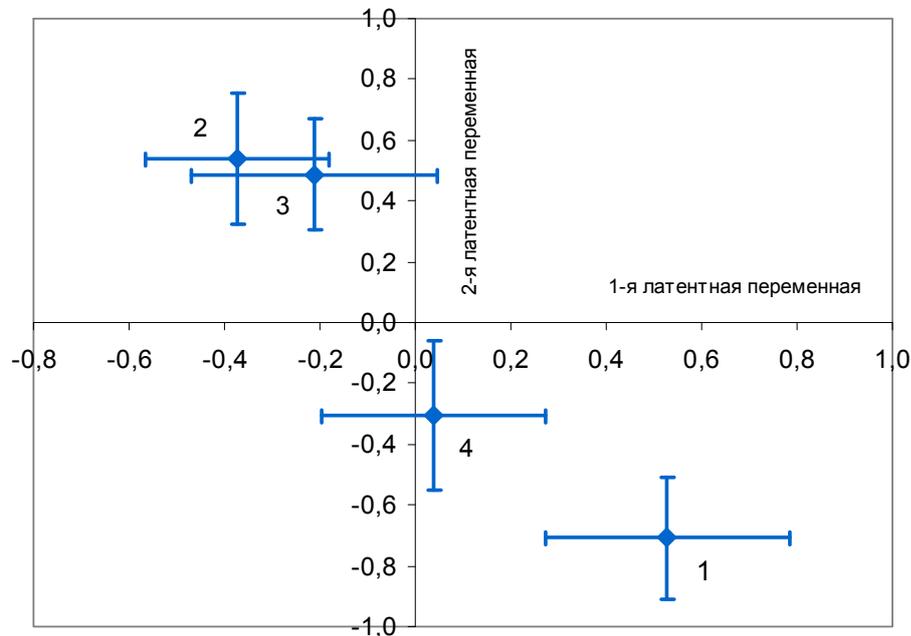


Рисунок 29. Положения центров групп пациентов с различными формами ФП, перенесших КЭИ, в пространстве сниженной размерности:

1 – вдФП, 2 – пароксизмальная форма ФП, 3 – персистирующая форма ФП, 4 – постоянная форма ФП.

Следует отметить, что больные 2-й и 3-й групп практически не различались между собой по выделенным признакам, но существенно различались с группами больных 1-й и 4-й.

Дополнительно было оценено евклидово расстояние между центрами групп в двумерном пространстве латентных переменных, представленных в таблице 34.

Расстояние между i -той точкой с координатами $(x_i; y_i)$ и j -той точкой с координатами $(x_j; y_j)$ оценивали по формуле: $d_{ij} = ((x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2)^{0,5}$.

**Расстояния между центрами групп больных с ФП,
перенесших кардилэмблический инсульт**

Группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
1-я группа	0	1,54	1,41	0,63
2-я группа	1,54	0	0,17	0,94
3-я группа	1,41	0,17	0	0,83
4-я группа	0,63	0,94	0,83	0

Более наглядно полученные результаты по сопряженности центров групп между собой представлены на рисунке 30.

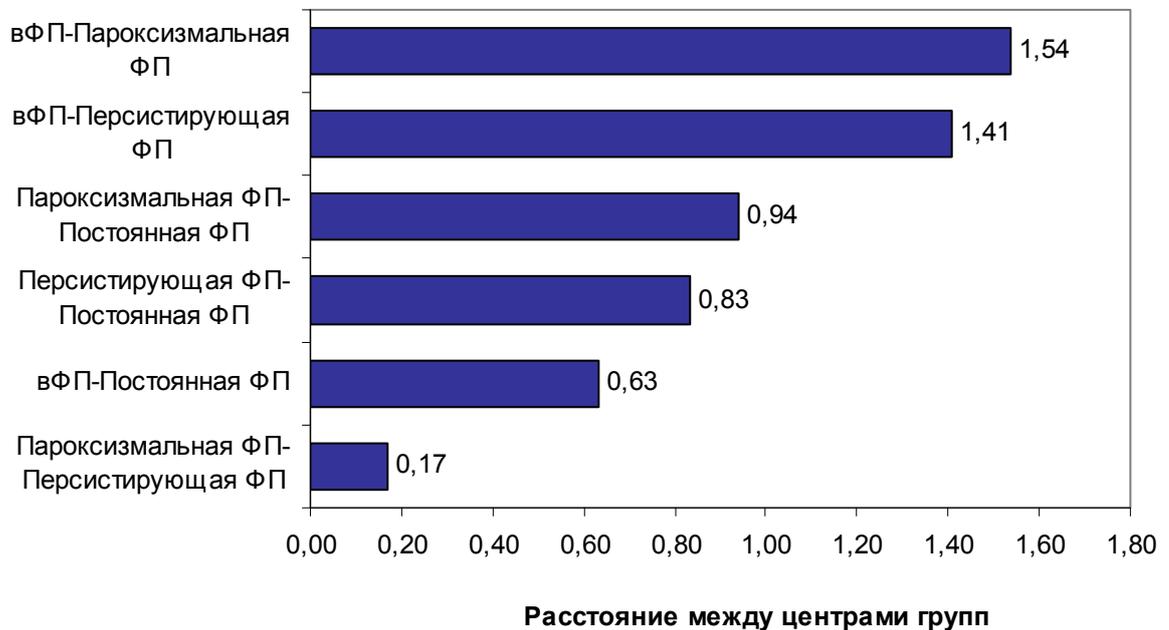


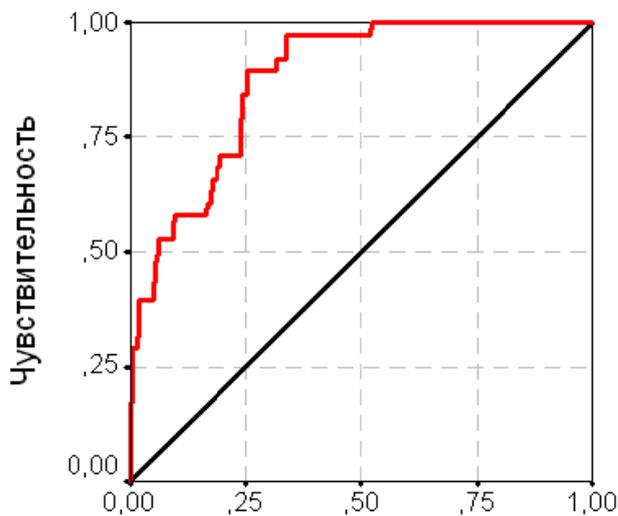
Рисунок 30. Расстояния между центрами групп в пространстве признаков

Наименьшее расстояние отмечено между группами больных с вФП и постоянными формами ФП, а также между группами больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. При других комбинациях, как показано на рисунке 28, расстояние между центрами групп – максимальные.

На рисунках 31-37 приведен ROC анализ для уточнения силы прогностической значимости каждого признака в его оптимальной точке разделения.

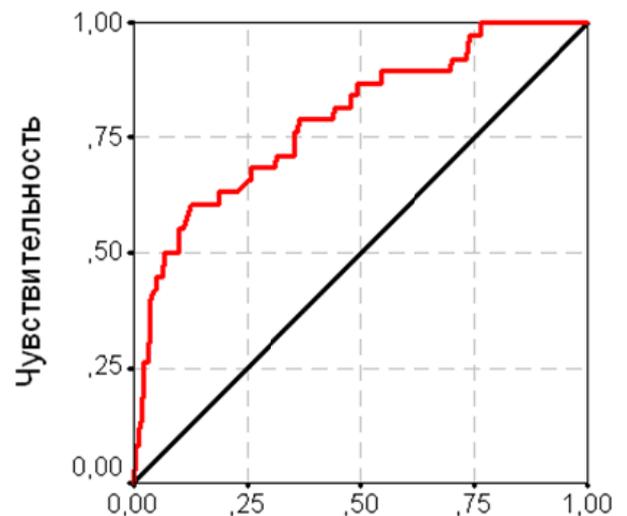
Для NT-proBNP – AUC = 0,88 (чувствительность – 79 %; специфичность – 76 %, при оптимальной точке разделения 300), для показателя галектин-3 – AUC = 0,79 (чувствительность – 71 %; специфичность – 67 %, при оптимальной

точке разделения 25), для фВ $AUC = 0,73$ (чувствительность – 74 %; специфичность – 64 %, при оптимальной точке разделения 155), для СКФ_{по СКД-ЕРІ} – $AUC = 0,74$ (чувствительность – 63 %; специфичность – 73 %, при оптимальной точке разделения 60), для плазминогена – $AUC = 0,71$ (чувствительность – 75 %; специфичность – 61 %, при оптимальной точке разделения 87), для АТ III – $AUC = 0,78$ (чувствительность – 75 %; специфичность – 67 %, при оптимальной точке разделения 69), для dy_2/dy_1 – $AUC = 0,62$ (чувствительность – 75 %; специфичность – 51 %, при оптимальной точке разделения 0,075).



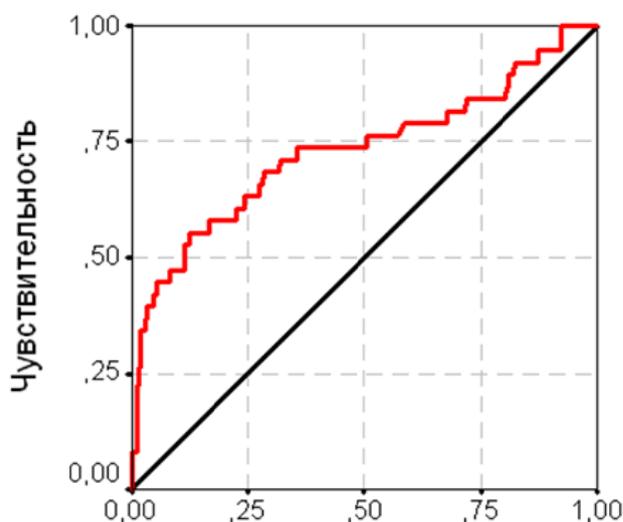
1 - Специфичность

Рисунок 31. ROC-кривая прогностической значимости NT-proBNP



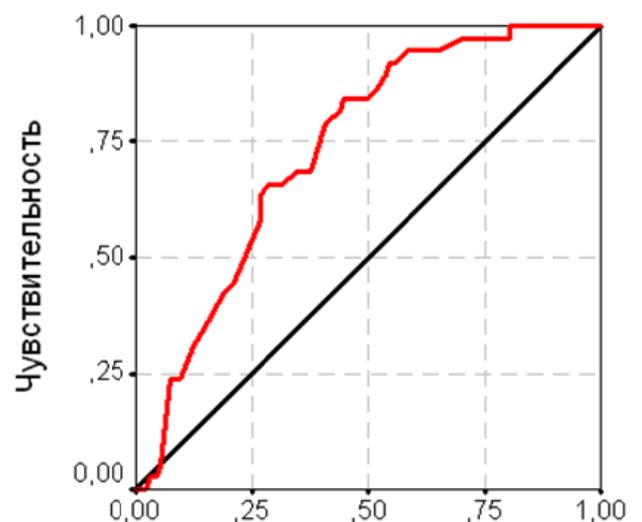
1 - Специфичность

Рисунок 32. ROC-кривая прогностической значимости показателя галектина-3



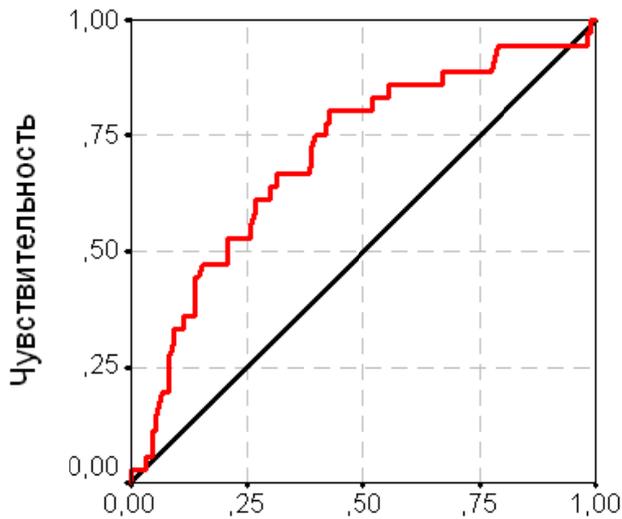
1 - Специфичность

Рисунок 33. ROC-кривая прогностической значимости фВ



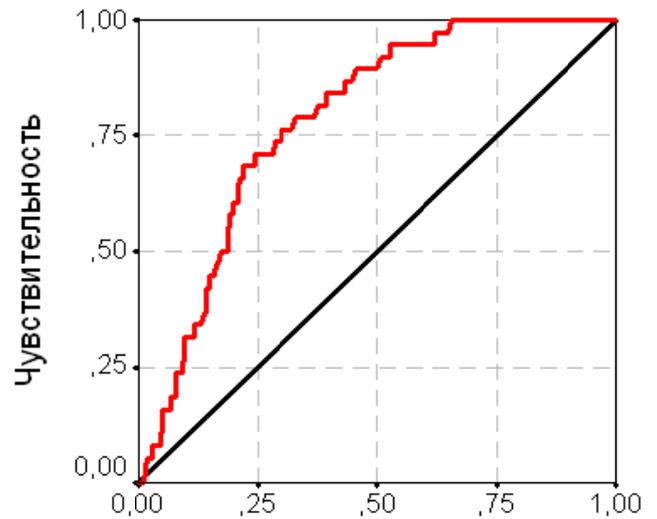
1 - Специфичность

Рисунок 34. ROC-кривая прогностической значимости СКФ_{по СКД-ЕРІ}



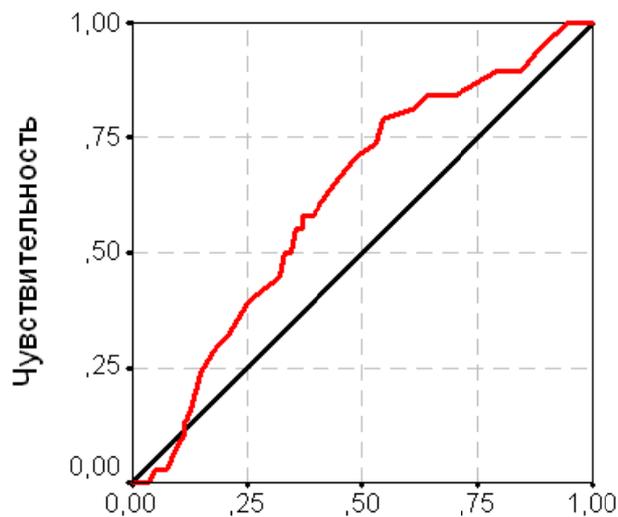
1 - Специфичность

Рисунок 35. ROC-кривая прогностической значимости плазминогена



1 - Специфичность

Рисунок 36. ROC-кривая прогностической значимости АТ III



1 - Специфичность

Рисунок 37. ROC-кривая прогностической значимости показателя dy_2/dy_1

Результат множественного анализа соответствий представлен на рисунке 39, из которого следует, что показатели больных с вдФП и с постоянной формой ФП, перенесшие КЭИ, лежат по правую сторону 1-й главной оси достаточно близко друг к другу, что свидетельствует об их однородности по рассмотренным признакам.

Значения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП ассоциированы с изучаемыми признаками и лежат по левую сторону 1-й главной оси достаточно также близко друг к другу, что свидетельствует об их однородности (для общей таблицы сопряженности $\chi^2 = 2426,9$; $p < 0,00$).

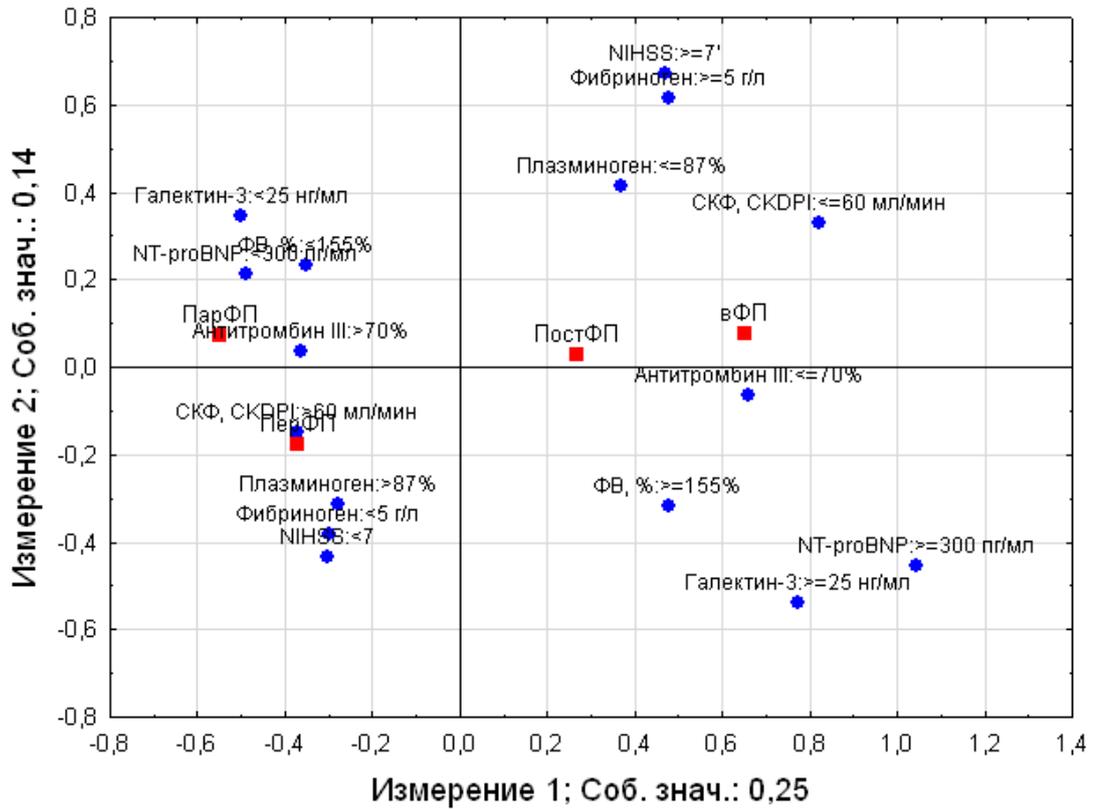


Рисунок 39. Результат множественного анализа соответствий в группах больных с ФП, перенесших КЭИ

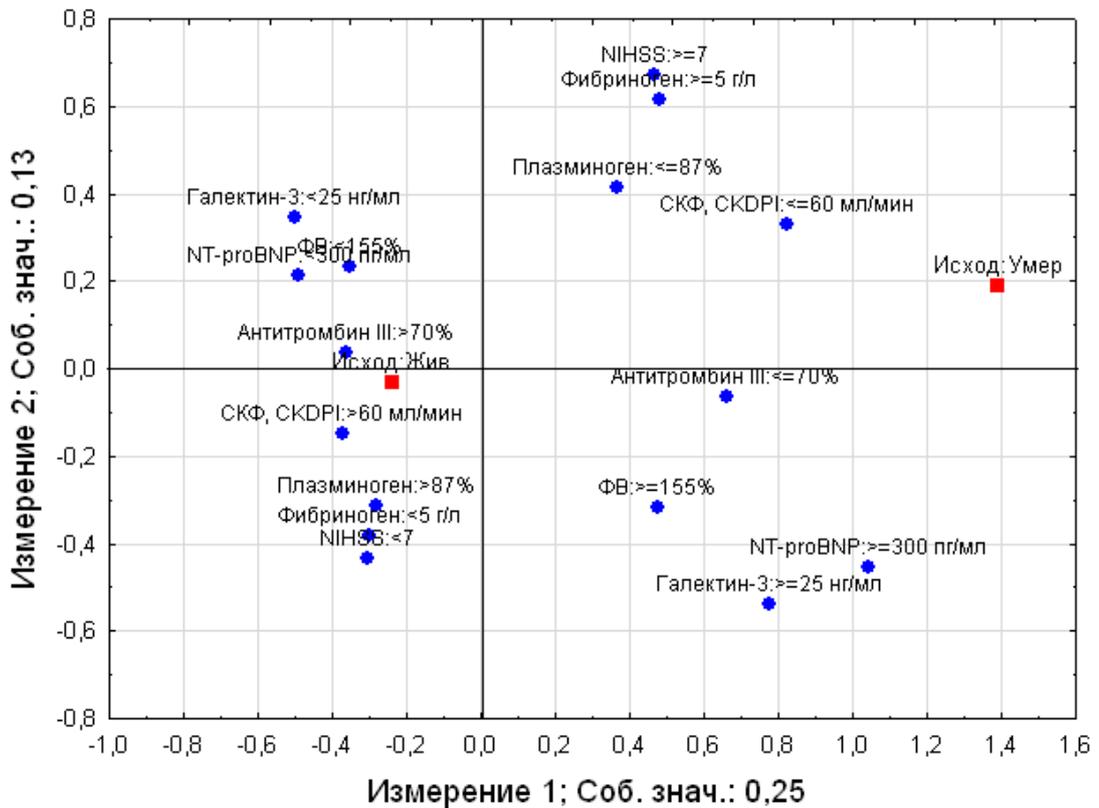


Рисунок 40. Результат множественного анализа соответствий в группах живых и умерших больных с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт

Из рисунка 40 видно, что благоприятные значения выделенных признаков оказались в области отрицательных значений по 1-й главной оси, а прогностически неблагоприятные – в области положительных значений, соответственно расположились и исходы.

Таким образом, по результатам проведенного анализа получено подтверждение о различиях в группах больных с разными формами ФП, перенесших КЭИ. В факторных моделях получены значения для каждого признака, характеризующие его прогностическую значимость. Показатели АТ III, галектин-3, СКФ_{по СКД-ЕП}, NT-proBNP, фВ, плазминоген, 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.

Для подробной детализации всех изучаемых признаков далее нами проанализированы показатели умерших и выживших пациентов в каждой группе больных с ФП, перенесших КЭИ, с целью выявления клинико-диагностических характеристик, потенциально влияющих на риски развития неблагоприятного клинического исхода.

5.2. Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Нами проведен анализ, подробно представленный в таблице 35, всех исследуемых показателей в группе больных вДФП, перенесших КЭИ, в зависимости от исходов.

Через год наблюдения в группе больных с вДФП умерло 15 (23,07 %) пациентов. Умершие пациенты были статистически значимо старше, имели более выраженный когнитивный дефицит, более высокие показатели личностной и реактивной тревожности как в период V_1 , так и через шесть месяцев в сравнении с выжившими больными. Следует отметить, что умершие и выжившие в последующем пациенты в период V_1 не отличались по тяжести течения инсульта и уровню жизнедеятельности.

Сравнительная характеристика с диагностированной вДФП умерших и выживших пациентов, перенесших КЭИ, на V_1

Показатель	Выжившие больные (n = 50)	Умершие больные (n = 15)	p
1	2	3	4
Возраст, лет	71,50 ±3,97	74,80 ±5,21	0,026
NIHSS, балл	6,52 ±1,28	7,07 ±0,96	0,140
Шкала Бартел, балл	39,50 ±8,41	35,00 ±8,24	0,077
MMSE, балл	17,06 ±2,31	15,27 ±1,79	0,002
Монреальская шкала, баллы	17,94 ±3,04	15,73 ±1,62	0,006
Протромбиновое время, сек	14,04 ±1,87	13,91 ±1,32	0,888
Тромбиновое время, сек	15,57 ±1,64	16,45 ±1,52	0,046
Протромбиновый индекс, сек	86,87 ±13,24	87,58 ±11,69	0,901
АЧТВ, сек	29,05 ±4,00	29,13 ±4,32	0,815
Фибриноген, г/л	4,90 ±0,97	5,86 ±1,16	0,002
Мочевина, ммоль/л	7,16 ±2,13	6,55 ±2,19	0,282
Общий белок, г/л	74,43 ±8,65	71,85 ±6,15	0,354
Билирубин общий, мкмоль /л	13,52 ±4,42	15,67 ±5,12	0,196
Креатинин, ммоль/л	94,47 ±19,66	98,97 ±9,43	0,152
Общий ХС, ммоль/л	6,13 ±1,15	6,79 ±1,21	0,050
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,05 ±0,75	4,53 ±0,64	0,015
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,24 ±0,48	1,97 ±0,52	0,236
Триглицериды, ммоль/л	1,61 ±0,55	1,55 ±0,56	0,554
СКФ по СКД-ЕР1, мл/мин./1,73 м ²	62,07 ±12,10	60,27 ±10,25	0,508
САД, мм рт. ст.	159,32 ±8,86	161,60 ±8,63	0,422
ДАД, мм рт. ст.	91,28 ±4,88	90,75 ±5,72	0,782
Реактивная тревожность, баллы	52,80 ±4,97	57,40 ±4,84	0,001
Личностная тревожность, баллы	47,30 ±6,55	53,20 ±4,96	0,001
Галектин-3, нг/мл	25,35 ±3,70	30,26 ±3,85	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	54,98 ±6,06	50,33 ±4,94	0,004
NT-proBNP, пг/мл	433,32 ±393,40	953,93 ±491,54	< 0,001
фВ, %	159,02 ±12,93	176,73 ±38,26	0,034

1	2	3	4
Плазминоген, %	84,05 ±8,16	82,10 ±5,69	0,441
АТ III, %	73,54 ±8,67	65,77 ±6,01	0,002
dy ₁ , нм	189,94 ±4,93	191,96 ±3,95	0,178
dy ₂ , нм	12,20 ±1,62	12,11 ±1,43	0,895
dy ₂ /dy ₁	0,06 ±0,01	0,06 ±0,01	0,607

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СКФ_{по СКD-EPI} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_1 – максимальная фазовая высота эритроцита и dy_2 – минимальная фазовая высота эритроцита, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, V – визит.

В части изучаемых показателей гемостаза умершие больные во время начала исследования имели более высокие статистически значимые показатели фибриногена и тромбинового времени, а также более низкий уровень протромбинового времени.

Было отмечено, что у умерших пациентов статистически значимо в период V_1 был выше показатель ХС ЛПНП. Среди умерших больных в группе вдФП были высокосignificantly отмечены более низкий показатель ФВ ЛЖ, а также более высокие показатели галектина-3, NT-proBNP. Мы установили, что фактор Виллебранда на момент включения больного в исследование был статистически значимо выше у умерших в дальнейшем пациентов, чем у выживших.

Таким образом, умершие в течение года наблюдения пациенты с вдФП на момент их включения в исследование имели ряд следующих клинико-диагностических особенностей: они были статистически достоверно старше, чем выжившие; с более низким показателем шкалы Бартел, более высоким уровнем когнитивного дефицита и показателей ЛТ и РТ, а также более низкой ФВ ЛЖ, имели статистически значимо более высокий уровень галектина-3, NT-proBNP и фВ, более низкий показатель АТ III, а также более высокий уровень ХС ЛПНП в сравнении с выжившими пациентами.

5.3. Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Нами проведен анализ всех исследуемых показателей в группе больных с пароксизмальной формой ФП в зависимости от исходов. За 12 месяцев наблюдения в данной группе умерло 6 (9,23 %) пациентов. Следует отметить, что из представленных в таблице 36 данных, средний возраст умерших пациентов в период V_1 был статистически значимо выше, чем у выживших пациентов. На начало исследования показатели умерших, а также выживших в последующем больных, не отличались по тяжести течения инсульта и уровню жизнедеятельности.

Таблица 36

Сравнительная характеристика показателей умерших и выживших пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, на V_1

Показатель	Выжившие больные ($n = 59$)	Умершие больные ($n = 6$)	p
1	2	3	4
Возраст, лет	67,80 ±4,27	75,83 ±4,58	0,001
NIHSS, баллы	56,86 ±13,73	59,83 ±0,75	0,335
HASBLAD, баллы	2,51 ±0,57	2,83 ±1,17	0,282
Шкала Бартел, баллы	39,41 ±10,17	31,67 ±10,33	0,106
MMSE, баллы	18,88 ±2,96	16,00 ±1,67	0,021
Монреальская шкала, баллы	19,12 ±2,87	15,50 ±1,87	0,006
Протромбиновое время, сек	14,00 ±1,09	15,03 ±1,76	0,077
Тромбиновое время, сек	16,53 ±1,73	16,58 ±2,02	0,812
Протромбиновый индекс, сек	84,00 ±16,88	78,30 ±15,93	0,324
АЧТВ, сек	31,46 ±6,15	29,35 ±2,35	0,610
Фибриноген, г/л	4,60 ±0,70	5,52 ±0,71	0,010
Мочевина, ммоль/л	7,26 ±1,97	7,87 ±1,00	0,313
Общий белок, г/л	75,09 ±7,89	72,03 ±6,36	0,302
Билирубин общий, мкмоль/л,	12,36 ±3,80	10,45 ±3,25	0,329

1	2	3	4
Креатинин, ммоль/л	79,56 ±15,64	86,23 ±11,11	0,230
Общий ХС, ммоль/л	6,18 ±1,19	6,55 ±1,44	0,468
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,04 ±0,68	4,65 ±0,48	0,041
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,33 ±0,50	2,64 ±0,66	0,271
Триглицериды, ммоль/л	1,57 ±0,54	1,79 ±0,64	0,225
СКФ, по формуле СКД-ЕРІ мл/мин./1,73 м ²	78,78 ±14,19	60,30 ±6,31	0,003
САД, мм рт. ст.	161,15 ±6,28	160,50 ±8,78	0,731
ДАД, мм рт. ст.	86,08 ±7,65	89,33 ±4,46	0,312
Реактивная тревожность, баллы	55,63 ±4,27	55,00 ±4,29	0,608
Личностная тревожность, баллы	50,00 ±5,50	46,17 ±8,21	0,118
Галектин-3, нг/мл	23,25 ±2,77	25,51 ±4,48	0,271
ФВ ЛЖ, %	61,66 ±5,02	50,50 ±6,50	0,001
NT-proBNP пг/мл	140,96 ±179,76	641,07 ±427,21	<0,001
фВ, %	143,29 ±19,70	185,81 ±8,38	<0,001
Плазминоген, %	93,37 ±6,13	84,32 ±6,57	0,003
АТ III, %	77,75 ±10,15	69,25 ±5,80	0,031
dy_1 , нм	186,21 ±3,61	188,91 ±4,07	0,093
dy_2 , нм	14,11 ±1,41	13,53 ±1,60	0,267
dy_2/dy_1	0,08 ±0,01	0,07 ±0,01	0,166

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СКФ_{по СКД-ЕРІ} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_1 – максимальная фазовая высота эритроцита и dy_2 – минимальная фазовая высота эритроцита, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, V – визит.

Важно, что у умерших впоследствии пациентов на момент включения в исследование статистически значимо был более выраженный когнитивный дефицит, чем у выживших больных. В аффективном статусе не было отмечено достоверных различий V_1 , по уровням личностной и реактивной тревожности между выжившими и умершими в последующем пациентами.

В некоторых изучаемых показателях гемостаза среди умерших в последующем пациентов и выживших на начало исследования не отмечено каких-либо статистически значимых отличий, за исключением показателя фибриногена. Так, уровень фибриногена в период V_1 был статистически значимо выше у умерших в последующем людей, чем у выживших.

При изучении липидного профиля мы установили, что у умерших пациентов статистически значимо в период V_1 был выше показатель ЛПНП.

Значения СКФ у умерших впоследствии пациентов на V_1 высоко статистически значимо была ниже, чем у выживших лиц.

Все пациенты были сравнимы по уровню САД и ДАД в период исследования V_1 . Следует отметить, что в этот период среди умерших и живых пациентов не отмечено различий по показателям галектина-3.

В отношении ФВ ЛЖ и NT-proBNP отмечались статистически значимые различия среди умерших и живых пациентов. Так, ФВ ЛЖ в период V_1 у умерших в последующем пациентов высокозначимо статистически была ниже, чем у выживших.

Показатель NT-proBNP в тот же период у умерших пациентов высокозначимо статистически был выше, чем у выживших лиц.

В части рассматриваемых показателей ЭД мы установили, что фактор Виллебранда в период V_1 у умерших пациентов высокозначимо статистически был выше, чем у выживших лиц.

Показатель плазминогена на момент включения в исследование был статистически значимо ниже у умерших впоследствии больных в сравнении с выжившими.

5.4. Анализ изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Мы провели анализ всех исследуемых показателей в группе больных с персистирующей формой ФП в зависимости от исходов.

За 12 месяцев наблюдения в группе пациентов с персистирующей формой ФП умерло 7 человек (10,76 %). Из представленных в таблице 37 данных, на V_1 средний возраст умерших в последующем пациентов был статистически значимо выше, чем у выживших больных.

Таблица 37

Сравнительная характеристика показателей умерших и выживших пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, на V_1

Показатель	Выжившие больные (n = 56)	Умершие больные (n = 7)	p
1	2	3	4
Возраст, лет	69,43 ±3,33	73,57 ±2,51	0,003
NIHSS, баллы	5,90 ±1,00	7,14 ±1,46	0,017
HASBLAD, баллы	2,62 ±0,72	2,57 ±0,79	0,833
Шкала Бартел, баллы	42,76 ±7,14	32,50 ±10,37	0,024
MMSE, баллы	18,03 ±2,79	16,33 ±1,97	0,160
Монреальская шкала, баллы	19,17 ±2,58	16,83 ±1,47	0,028
Протромбиновое время, сек	13,94 ±1,26	13,42 ±1,25	0,511
Тромбиновое время, сек	16,37 ±1,55	14,63 ±4,47	0,518
Протромбиновый индекс, сек	86,09 ±13,77	87,51 ±17,27	0,824
АЧТВ, сек	31,68 ±4,79	30,84 ±4,13	0,924
Фибриноген, г/л	4,64 ±0,92	5,83 ±1,24	0,026
Мочевина, ммоль/л	6,66 ±1,76	6,57 ±0,94	0,836
Общий белок, г/л	75,84 ±8,31	69,90 ±3,79	0,109
Билирубин общий, мкмоль/л	12,76 ±3,29	13,92 ±5,58	0,426
Креатинин, ммоль/л	79,80 ±13,95	99,09 ±17,77	0,008
Общий ХС, ммоль/л	5,91 ±1,19	6,94 ±1,98	0,178
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,75 ±0,76	4,53 ±0,63	0,022
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,37 ±0,45	2,38 ±0,53	0,712
Триглицериды, ммоль/л	1,57 ±0,51	1,53 ±0,79	0,496
СКФ, по формуле СКД-ЕPI мл/мин./1,73 м ²	79,21 ±12,92	61,74 ±13,75	0,006
САД, мм рт. ст.	152,40 ±9,91	160,43 ±8,52	0,054
ДАД, мм рт. ст.	84,14 ±8,38	92,00 ±2,24	0,006

1	2	3	4
Реактивная тревожность, баллы	55,24 ±4,92	56,83 ±5,42	0,466
Личностная тревожность, баллы	50,90 ±6,46	53,33 ±6,19	0,293
Галектин-3, нг/мл	22,92 ±2,80	29,68 ±4,68	0,001
ФВ ЛЖ, %	59,79 ±6,16	50,29 ±5,65	0,001
NT-proBNP пг/мл	188,15 ±231,92	763,72 ±467,21	0,001
фВ, %	152,00 ±12,65	167,95 ±19,69	0,054
Плазминоген, %	90,03 ±6,57	97,30 ±8,00	0,055
АТ III, %	76,57 ±9,09	65,60 ±2,21	0,002
dy_1 , нм	186,52 ±2,95	188,51 ±3,46	0,172
dy_2 , нм	14,36 ±1,52	13,89 ±2,17	0,992
dy_2/dy_1	0,08 ±0,01	0,07 ±0,01	0,840

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СКФ_{по СКД-ЕРІ} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_1 – максимальная фазовая высота эритроцита и dy_2 – минимальная фазовая высота эритроцита, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, V – визит.

На начало исследования умершие в последующем больные имели статистически значимо более высокие баллы по шкале NIHSS и более низкие – по шкале Бартел в сравнении с выжившими, что свидетельствует о более тяжёлой степени выраженности неврологического дефицита.

Важно, что у умерших впоследствии пациентов на момент включения их в исследование статистически значимо определялся более выраженный когнитивный дефицит, без каких-либо отличий в аффективном статусе по уровням личностной и реактивной тревожности в сравнении с выжившими больными.

В некоторых изучаемых показателях гемостаза на начало исследования мы не отметили каких-либо статистически значимых отличий, за исключением показателя фибриногена среди умерших в последующем пациентов и выживших. Так, уровень фибриногена на V_1 был статистически значимо выше в анализах умерших в последующем пациентов в сравнении с выжившими больными. При

изучении липидного профиля нами установлено, что по умершим статистически значимо в период обследования V_1 был выше показатель ЛПНП. Уровень СКФ умерших пациентов на V_1 высоко статистически значимо был ниже, чем у выживших.

Все пациенты, как до начала наблюдения, так и в последующем периоде, принимали гипотензивные препараты, однако умершие в последующем больные на период наблюдения V_1 имели статистически значимо более высокие показатели САД и ДАД в сравнении с выжившими пациентами.

Показатели галектина-3 и NT-proBNP были выше в анализах умерших пациентов в сравнении с выжившими больными.

В период обследования на V_1 умерших пациентов ФВ ЛЖ была высокослабо статистически ниже, чем у выживших. Установлено, что по фактору Виллебранда и показателю плазминогена статистически значимых различий на период включения в исследование умерших в последующем пациентов в сравнении с выжившими больными не было.

5.5. Анализ сравнения изучаемых клинико-диагностических характеристик умерших и выживших пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Мы провели анализ всех исследуемых показателей в группе больных с постоянной формой ФП в зависимости от исходов. Через 12 месяцев наблюдения в данной группе умерло 10 (15,38 %) пациентов

Из представленных в таблице 38 данных, на момент наблюдения V_1 средний возраст умерших в последующем пациентов был статистически значимо выше, чем у выживших больных.

На начало проведения исследования умершие в последующем больные имели статистически значимо более высокие баллы по шкале NIHSS, без достоверных различий по уровню жизнедеятельности, оцененной по шкале Бартел в сравнении с выжившими лицами.

**Сравнительная характеристика умерших и выживших пациентов
с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, на V_1**

Показатель	Выжившие больные (n = 55)	Умершие больные (n = 10)	p
1	2	3	4
Возраст, лет	73,15 ±3,06	76,30 ±2,00	0,003
NIHSS, баллы	6,16 ±1,01	7,20 ±1,62	0,044
HASBLAD, баллы	2,85 ±0,80	3,50 ±0,53	0,018
Шкала Бартел, баллы	42,36 ±7,69	38,00 ±12,52	0,248
MMSE, баллы	18,20 ±2,80	17,60 ±2,32	0,442
Монреальская шкала баллы,	18,98 ±2,77	18,10 ±2,18	0,384
Протромбиновое время, с	14,18 ±1,61	13,94 ±1,76	0,942
Тромбиновое время, с	16,41 ±2,42	16,02 ±1,99	0,339
Протромбиновый индекс, сек	85,13 ±13,86	87,98 ±9,93	0,467
АЧТВ	30,49 ±6,52	30,51 ±3,00	0,579
Фибриноген, г/л	4,61 ±0,77	5,38 ±0,93	0,016
Мочевина, ммоль/л	7,26 ±2,60	6,67 ±1,91	0,662
Общий белок, г/л	75,71 ±8,67	72,43 ±6,46	0,330
Билирубин общий, мкмоль/л	12,72 ±4,36	15,65 ±5,83	0,248
Креатинин, ммоль/л	89,33 ±16,75	104,46 ±17,92	0,018
Общий ХС, ммоль/л	5,84 ±1,03	6,32 ±1,59	0,434
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,75 ±0,76	4,53 ±0,63	0,022
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,37 ±0,45	2,38 ±0,53	0,712
Триглицериды, ммоль/л	1,51 ±0,50	1,47 ±0,75	0,518
СКФ, по формуле СКД-EP1 мл/мин./1,73 м ²	66,51 ±12,16	60,40 ±7,12	0,099
САД, мм рт. ст.	153,33 ±10,37	156,90 ±9,93	0,263
ДАД, мм рт. ст	87,04 ±5,57	86,50 ±6,17	0,499
Реактивная тревожность, баллы	53,96 ±4,96	53,30 ±5,03	0,743
Личностная тревожность, баллы	48,65 ±6,69	49,10 ±6,33	0,985
Галектин-3, нг/мл	24,32 ±3,63	26,81 ±4,18	0,116
ФВ ЛЖ, %	57,38 ±6,90	53,60 ±5,30	0,039
NT-proBNP пг/мл	283,25 ±322,49	681,91 ±441,93	0,001

1	2	3	4
NT-proBNP пг/мл	283,25 ±322,49	681,91 ±441,93	0,001
фВ, %	151,59 ±15,09	155,39 ±18,83	0,870
Плазминоген, %	88,32 ±8,37	77,92 ±5,18	0,001
АТ III, %	70,85 ±8,26	63,89 ±4,54	0,009
dy_1 , нм	188,26 ±4,82	190,61 ±3,22	0,112
dy_2 , нм	13,43 ±1,99	13,66 ±1,03	0,928
dy_2/dy_1	0,07 ±0,01	0,07 ±0,01	0,813

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, СКФ_{по СКД-ЕР1} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕР1, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_1 – максимальная фазовая высота эритроцита и dy_2 – минимальная фазовая высота эритроцита, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, V – визит.

Показатели когнитивного и аффективного статуса умерших и выживших впоследствии пациентов на момент включения и через 6 месяцев статистически были сопоставимы.

По показателям гемостаза на начало исследования среди умерших в последующем пациентов и выживших мы не отметили каких-либо статистически значимых отличий, за исключением показателя фибриногена. Так, уровень фибриногена был статистически значимо выше у умерших на V_1 в сравнении с выжившими больными.

При изучении холестеринового профиля умерших и выживших нами не отмечено каких либо статистически значимых отличий. Умершие и выжившие на период V_1 имели высокие показатели САД и ДАД.

Во всех визитах показатели галектина-3 и NT-proBNP были выше в анализах умерших в сравнении с выжившими больными. Фракция выброса ЛЖ на V_1 умерших в последующем пациентов значимо статистически была ниже, чем у выживших.

По показателям ЭД мы установили, что по фактору Виллебранда статистически значимых различий на V_1 умерших в сравнении с параметрами выживших больных не было.

По уровню плазминогена умерших в последующем пациентов в сравнении с выжившими больными отмечены более низкие значения данного показателя на V_1 .

**5.6. Анализ показателей эндотелиальной дисфункции,
оксигенации мембраны эритроцитов
умерших и выживших пациентов с фибрилляцией предсердий,
перенесших кардиоэмболический инсульт**

Проведен сравнительный анализ показателей эндотелиальной дисфункции и оксигенации мембран эритроцитов выживших пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт.

Анализ показателей эндотелиальной дисфункции, оксигенации мембраны эритроцитов представлен в таблице 39.

По показателю АТ III во время включения больных, в группу исследования выжившие в последующем наблюдении в течение года имели статистически значимые различия только у пациентов 2-й и 3-й групп в сравнении с 4-й группой больных с ФП, перенесших КЭИ. Среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП отмечены более высокие показатели АТ III, чем среди больных с постоянной формой ФП. Выжившие больные 1-й и 4-й групп в период V_1 не различались.

Однако к концу проведения наблюдения прослеживается негативная тенденция в виде снижения АТ III среди больных с вдФП и с постоянной формой ФП. Через 12 месяцев показатель АТ III был статистически значимо ниже ($p = 0,001$) у больных с вдФП и с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

По уровню фВ выжившие пациенты 1-й группы имели самый высокий показатель в сравнении с другими группами без статистически значимых изменений ($p = 0,198$) на конец проведения исследования внутри группы.

**Динамика показателей эндотелиальной дисфункции и оксигенации мембран эритроцитов в период наблюдения $V_1 - V_4$,
выживших пациентов с ФП, перенесших КЭИ**

Признак	1-я группа ($n = 50$)	2-я группа ($n = 59$)	3-я группа ($n = 58$)	4-я группа ($n = 55$)	p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
АТ Ш, %, V_1	73,54 ±8,67	77,75 ±10,15	76,57±9,09	70,85 ±8,26	< 0,001	0,079	0,313	0,432	0,896	< 0,001	0,005
АТ Ш, %, V_2	74,02 ±9,11	80,40 ±10,75	77,78±9,05	71,27 ±8,72	< 0,001	0,003	0,169	0,448	0,443	< 0,001	0,002
АТ Ш, %, V_4	72,28 ±11,77	81,83 ±12,95	74,36±11,50	71,50 ±9,90	< 0,001	< 0,001	0,791	0,986	0,003	< 0,001	0,559
ФВ, %, V_1	159,02 ±12,93	143,29 ±19,70	152,00±12,65	151,59 ±15,09	< 0,001	< 0,001	0,090	0,069	0,014	0,024	0,999
ФВ, % V_2 ,	153,77 ±15,66	133,90 ±24,91	149,15 ±14,14	147,48 ±19,39	< 0,001	< 0,001	0,594	0,335	< 0,001	0,001	0,967
ФВ, %, V_3	154,88 ±15,53	134,52 ±21,48	134,45 ±26,85	149,63 ±20,28	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,600	1,000	0,001	0,001
ФВ, %, V_4	158,24 ±19,91	145,56 ±19,07	141,27 ±23,38	152,78 ±18,81	< 0,001	0,008	< 0,001	0,521	0,670	0,240	0,016
Плазминоген, %, V_1	84,05 ±8,16	93,37 ±6,13	90,03 ±6,57	88,32 ±8,37	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,017	0,068	0,002	0,602
Плазминоген, %, V_2	86,95 ±8,62	95,36 ±6,77	88,93 ±10,28	87,75 ±8,27	< 0,001	< 0,001	0,633	0,966	< 0,001	< 0,001	0,888
Плазминоген, %, V_4	85,42 ±8,02	92,74 ±7,27	88,23 ±9,17	86,79 ±8,07	< 0,001	< 0,001	0,286	0,840	0,017	0,001	0,800
dy_1 , нм, V_1	189,94 ±4,93	186,21 ±3,61	186,52 ±2,95	188,26 ±4,82	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,162	0,978	0,042	0,113
dy_2 , нм, V_1	12,20 ±1,62	14,11 ±1,41	14,36 ±1,52	13,43 ±1,99	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,850	0,121	0,016
dy_2/dy_1 , V_1	0,0643 ±0,008	0,0759 ±0,008	0,0770 ±0,008	0,0714 ±0,010	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,905	0,039	0,005
dy_1 , нм, V_4	184,01 ±12,85	170,27 ±15,06	169,49 ±14,89	184,75 ±9,26	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,992	0,989	< 0,001	< 0,001
dy_2 , нм, V_4	12,96 ±2,97	14,07 ±2,72	12,79 ±2,46	12,73 ±2,43	0,022	0,131	0,988	0,971	0,047	0,037	0,999
dy_2/dy_1 , V_4	0,0715 ±0,02	0,0837 ±0,020	0,0753 ±0,012	0,0692 ±0,014	< 0,001	0,002	0,659	0,901	0,046	< 0,001	0,233

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении, вдФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_1 – максимальная фазовая высота эритроцита и dy_2 – минимальная фазовая высота эритроцита, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, V – визит.

Через 12 месяцев наблюдения у больных с вдФП показатель фВ был статистически значимо выше в сравнении с пациентами 2-й ($p = 0,008$) и 3-й групп ($p = 0,001$) и без значимых различий с пациентами 4-й группы ($p = 0,521$).

По уровню плазминогена выжившие пациенты 1-й группы имели самый низкий показатель в сравнении с другими группами без статистически значимых изменений ($p = 0,259$) на время окончания исследования внутри группы.

Через 12 месяцев наблюдения у больных с вдФП показатель плазминогена был статистически значимо ниже ($p = 0,001$) в сравнении с пациентами 2-й группы, а также у больных 4-й группы данный показатель в сравнении с параметрами у пациентов 2-й группы оказался статистически значимо ниже ($p = 0,001$).

В отношении показателей мембран эритроцитов мы отметили следующее: dy_2/dy_1 на начало включения в исследования был статистически значимо ниже в группе пациентов с вдФП по сравнению с другими группами больных.

К концу исследования была отмечена положительная динамика данного показателя внутри каждой группы, однако статистически значимые отличия обнаруживались между больными 1-й и 2-й группами ($p = 0,002$). Пациенты с вдФП и постоянной формой ФП на момент окончания исследования не имели статистически значимых различий ($p = 0,901$).

Затем были проанализированы изучаемые показатели среди умерших во всех группах. Данные подробно представлены в таблице 40 и отражают результаты на начало исследования. Дальнейшие этапы связаны с наступлением неблагоприятного клинического события, и анализ показателей на $V_2 - V_4$ представляется нецелесообразным.

По показателю АТ III на момент включения умершие в последующем наблюдении в течение года не имели статистически значимых различий. Худшие параметры в том периоде были у пациентов 1-й и 4-й групп, особенно в отношении dy_2/dy_1 .

При сравнении показателей у живых и умерших пациентов в периоде V_1 в каждой группе было установлено, что уровень АТ III статистически значимо различался во всех группах больных с ФП, перенесших КЭИ. Так, в группе больных с вдФП показатель АТ III у выживших составил $73,54 \pm 8,67$ %, а среди умерших он равнялся $65,77 \pm 6,01$ % ($p = 0,002$).

Показатели ЭД и оксигенации мембран эритроцитов на V_1 умерших пациентов с ФП, перенесших КЭИ

Признак	вдФП ($n = 15$)	Пароксизмальная ФП ($n = 6$)	Персистирующая ФП ($n = 7$)	Постоянная ФП ($n = 10$)	p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
АТ III %	65,77 ±6,01	69,25 ±5,80	65,60 ±2,21	63,89 ±4,54	0,266	0,502	1,000	0,805	0,580	0,197	0,904
фВ, %	176,73 ±25,26	155,39 ±18,83	167,95 ±19,69	183,83 ±27,31	0,045	0,028	0,143	0,079	0,035	0,001	0,036
Плазминоген, %	82,10 ±5,69	84,32 ±6,57	97,30 ±8,00	77,92 ±5,18	0,022	0,356	0,033	0,067	0,035	0,001	0,018
dy_1 , н/м	191,96 ±3,95	188,91 ±4,07	188,51 ±3,46	190,61 ±3,22	0,161	0,337	0,195	0,810	0,997	0,809	0,659
dy_2 , н/м	12,11 ±1,43	13,53 ±1,60	13,89 ±2,17	13,66 ±1,03	0,031	0,236	0,070	0,080	0,974	0,998	0,990
dy_2/dy_1	0,0631 ±0,0072	0,0717 ±0,0088	0,0737 ±0,0116	0,0617 ±0,0058	0,014	0,142	0,033	0,060	0,968	1,000	0,957

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий признаков между пациентами в исследуемых группах в сравнении, вдФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, фВ – фактор Виллебранда, АТ – антитромбин, dy_1 – максимальная фазовая высота эритроцита и dy_2 – минимальная фазовая высота эритроцита, dy_2/dy_1 – коэффициент оксигенации мембраны эритроцита, V – визит.

В группе пациентов с пароксизмальной ФП показатель АТ III у выживших составил $77,75 \pm 10,15$ %, а среди умерших – $69,25 \pm 5,80$ % ($p = 0,031$).

В группе пациентов с персистирующей ФП показатель АТ III у выживших составил $76,57 \pm 9,09$ %, а среди умерших – $65,60 \pm 2,21$ % ($p = 0,002$).

В группе пациентов с постоянной ФП показатель АТ III у выживших составил $70,85 \pm 8,26$ %, а среди умерших – $63,89 \pm 4,54$ % ($p = 0,009$).

Таким образом нами установлено, что для всех пациентов с ФП такие клиничко-диагностические показатели, как АТ III, ФВ, NT-proBNP, пламиноген и индекс Бартел являются маркерами, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода в течение года после перенесенного КЭИ.

Полученные данные, свидетельствуют о том, что наиболее негативные значения маркеров ЭД и показателя dy_2/dy_1 отмечены у выживших и умерших больных с ФП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ, в 1-й и 4-й группах.

Наши результаты позволяют судить о клиничко-диагностических различиях в группах пациентов с ФП, перенесших КЭИ, а также о различиях в показателях между умершими и выжившими пациентами в каждой группе в течение года наблюдения.

Примененные методы статистического анализа констатируют эти различия на изучаемый момент времени, в частности для умерших и выживших пациентов в их сравнении в период обследования V_1 . Однако, как бы статистически значимо не различались между собой клиничко-диагностические показатели умерших и выживших пациентов, это не позволяет в полной степени рассматривать их прогностическую значимость в аспекте рисков развития неблагоприятного клинического события.

Для решения задачи определения значимости клиничко-диагностических параметров в отношении прогноза развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, нами продолжен статистический поиск и проведен логистический анализ с построением кривых Каплана-Мейера.

Глава 6

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИЗУЧАЕМЫХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
В ТЕЧЕНИЕ ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

В данной главе представлены основные клинико-диагностические характеристики, имеющие прогностическую значимость риска развития неблагоприятного клинического исхода в группах больных в зависимости от формы ФП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ.

**6.1. Результаты анализа выживаемости пациентов с фибрилляцией
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 41 представлена характеристика прогностических возможностей оценки риска смерти по многомерным логистическим регрессионным моделям. Многомерная логистическая регрессионная модель построена пошаговым способом, иными словами, в таблице 41 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.

**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 – антитромбин, фВ – фактор Виллебранда, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.

В таблице 42 представлены данные, характеризующие качество прогноза полученной модели.

Для пациентов с *вдФП*, перенесших КЭИ, установлено, что признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются *галектин-3* и *антитромбин III*.

Для больных с *пароксизмальной формой ФП*, перенесших КЭИ, установлено, что признаком, статистически значимо предсказывающим риск развития неблагоприятного клинического исхода, является *фВ*.

Для пациентов с *персистирующей формой ФП*, перенесших КЭИ установлено, что признаком, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, служит *галектин-3*.

Для группы больных с *постоянной формой ФП*, перенесших КЭИ, установлено, что признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются *NT-proBNP* и *плазминоген*.

Для всех пациентов с ФП, перенесших КЭИ (без деления на группы) из изучаемых клинико-диагностических признаков, статистически значимо предсказывающих риск развития неблагоприятного клинического исхода, в модель вошли АТ III, фВ, NT-ргоBNP, плазминоген и показатель шкалы Бартел.

Таблица 42

Качество прогноза многомерной логистической модели

Группа больных	Пороговая вероятность	Чувствительность, %	Специфичность, %
Впервые диагностированная ФП	0,2	87	72
Пароксизмальная форма ФП (n = 65)	0,5	83	98
Персистирующая форма ФП (n = 65)	0,4	80	97
Постоянная форма ФП (n = 65)	0,4	80	93
Вся группа (n = 260)	0,3	78	91

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий.

В таблице 43 представлены результаты дискриминантного анализа. Мы использовали только один из подходов к дискриминации (разделению) - расчет канонической дискриминантной функции.

Приведены коэффициенты для расчета канонической дискриминантной функции и коэффициенты факторной структуры.

По нестандартизованным коэффициентам вычислялись ординаты каждого наблюдения в новых (канонических) осях. Коэффициенты факторной структуры – корреляции между переменными и дискриминирующей канонической функцией.

Именно эти коэффициенты показывают, какой признак в первую очередь вносит вклад в дискриминацию наблюдений: чем ближе к единице или минус единице, тем больше это влияние

Оценка риска смерти по результатам дискриминантного анализа

Группа	Предикторы в модели	Нестандартизованные коэффициенты	Коэффициент факторной структуры (нагрузка)	Центры групп на канонической оси		Пороговые точки на канонических осях
				жив	умер	
Впервые диагностированная ФП (n = 65)	Галектин-3, нг/мл	0,218	0,805	-0,38	1,26	0,44
	АТ III%	-0,073	-0,584			
	Константа	-0,537				
Пароксизмальная ФП (n = 65)	NT-проBNP, пг/мл	1,08	0,71	0,30	2,86	1,28
	фВ, %	0,04	0,70			
	Константа	-10,58				
Персистирующая ФП (n = 65)	Галектин-3, нг/мл	0,28	0,84	0,26	3,05	1,39
	фВ, %	0,04	0,57			
	Константа	-13,00				
Постоянная ФП (n = 65)	NT-проBNP, пг/мл	0,84	0,54	0,36	1,96	0,80
	Плазминоген, %	-0,09	-0,56			
	АТ III, %	-0,06	-0,56			
	Константа	7,32				
Вся группа (n = 260)	NIHSS, баллы	0,26	0,39	0,31	1,90	0,79
	NT-проBNP, пг/мл	0,67	0,72			
	фВ, %	0,02	0,51			
	Плазминоген, %	-0,03	-0,32			
	АТ III, %	-0,03	-0,45			
	Константа	-3,42				

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, АТ – антитромбин, фВ – фактор Виллебранда.

Например, в группе больных с вдФП нагрузка при галектине-3 равна 0,805, что больше по абсолютному значению, чем при АТ III (0,584). Значит, галектин-3 в большей степени влияет на дискриминацию, чем АТ III.

Только по нестандартизованным коэффициентам такие выводы сделать невозможно, поскольку они зависят от размерности и шкалы измерения признака. В таблице 44 представлены данные, характеризующие качество прогноза полученной модели.

Таблица 44

Качество прогноза смерти по результатам дискриминантного анализа

Модель	Чувствительность, %	Специфичность, %
Впервые диагностированная ФП	73	80
Пароксизмальная ФП	83	95
Персистирующая форма ФП	57	95
Постоянная форма ФП	100	89
Вся группа	89	84

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий.

Затем мы провели анализ, сопоставляя между собой две модели. Из таблицы 45 следует, что набор предикторов в двух различных подходах оказался очень близким.

В ряде случаев в дискриминантной модели стало больше факторов риска, либо входил один из двух схожих признаков, например параметр, отражающий тяжесть ОНМК по шкале NIHSS, или степень нарушения жизнедеятельности по шкале Бартел, как близко сопряженные признаки, отражающие степень нарушений функций, возникших в результате повреждения структур головного мозга.

Таким образом, проведя сравнительный анализ моделей, мы установили предикторы риска развития смертельного исхода у пациентов с различными формами ФП в течение года после инсульта.

Для пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, установлено, что признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются: галектин-3 и антитромбин III, как и было в логистической регрессии.

Для больных с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, установлено, что признаком, статистически значимо предсказывающим риск развития неблагоприятного клинического исхода, является фВ, и дополнен еще один признак – NT-proBNP.

**Результаты прогностических показателей
многомерной логистической модели и дискриминантного анализа**

Группа	Предикторы в модели	Логистическая регрессия ОШ (95 % ДИ)	Дискриминантный анализ, факт нагрузки
Впервые диагностированная ФП (n = 65)	Галектин-3, нг/мл	1,38 (1,12-1,71)	0,805
	АТ III, %	0,89 (0,80-0,98)	-0,584
Пароксизмальная ФП (n = 65)	NT-proBNP, пг/мл	–	0,71
	фВ, %	1,32 (1,05-1,65)	0,70
Персистирующая ФП (n = 65)	Галектин-3, нг/мл	1,88 (1,22-2,90)	0,84
	фВ, %	–	0,57
Постоянная ФП (n = 65)	NT-proBNP, пг/мл	7,47 (1,82-30,58)	0,54
	Плазминоген, %	0,72 (0,56-0,93)	-0,56
	АТ III, %	–	-0,56
Вся группа (n = 260)	Шкала Бартел, баллы	0,94 (0,88-0,99)	–
	NIHSS, баллы	–	0,39
	NT-proBNP, пг/мл	3,17 (1,85-5,41)	0,72
	фВ, %	1,06 (1,03-1,09)	0,51
	Плазминоген, %	0,91 (0,85-0,97)	-0,32
	АТ III, %	0,86 (0,79-0,94)	-0,45

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, АТ – антитромбин, фВ – фактор Виллебранда, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.

Для пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ установлено, что признаком, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, является галектин-3 и добавлен фактор Виллебранда.

Для группы больных с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, установлено, что признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются NT-proBNP, плазминоген и добавлен АТ III.

Для всех пациентов с ФП, перенесших КЭИ (без деления на группы) из изучаемых клинико-диагностических признаков, статистически значимо

предсказывающих риск развития неблагоприятного клинического исхода, в модель вошли АТ III, фВ, плазминоген, NT-proBNP, показатель шкалы Бартел и добавлена шкала NIHSS.

Затем для определения значимости изучаемых показателей на прогноз развития смертельных исходов у больных с ФП, перенесших КЭИ, мы провели анализ кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера по всей группе.

На рисунке 41 представлен прогноз в зависимости от формы ФП, где наглядно представлено, что вДФП является самой неблагоприятной в аспекте риска развития смертельного исхода в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

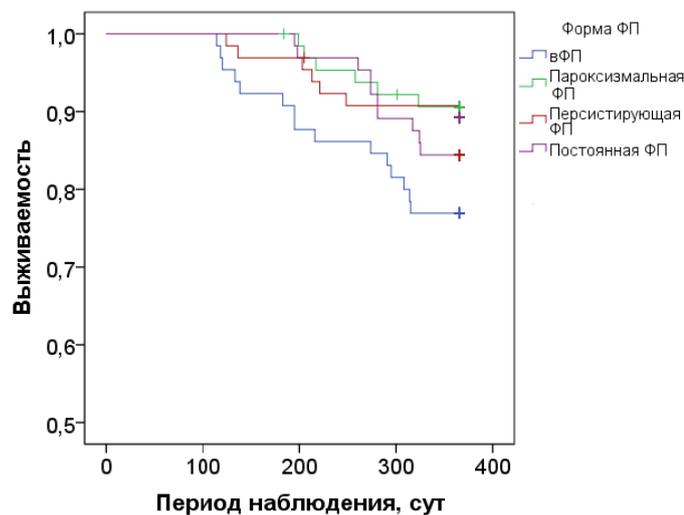


Рисунок 41. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от формы ФП

В таблице 46 представлены значения кривых метода Каплана-Мейера для всей группы больных с ФП, перенесших КЭИ.

Затем мы представили данные, отражающие вклад признака и его значения в риск развития смертельного события у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ, без деления на группы.

На рисунке 42 представлена выживаемость пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя по шкале NIHSS. Точкой деления, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти при всех формах ФП у пациентов в течение года после перенесенного КЭИ, является NIHSS со значением ≥ 7 баллов ($\chi^2 = 13,590$; $p = 0,000$)

**Значения кривых метода Каплана-Мейера
для рассматриваемых групп больных с ФП, перенесших КЭИ**

Форма ФП		вдФП		Пароксизмальная ФП		Персистирующая ФП		Постоянная ФП	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	вдФП			4,622	0,032	3,507	0,061	1,433	0,231
	Пароксизмальная ФП	4,622	0,032			0,083	0,773	1,023	0,312
	Персистирующая ФП	3,507	0,061	0,083	0,773			0,534	0,465
	Постоянная ФП	1,433	0,231	1,023	0,312	0,534	0,465		

На рисунке 43 представлены кривые выживаемости пациентов с ФП, в течение года после перенесенного КЭИ, в зависимости от показателя NT-proBNP точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти при всех формах ФП у пациентов в течение года после перенесенного КЭИ, является NT-proBNP со значением ≥ 300 пг/мл ($\chi^2 = 47,887$; $p = 0,000$).

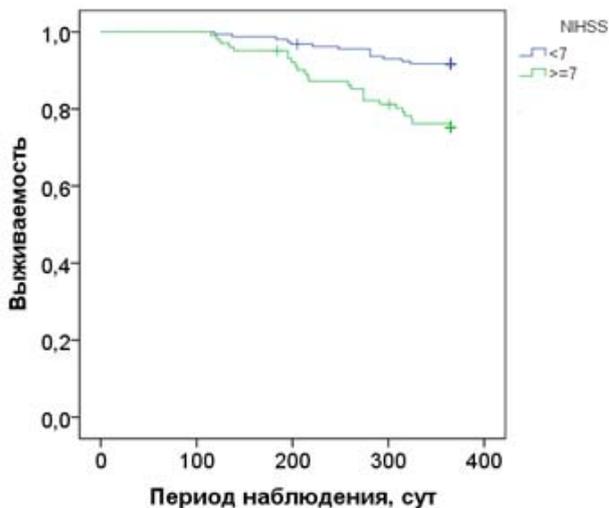


Рисунок 42. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя шкалы NIHSS

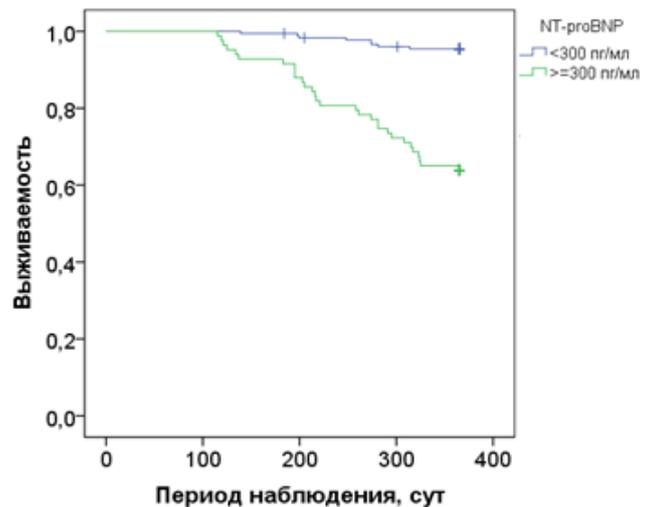


Рисунок 43. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от NT-proBNP

На рисунке 44 представлены кривые выживаемости с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя фактора Виллебранда. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти при

всех формах ФП у пациентов в течение года после перенесенного КЭИ, является ФВ со значением $\geq 155\%$ ($\chi^2 = 18,186$; $p = 0,000$).

На рисунке 45 представлены кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя плазминогена. Точкой разделения, статистически достоверно повышающим риск смерти при всех формах ФП у пациентов в течение года после перенесенного КЭИ, является плазминоген со значением $\leq 87\%$ ($\chi^2 = 14,613$; $p = 0,000$).

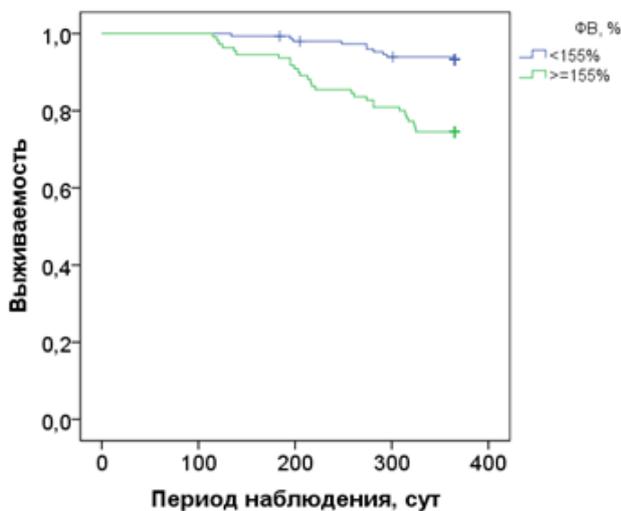


Рисунок 44. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя фВ

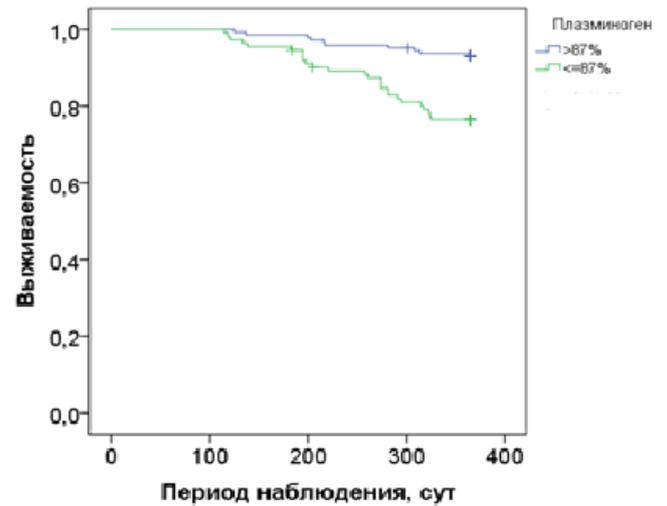


Рисунок 45. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя плазминогена

На рисунке 46 представлены кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя антитромбина III.

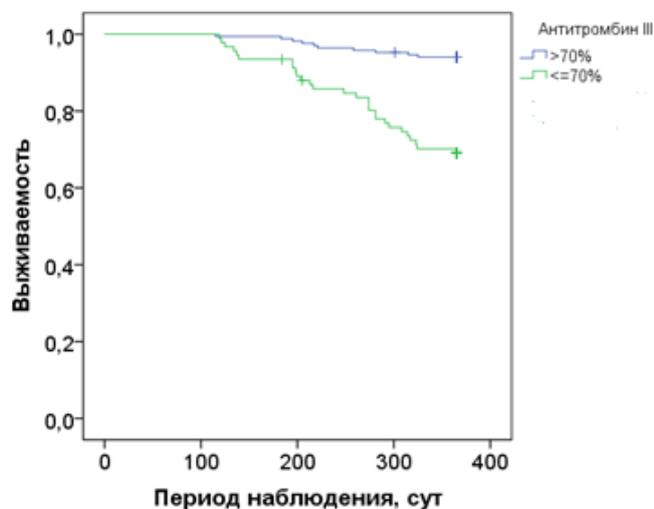


Рисунок 46. Кривые выживаемости пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя АТ III

Проведенный всесторонний статистический анализ всех полученных данных на втором этапе исследования выявил следующее:

1. Мы подтвердили результаты первого этапа наблюдений, показавшего, что вдФП неблагоприятная форма в аспекте выживаемости пациентов в течение года после перенесенного КЭИ. На втором этапе при сравнении всех форм ФП установлено, что вдФП статистически значимо повышает риск смерти после перенесенного КЭИ в течение года наблюдения.

2. Выявлено, что для пациентов с ФП такие параметры как показатель шкалы NIHSS со значением ≥ 7 баллов, NT-proBNP ≥ 300 пг/мл, фВ ≥ 155 %, плазминоген ≤ 87 %, антитромбин III ≤ 70 %, – статистически значимо повышают риск смерти после перенесенного КЭИ в течение года наблюдения.

По проведенному анализу возможно говорить, что фенотип больного с ФП, перенесшего КЭИ, в случае наличия вдФП, тяжести инсульта по шкале NIHSS ≥ 7 баллов, имеющий ХСН и ЭД, должен рассматриваться как наиболее неблагоприятный в отношении риска развития смертельного исхода в течение года.

**6.2. Результаты анализа выживаемости пациентов
с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий
в течение года наблюдения
после перенесенного кардиоэмболического инсульта**

Как было сказано выше для пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются: галектин-3 и АТIII. С учетом их установленной прогностической значимости мы провели анализ выживаемости по данным маркерам в группе пациентов с вдФП.

На рисунке 47 представлены кривые выживаемости пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя галектина-3. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти при вд ФП у пациентов в течение года после перенесенного КЭИ, является галектин-3 со значением ≥ 25 нг/мл ($\chi^2 = 4,902$; $p = 0,027$).

На рисунке 48 представлены кривые выживаемости пациентов с вДФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя антитромбина III.

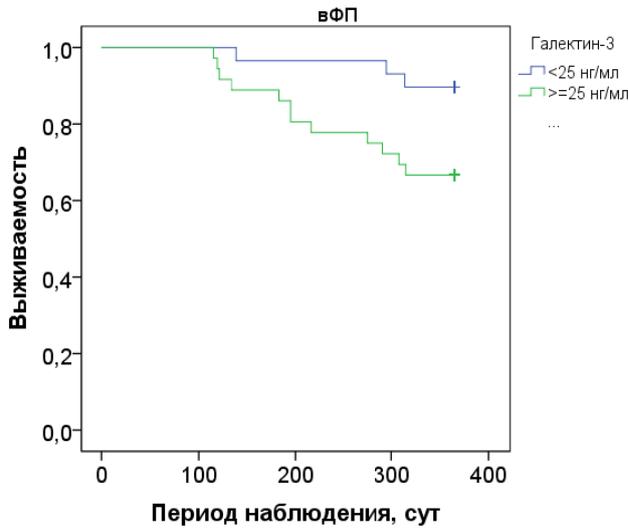


Рисунок 47. Кривые выживаемости пациентов с вДФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя галектина-3

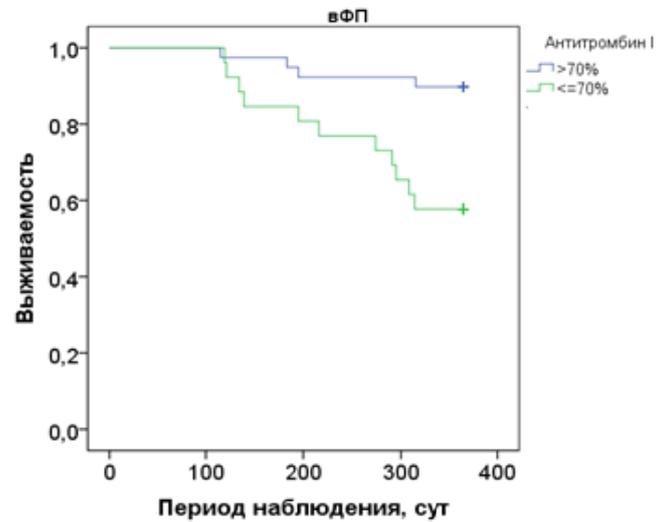


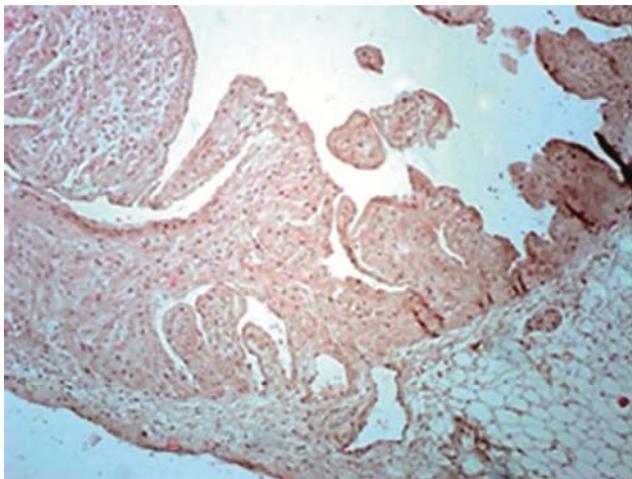
Рисунок 48. Кривые выживаемости пациентов с вДФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя АТ III

Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти при вДФП у пациентов в течение года после перенесенного КЭИ, является антитромбин III со значением $\leq 70\%$ ($\chi^2 = 9,112$; $p = 0,003$).

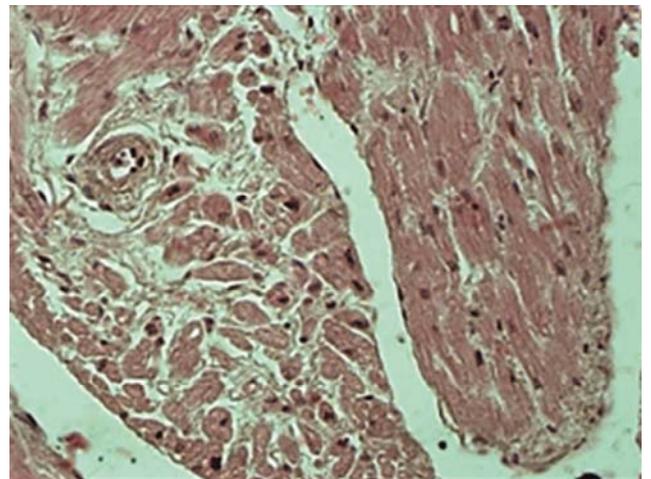
Таким образом, нами установлено, что в группе пациентов с вДФП повреждение эндотелия и ремоделирование миокарда с выраженным фиброзирующим процессом играли значимую роль в аспекте выживаемости в течение года после перенесенного КЭИ. Подтверждением полученных нами клинических данных могут служить результаты морфологического исследования аутопсийного материала сердца.

При изучении аутопсийного материала сердца умерших пациентов с вДФП и КЭИ в микропрепаратах ушка левого предсердия в целом отмечено сохранение тинкториальных свойств тканей всех его слоев за исключением миокарда, где выявлено некоторое снижение восприимчивости к красителям (рисунок 49 а) и локусы с признаками пересокращения групп кардиомиоцитов на фоне отека межмышечной стромы от слабого до умеренного. Кардиомиоциты имели признаки слабой и умеренной гипертрофии, белковой зернистой и незначительной мелко-капельной жировой дистрофии.

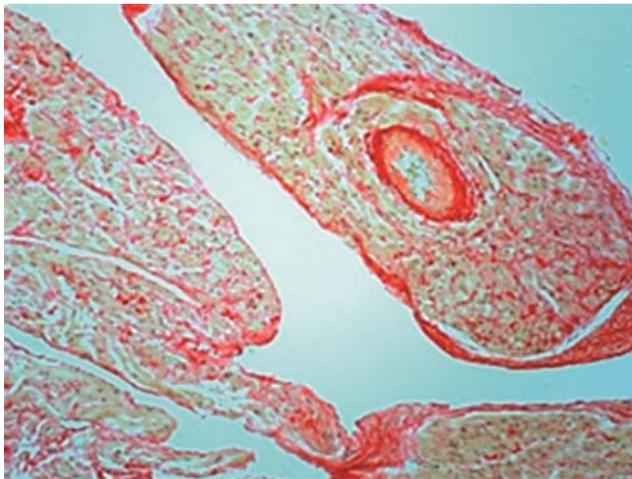
Отмечено наличие очагов кардиомиоцитов с признаками вакуолизации цитоплазмы и гомогенизации. Инфильтрация стромы миокарда клетками воспаления не выявлена (рисунок 49 б). Кровенаполнение сосудов ушка левого предсердия было слабое с признаками дистонии, а в их просвете содержались единичные эритроциты. Стенки коронарных артерий неравномерно утолщены, просвет их сужен на всем протяжении за счет умеренного коронаросклероза (рисунок 49 в). Кардиосклероз периваскулярный и сетчатого типов. Отмечена субэпикардальная инфильтрация единичными лимфоцитами (рисунок 49 г).



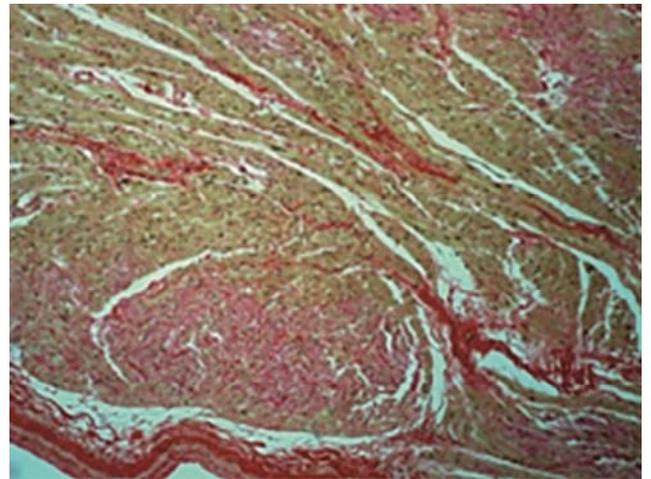
а



б



в

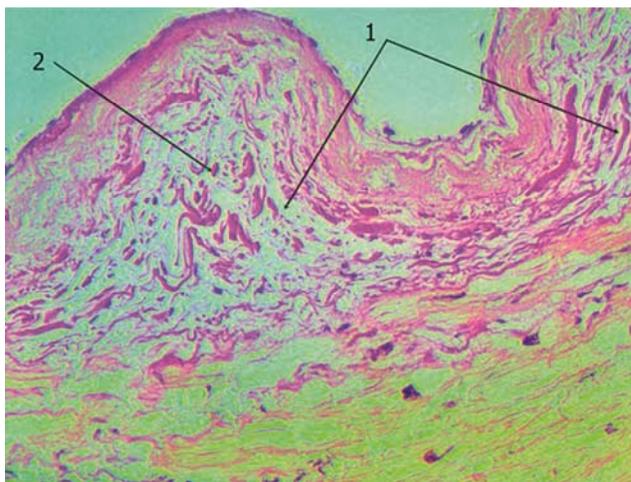


г

Рисунок 49. Патоморфологические изменения в ушке левого предсердия при вдФП и кардиоэмболическом инсульте:

а – снижение восприимчивости к красителям миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. х10; б – отек межмышечной стромы, дистрофия, лизис кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. х40; в – коронаросклероз. Окраска пикросириусом красным. х10; г – очаги сетчатого и интрамурального кардиосклероза средней величины со слиянием. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. х40

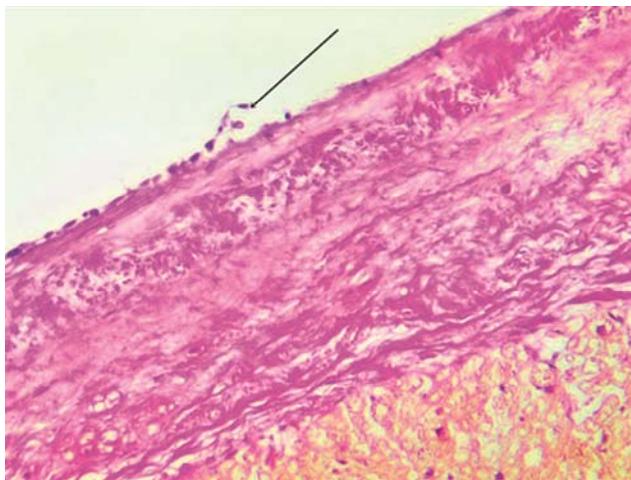
Нами установлено, что структурные патологические изменения эндокарда ушка левого предсердия имели ряд характерных особенностей, заключающихся в неравномерном от слабом до выраженном отеке субэндотелиального и мышечно-эластического слоев (рисунок 50 а), а также в неравномерности хода эластических и коллагеновых волокон, их расслоении, с участками диссоциации и фрагментации, очагами фибриноидного набухания и фибриноидного некроза (рисунок 50 б) и зонами десквамации эндотелиоцитов (рисунок 50 в).



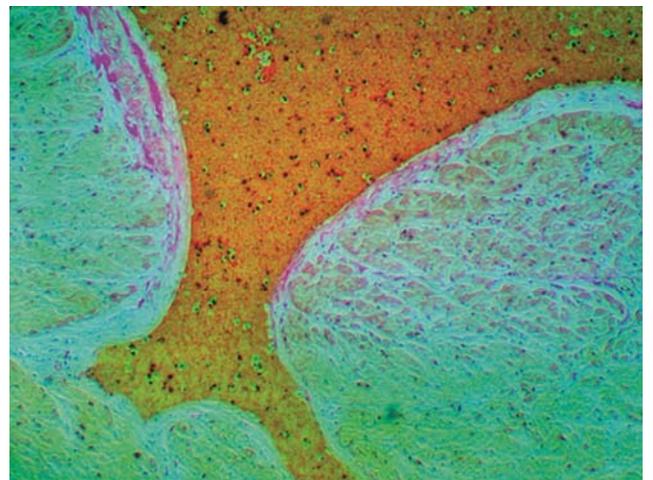
а



б



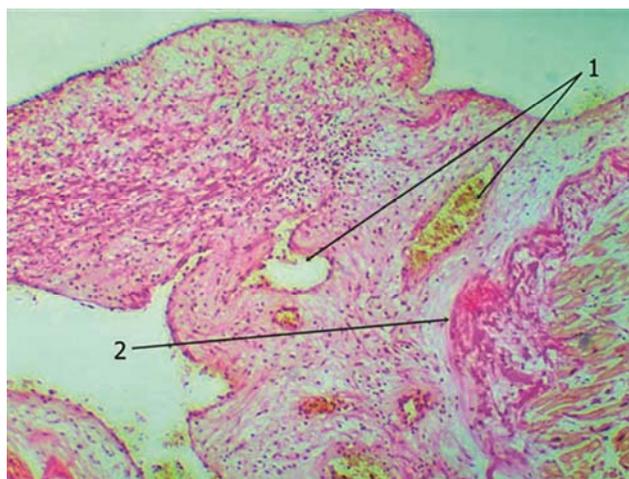
в



z

Рисунок 50. Патоморфологические изменения в эндокарде при вдФП:

а – неравномерный отек мышечно-эластического слоя (1), участок фрагментации и метахромазии эластических волокон (2). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. x10; б – неравномерный отек субэндотелиального и мышечно-эластического слоев с формированием псевдопапиллярных структур (стрелки), десквамация эндотелиоцитов и адгезия эритроцитов. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. x10; в – локус десквамированных эндотелиоцитов (стрелка). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. x10; z – десквамация эндотелия и наложения тромботических масс по поверхности мышечных трабекул. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. x40



д

Рисунок 50. Патоморфологические изменения в эндокарде при вдФП (окончание):
 д – тромб с признаками организации и ревакуляризации (1) на месте десквамированной эндотелиальной выстилки (2). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. x40

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 50 з). В отдельных срезах отмечались тромботические массы с признаками организации и ревакуляризации.

Очень важным при этом является наличие на поверхности старых тромбов адгезии свежих эритроцитов (рисунок 50 д).

Таким образом по результатам проведенного анализа значения показателей галектина-3 ≥ 25 нг/мл и антитромбина III ≤ 70 % являются статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с вдФП в течение года после перенесенного КЭИ.

Нарушение функции эндотелия эндокарда УЛП и наличие процессов ремоделирования подтверждены при исследовании аутопсийного материала у пациентов с вдФП умерших в остром периоде КЭИ. Эти изменения характеризуются выраженностью дистрофических процессов с преобладанием гипертрофии кардиомиоцитов, полной десквамации эндотелия эндокарда УЛП, наличием отека субэндотелиального и мышечно-эластического слоёв.

**6.3. Результаты анализа выживаемости пациентов
с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий
в течение года наблюдения
после перенесенного кардиоэмболического инсульта**

Как было сказано выше, для пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших КЭИ, признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются: NT-proBNP и фВ. С учетом их установленной прогностической значимости нами проведен анализ выживаемости по данным маркерам в группе пациентов пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших КЭИ.

На рисунке 51 представлены кривые выживаемости пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя NT-proBNP. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в течение года после перенесенного КЭИ, является NT-proBNP со значением ≥ 300 пг/мл ($\chi^2 = 16,700$; $p = 0,000$).

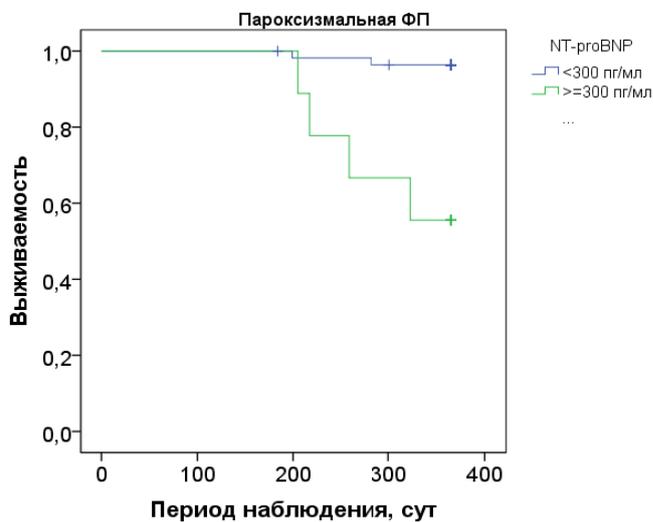


Рисунок 51. Кривые выживаемости пациентов с пароксизмальной формой ПФ, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя NT-proBNP

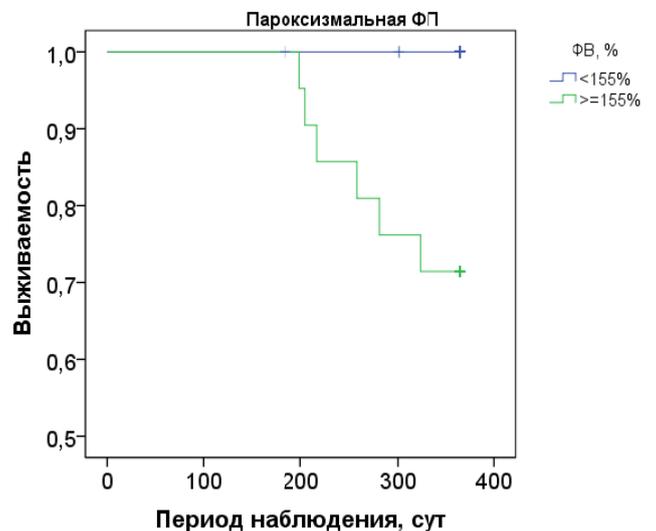


Рисунок 52. Кривые выживаемости пациентов с пароксизмальной формой ПФ, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя фВ

Подтверждением полученных нами клинических данных могут служить результаты морфологического исследования аутопсийного материала сердца. На

микропрепаратах ушка левого предсердия пациентов, умерших с пароксизмальной формой ФП и КЭИ отмечены следующие морфологические особенности: неравномерное окрашивание миокарда вследствие субсегментарных контрактур кардиомиоцитов с чередованием зон их перерастяжения (рисунок 53 *а*).

На поперечных срезах выявлены умеренно-выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, признаки мелкокапельной жировой дистрофии, а также очаги волнообразной деформации (рисунок 53 *б*).

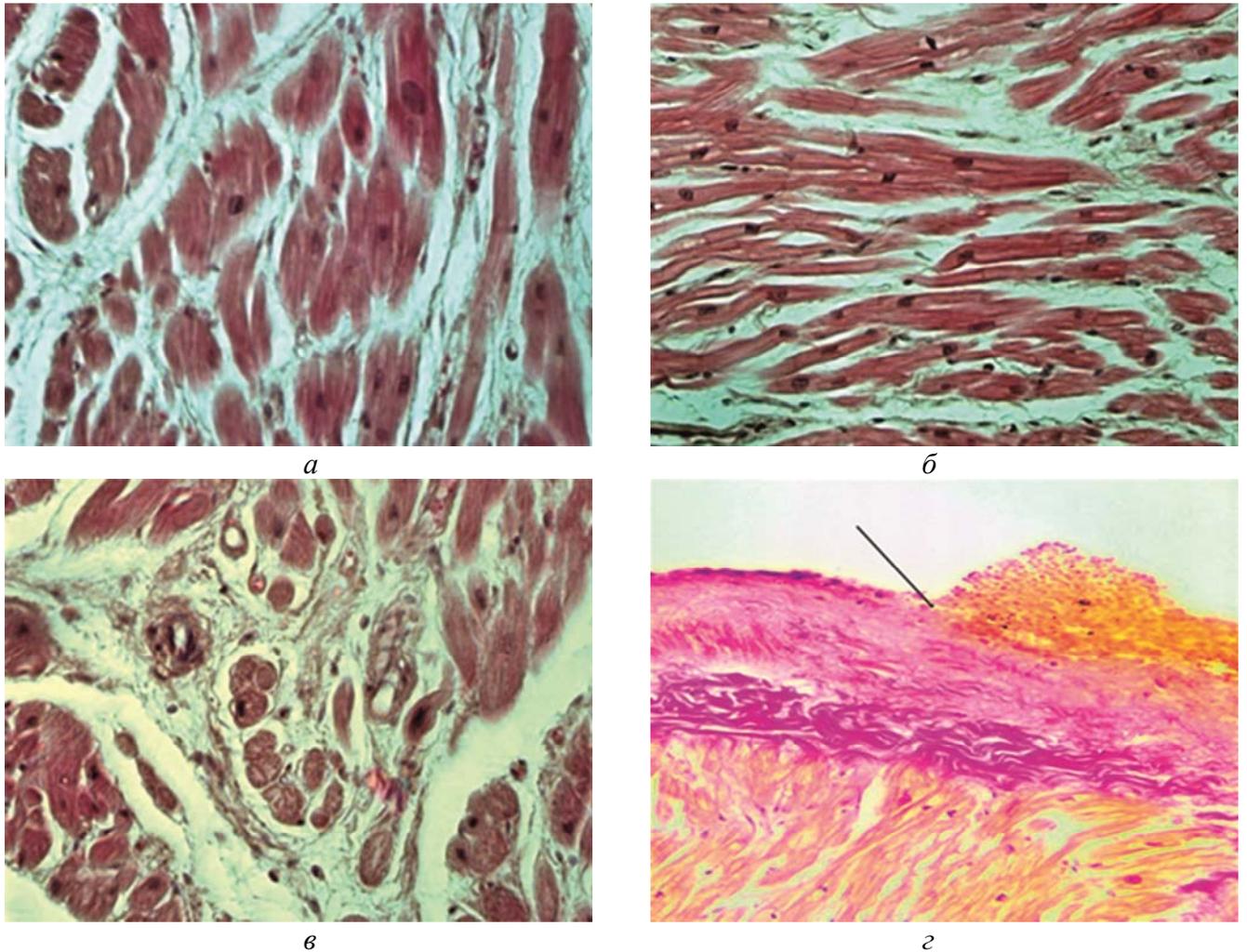
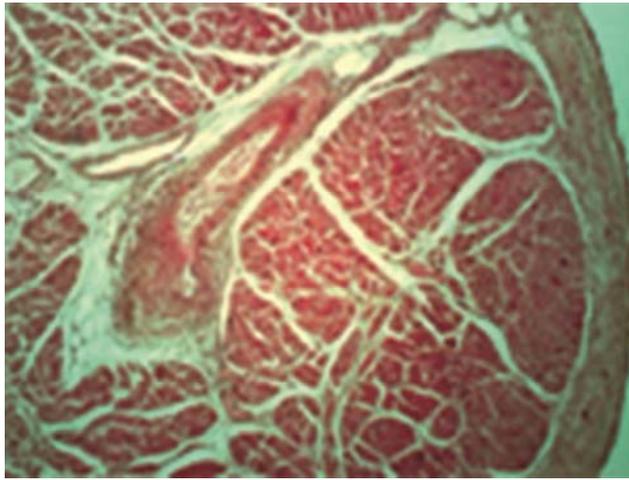


Рисунок 53. Патоморфологические изменения ушка левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу:

а – очаг цитолиза дистрофично измененных кардиомиоцитов на фоне отека стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; *б* – очаг волнообразной деформации, фрагментации и некроза кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; *в* – очаг волнообразной деформации умеренно гипертрофированных кардиомиоцитов с незначительным отеком межмышечной стромы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; *г* – наложения тромботических масс на месте десквамации слоя эндотелия (стрелкой указана граница зоны десквамации эндотелиоцитов). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. $\times 40$



д

Рисунок 53. Патоморфологические изменения ушка левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу (окончание):

д – стенозирующий коронаросклероз. Смешанный тромб коронарной артерии.

Именно наличие очагов волнообразной деформации может служить косвенным признаком имевших место в анамнезе неоднократных приступов пароксизмов ФП.

Определяются мелкие очаги фрагментации, набухания кардиомиоцитов с потерей ядер и поперечной исчерченности вследствие их некроза (рисунок 53 в). В эндокарде практически на всем протяжении отмечается десквамация эндотелия, а на его поверхности имеются наложения тромботических масс (рисунок 53 г).

Мышечно-эластический слой представлен фиброзной тканью с признаками ее очаговой дезорганизации. Такие же патологические изменения отмечены в наружном соединительно-тканном слое, толщина которого значительно и неравномерно увеличена. Слой представлен преимущественно волокнами дезорганизованной фиброзной ткани с образованием глыбчатых структур, что соответствует фибриноидному некрозу.

Кровенаполнение миокарда слабое. Сосуды эпикарда с признаками выраженного венозного полнокровия за счет эритростазов с формированием сгустков, включающих в себя единичные лимфоциты.

Коронарные артерии со значительно и неравномерно утолщенными стенками вплоть до полной облитерации их просвета как за счет стенозирующего коронаросклероза, так и образования эритроцитарно-фибриновых внутрипросветных тромбов (рисунок 53 д).

Выраженный периваскулярный склероз и диффузный сетчатый склероз миокарда на фоне умеренного отека стромы миокарда, без инфильтрации клетками воспаления.

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что значения показателя NT-proBNP ≥ 300 пг/мл и фВ ≥ 155 % являются статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с пароксизмальной формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

На микропрепаратах ушка левого предсердия пациентов, умерших с пароксизмальной формой ФП, подтверждены признаки ХСН в виде умеренно-выраженной гипертрофии кардиомиоцитов, признаки мелкокапельной жировой дистрофии, набухания кардиомиоцитов с потерей ядер и поперечной исчерченности вследствие их некроза, а также очаги волнообразной деформации, являющиеся косвенными признаками в анамнезе неоднократных приступов пароксизмов ФП.

6.4. Результаты анализа выживаемости пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в течение года наблюдения после перенесенного кардиоэмболического инсульта

Для пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются: галектин-3 и фВ. С учетом их установленной прогностической значимости мы провели анализ выживаемости по данным маркерам в группе пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ.

На рисунке 54 представлены кривые выживаемости пациентов с персистирующей формой, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя галектина-3. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти у пациентов с персистирующей формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ, является галектин-3 со значением ≥ 25 нг/мл ($\chi^2 = 12,038$; $p = 0,001$).

На рисунке 55 представлены кривые выживаемости пациентов с персистирующей формой, перенесших КЭИ в зависимости от значения показателя фактора Виллебранда. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти у пациентов с персистирующей формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ, является фактор Виллебранда со значением $\geq 155\%$ ($\chi^2 = 3,909$; $p = 0,048$).

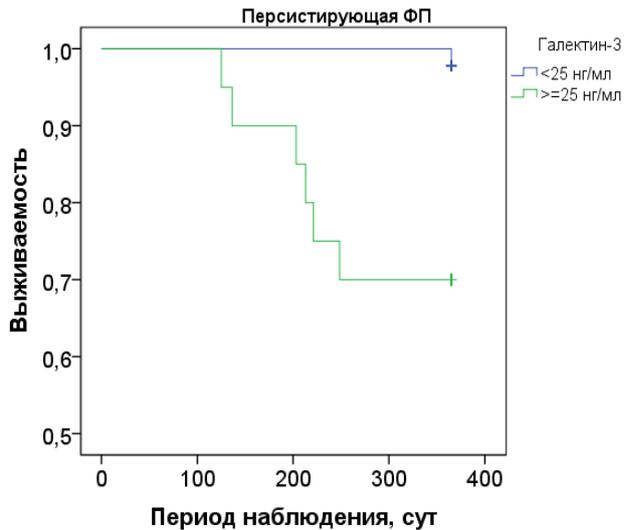


Рисунок 54. Кривые выживаемости пациентов у больных с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя галектина-3

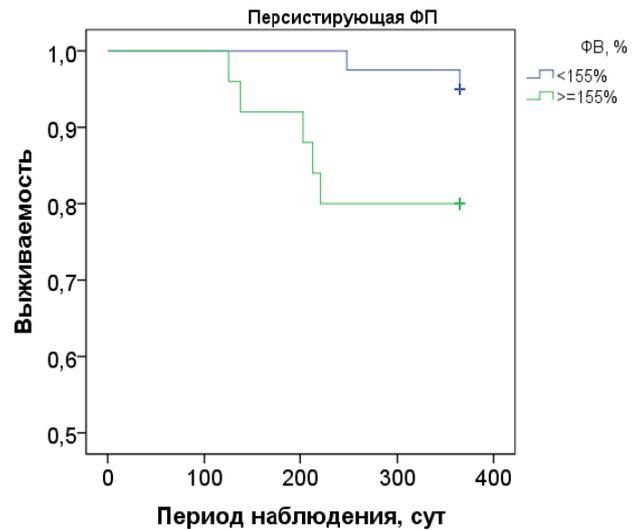


Рисунок 55. Кривые выживаемости пациентов у больных с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя фВ

Таким образом, нами установлено, что в группе пациентов с персистирующей формой ФП прогностическое значение имеют: показатель фВ, отражающий наличие дисфункции эндотелия и галектина-3 – наличие фиброзирующих процессов миокарда.

Подтверждением полученных нами клинических данных могут служить результаты морфологического исследования аутопсийного материала сердца.

На микропрепаратах, представленных фрагментами ушка левого предсердия пациентов, умерших вследствие персистирующей формы ФП и кардиоэмболического инсульта, ткани сердца окрашены неравномерно, за счет очаговых контрактур кардиомиоцитов.

Отмечаются многочисленные очаги венозно-капиллярного полнокровия миокарда, а также эритростазы в капиллярах. В сосудах эпикарда определялись многочисленные внутрисосудистые эритроцитарные тромботические массы.

Выраженный отек стромы миокарда был без инфильтрации клетками воспаления. Имеющиеся на срезах небольшие коронарные артерии оказались с неравномерно утолщенными стенками за счёт умеренно выраженного коронаросклероза.

В миокардиоцитах отмечались слабо выраженные признаки зернистой и мелкокапельно жировой дистрофии, выявлялась слабо-умеренная гипертрофия, а также мелкие единичные очаги некроза кардиомиоцитов – они были набухшие, некоторые из них содержали в себе вакуоли, бесструктурные с потерей ядер и поперечной исчерченности (рисунок 56 *а*).

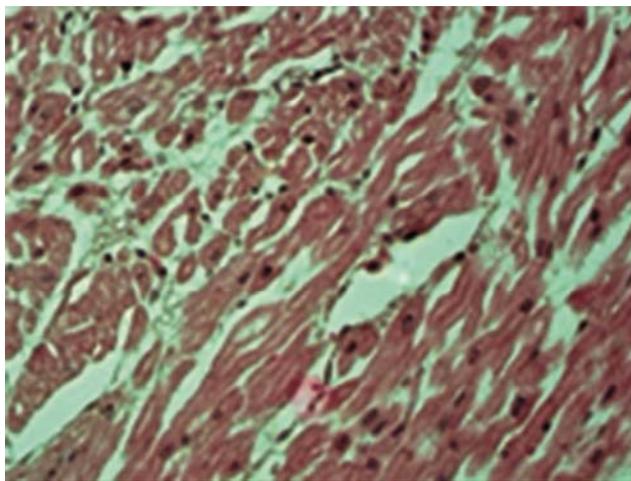
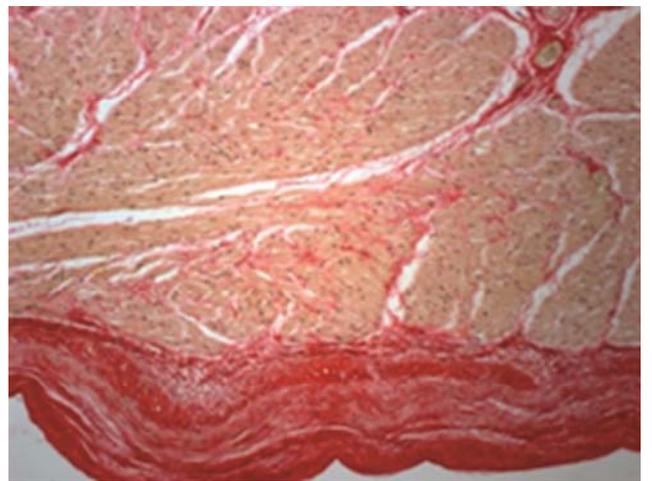
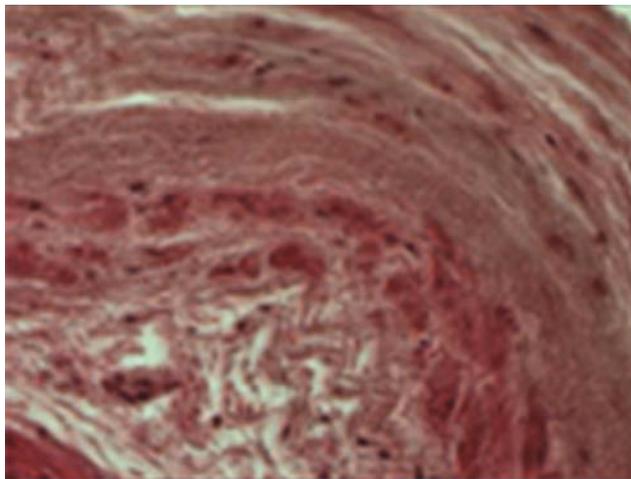
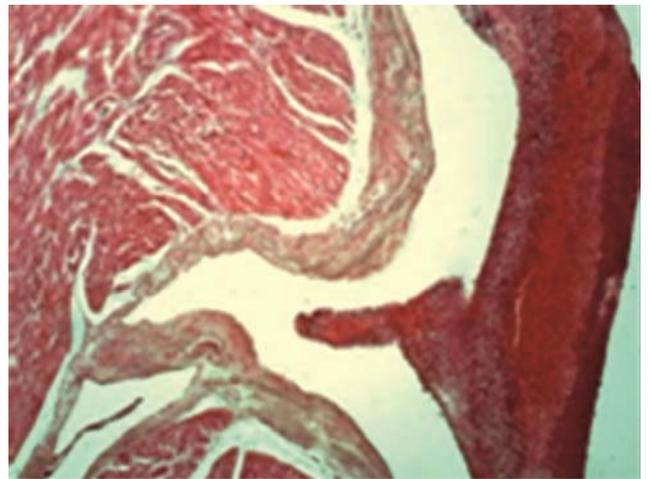
*а**б**в**г*

Рисунок 56. Патоморфологические изменения ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу: *а* – дистрофия и некроз кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$; *б* – значительное неравномерное утолщение эндокарда на фоне его фиброза с десквамацией эндотелиального слоя. Окраска пикросириусом красным. $\times 10$; *в* – деорганизация фиброзной ткани наружного соединительно-тканного слоя и очаги некроза в эластично-мышечном слоях эндокарда. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$; *г* – смешанный тромб в ушке левого предсердия. Окраска гематоксилином и эозином $\times 10$

Важно отметить, что группы отдельных кардиомиоцитов были волнообразно деформированы, что свидетельствует о признаках, указывающих на наличие нарушений ритма, в том числе ФП.

Кардиосклероз сетчатого типа. Эндокард резко и неравномерно утолщен (рисунок 56 б). Эндотелий эндокарда на всем протяжении десквамирован.

Гладкие миоциты эластично-мышечного слоя выявлялись с признаками некроза – набухшие, бесструктурные с потерей ядер.

Наружный соединительно-тканый слой был значительно утолщен. В последнем отмечены признаки дезорганизации волокон фиброзной ткани с образованием глыбчатых структур, что соответствует процессу фибриноидного некроза (рисунок 56 в).

Со стороны эндокарда отмечены многочисленные смешанные тромбы (рисунок 56 г).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что значения показателей $fV \geq 155 \%$, отражающие наличие дисфункции эндотелия и галектина-3 ≥ 25 нг/мл – наличие фиброзирующих процессов миокарда, являются статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с персистирующей формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

На микропрепаратах, представленных фрагментами ушка левого предсердия пациентов, умерших вследствие персистирующей формы ФП, отмечается то, что наружный соединительно-тканый слой значительно утолщен с признаками дезорганизации волокон фиброзной ткани с образованием глыбчатых структур, что соответствует процессу фибриноидного некроза. Имеются на срезах небольшие коронарные артерии с неравномерно утолщенными стенками за счёт умеренно-выраженного коронаросклероза. Важно отметить, что группы отдельных кардиомиоцитов волнообразно деформированы, что свидетельствует о признаках, указывающих на наличие нарушений ритма, в том числе ФП.

**6.5. Результаты анализа выживаемости пациентов
с постоянной формой фибрилляции предсердий
в течение года наблюдения
после перенесенного кардиоэмболического инсульта**

Для пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, с признаками, статистически значимо предсказывающими риск развития неблагоприятного клинического исхода, являются: NT-proBNP, плазминоген и антитромбин III.

С учетом их установленной прогностической значимости нами проведен анализ выживаемости по данным маркерам в группе пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ.

На рисунке 57 представлены кривые выживаемости пациентов с постоянной формой, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя NT-proBNP. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти у пациентов с постоянной формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ, является NT-proBNP со значением ≥ 300 пг/мл ($\chi^2 = 5,754$; $p = 0,016$).

На рисунке 58 представлены кривые выживаемости пациентов с постоянной формой, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя плазминогена.

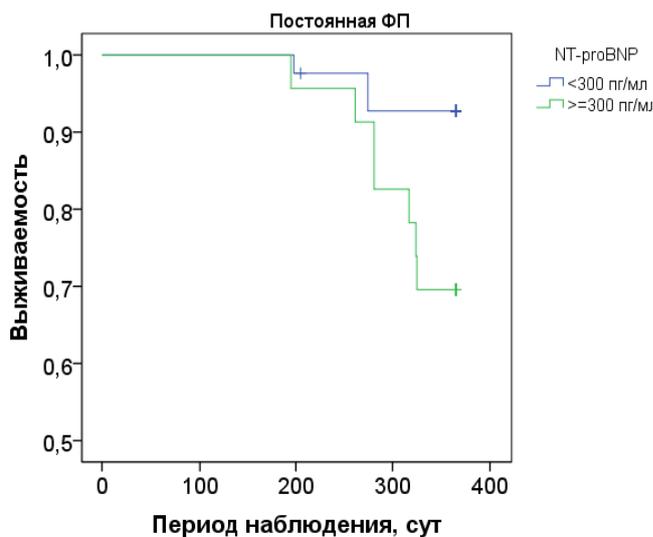


Рисунок 57. Кривые выживаемости пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя NT-proBNP

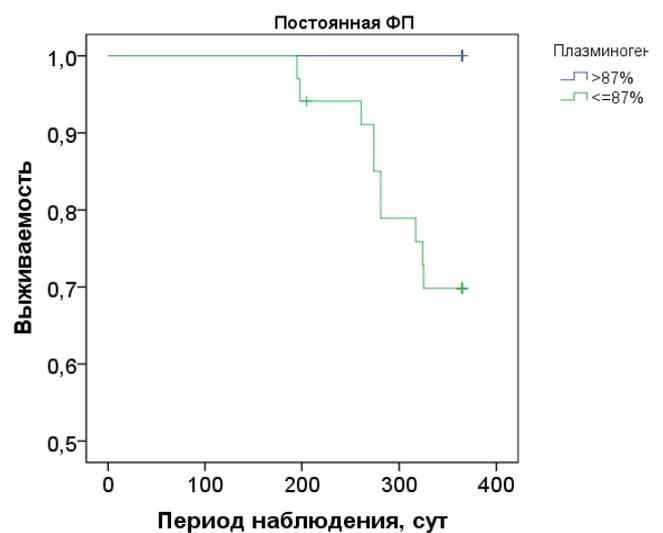


Рисунок 58. Кривые выживаемости пациентов у больных с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя плазминогена

Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти у пациентов с постоянной формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ, является плазминоген со значением $\leq 87\%$ ($\chi^2 = 10,895$; $p = 0,001$).

На рисунке 59 представлены кривые выживаемости пациентов с постоянной формой, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя антитромбина III. Точкой разделения, или пороговым значением, статистически достоверно повышающим риск смерти у пациентов с постоянной формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ, является антитромбин III со значением $\leq 70\%$ ($\chi^2 = 3,971$; $p = 0,046$).

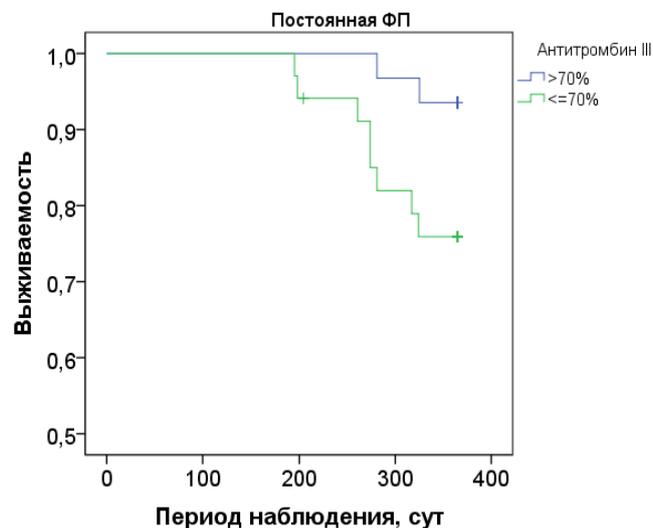


Рисунок 59. Кривые выживаемости пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от показателя АТ III

Таким образом, нами установлено, что в группе пациентов с постоянной формой ФП повреждение эндотелия и ремоделирование миокарда с наличием ХСН играли значимую роль в аспекте выживаемости в течение года после перенесенного КЭИ.

Подтверждением полученных нами клинических данных могут служить результаты морфологического исследования аутопсийного материала сердца.

На микропрепаратах, представленных ушками левых предсердий пациентов с постоянной формой ФП и кардиоэмболическим инсультом, определяются неравномерное окрашивание тканей органа наряду с неравномерным его кровенаполнением: участки слабого кровенаполнения граничат с очагами

венозно-капиллярного полнокровия на фоне слабого и умеренного отека межмышечной стромы и незначительной инфильтрацией преимущественно лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами.

В коронарных артериях обнаруживаются признаки коронаросклероза, дистонии, периваскулярного кардиосклероза. Субэпикардially определяются значительные и неравномерные разрастания жировой ткани с инфильтрацией клетками продуктивного воспаления (рисунок 60 *а*).

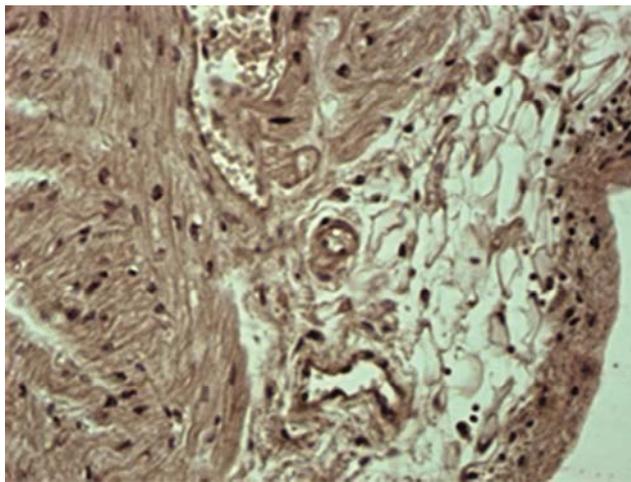
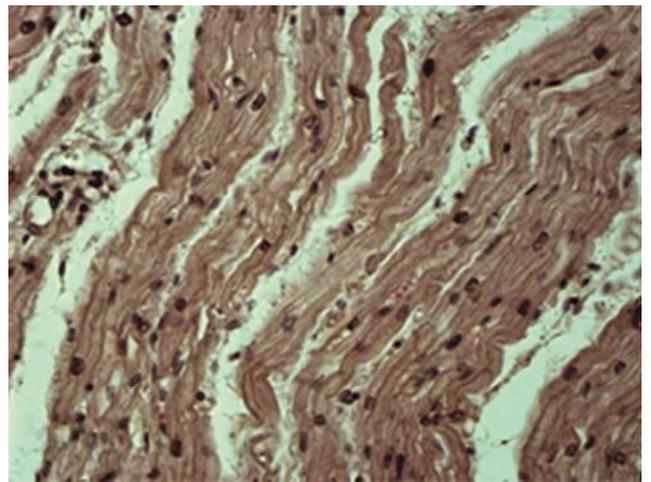
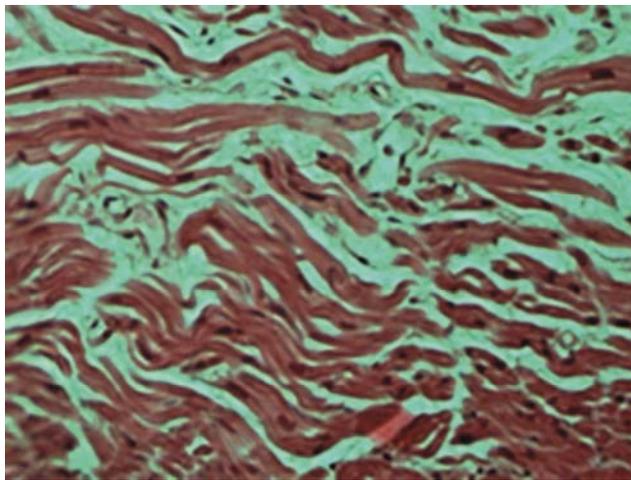
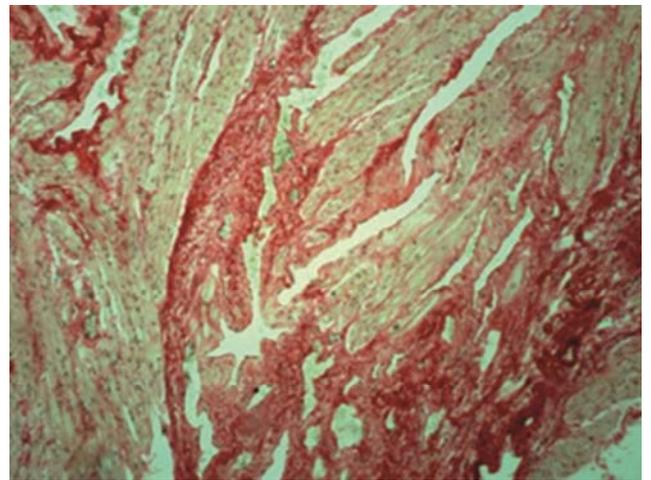
*а**б**в**г*

Рисунок 60. Патоморфологические изменения ушка левого предсердия у пациентов с постоянной формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу: *а* – очаг липоматоза в субэпикардiallyм слое. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 10$; *б* – очаг цитоллиза кардиомиоцитов на фоне их дистрофии и отека межмышечной стромы с инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; *в* – волнообразная деформация, фрагментация и некроз кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; *г* – locus кардиосклероза сетчатого типа. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. $\times 10$

Кардиомиоциты отличаются значительной полиморфностью: наряду с признаками зернистой дистрофии в них отмечены крупные очаги гипертрофированных клеток и более мелкие очаги, представленные атрофированными клетками (рисунок 60 б). При этом во всех полях зрения кардиомиоциты волнообразно деформированы, что свидетельствует о нарушениях ритма сердца (рисунок 60 в).

Выявлен значительно выраженный диффузный кардиосклероз сетчатого типа и мелкие очаги липоматоза (рисунок 60 з).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что плазминоген ≤ 87 %, антитромбин III ≤ 70 % и NT-proBNP ≥ 300 пг/мл являются статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с постоянной формой ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

Полученные данные в процессе изучения аутопсийного материала пациентов ушка левого предсердия во всех группах пациентов с различными формами ФП и кардиоэмболическим инсультом позволили выявить патоморфологические признаки нарушения ритма сердца, которые заключались в волнообразной деформации кардиомиоцитов. В микропрепаратах у пациентов со всеми формами ФП выявлены признаки коронаросклероза и кардиосклероза, что свидетельствовало о наличии сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС и ХСН. Выраженность дистрофических процессов и альтеративных изменений кардиомиоцитов в группах пациентов была различной: от преобладания явлений белковой и жировой дистрофии и гипертрофии кардиомиоцитов при впервые диагностированной форме ФП до преобладания некрозов по данным аутопсий пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

У пациентов с постоянной формой ФП определялись признаки персистирующей альтерации кардиомиоцитов на фоне их белковой, зернистой дистрофии и гипертрофии с замещением их жировой и фиброзными тканями.

Резюме

Выявленные морфологические изменения эндотелия эндокарда УЛП могли стать ведущим фактором в развитии тромбоэмболических событий. У пациентов

всех групп отмечены на поверхности десквамированного эндотелия и деформированных подлежащих слоев свежие или организованные смешанные тромбы, что подтверждало уже имеющиеся повреждения эндотелия.

Данные патоморфологического исследования УЛП у пациентов с различными формами ФП и кардиоэмболическим инсультом позволили установить, что значимые изменения при этой патологии претерпевает эндотелий эндокарда. 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.

Полученные данные имеют особое значение в группе больных с вдФП. Для пациентов с вдФП нами подтверждено, что клинико-диагностические характеристики данной группы больных, отражающие наличие эндотелиальной дисфункции, взаимосвязаны с морфологическими изменениями эндотелия эндокарда УЛП.

Глава 7

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ИЗУЧАЕМЫХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Полученные нами данные на предыдущих этапах исследования отражают значимость ХБП как фактора риска, влияющего на выживаемость пациентов с ФП, перенесших КЭИ, особенно больных с вдФП и постоянной формой ФП. Они послужили поводом для проведения углубленного анализа и установления различий по признаку ХБП среди всех групп больных.

Известно, что альбуминурия, повышение креатинина сыворотки крови, снижение СКФ являются независимыми предикторами развития ССЗ и факторами, влияющими на увеличение смертности в популяции [Моисеев В.С. и соавт., 2014]. Начиная с 2008 года активно разрабатывалась и была принята концепция кардиоренальных взаимоотношений и взаимосвязей риска развития и прогрессирования ССЗ, в том числе с выделением основных типов кардиоренального синдрома [Ronco С. et al., 2010]. Однако до сегодняшнего дня нет полного понимания механизмов формирования почечных нарушений и их прогностической значимости в аспекте рисков развития кардиоэмболических событий и повышения смертности у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

В данной главе представлены 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.

За стадии ХБП принимали соответствующие значения СКФ по современной классификации:

1-я стадия – признаки нефропатии, нормальная СКФ > 90;

2-я стадия – признаки нефропатии, легкое снижение СКФ – 60-89;

3А стадия – умеренное снижение СКФ – 45-59;

3Б стадия – выраженное снижение СКФ –30-44;

4-я стадия – тяжелое снижение СКФ –15- 29;

5-я стадия – терминальная хроническая почечная недостаточность СКФ < 15.

Из представленной таблицы 47 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 47

**Распределение пациентов с ХБП
в группах больных с различными формами ФП, перенесших КЭИ**

Форма ФП	ХБП (n / %)	
	нет	есть
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.

Мы провели сравнительный анализ для выявления факторов, влияющих на риски развития неблагоприятного клинического исхода во всех группах больных. Представленные нами данные отражают динамику показателя без учета выбывших из исследования пациентов по причине наступления неблагоприятного клинического исхода (смерть). Тем не менее, такой метод математической статистики позволяет проводить поиск зависимостей в экспериментальных данных путём исследования значимости различий в средних значениях, что

является принципиально важным для дальнейшего построения математических моделей прогнозирования исходов в изучаемых нами группах пациентов.

**7.1. Клинико-диагностические особенности пациентов
с диагностированной впервые формой фибрилляции предсердий,
перенесших кардиоэмболический инсульт
в зависимости от наличия хронической болезни почек**

По результатам проведенного анализа в группе больных с вДФП, перенесших КЭИ, установлено, что пациенты с ХБП по возрасту (средний возраст $72,10 \pm 4,37$ года) статистически значимо ($p = 0,537$) не отличаются от лиц, не имеющих ХБП (средний возраст $72,92 \pm 4,97$ года).

Пациенты с ХБП и без ХБП были сравнимы по тяжести неврологического дефицита на момент включения в исследования по шкале NIHSS и степени ограничения жизнедеятельности по шкале Бартел. У больных с вДФП без ХБП показатель по шкале NIHSS составил $6,31 \pm 1,32$ балла, что статистически значимо не отличалось ($p = 0,413$) от значений пациентов с ХБП, у которых показатель по шкале NIHSS составил $6,73 \pm 1,21$ балла. Показатель жизнедеятельности у больных с вДФП без ХБП составил $40,00 \pm 5,77$ баллов по шкале Бартел, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,367$) с больными ХБП, у которых значения шкале Бартел составляли $38,08 \pm 9,08$ баллов. Иными словами, на начало исследования пациенты с вДФП, как с наличием ХБП, так и без нее, были сопоставимы по возрасту и тяжести инсульта.

Важно показать различия в оценке когнитивно-психологического статуса пациентов с ХБП и без неё. Изучение данного вопроса, возможно, как в целом для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, будет способствовать лучшему пониманию низкой приверженности к лекарственной терапии, включая антикоагулянтную.

Полученные нами данные демонстрируют высокую тревожность среди пациентов как с ХБП, так и без неё на начало исследования, а также через 12 месяцев наблюдения. В таблице 48 представлена динамика показателей ЛТ и РТ на всех визитах. Нами отмечено, что несмотря на негативный профиль тревоги, определяется статистически значимое уменьшение показателя РТ ($p = 0,004$) и ЛТ

($p = 0,002$) у больных с ХБП между периодами наблюдения $V_1 - V_4$ и в группе больных без ХБП ($p = 0,023$ и $p = 0,018$) соответственно. Однако на конец исследования пациенты с ХБП имели статистически значимый ($p = 0,021$) более высокий показатель РТ в сравнении с пациентами без ХБП.

Таблица 48

**Динамика показателей реактивной и личностной тревожности
у пациентов с вдФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе больных с вдФП		<i>p</i>
	нет ($n = 13$)	есть ($n = 52$)	
Реактивная тревожность, баллы:			
V_1	53,54 ±4,48	55,15 ±7,81	0,568
V_2	51,14 ±5,93	51,92 ±3,48	0,478
V_4	40,85 ±5,30	44,91 ±3,30	0,021
Личностная тревожность, баллы:			
V_1	48,77 ±6,87	48,23 ±6,06	0,717
V_2	46,63 ±7,59	48,17 ±5,34	0,729
V_4	39,58 ±6,37	43,10 ±10,32	0,297

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, вдФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, V – визит.

У больных с вдФП, перенесших КЭИ, следует отметить негативный когнитивный профиль в отношении пациентов с ХБП. В представленных в таблице 49 данных отмечается, что на начало исследования по Монреальской шкале у пациентов с ХБП была статистически значимо более высокая степень выраженности когнитивных расстройств, чем у лиц без ХБП ($\chi^2 = 24,7$; $p = 0,018$). Более того, на протяжении всего исследования сохранялась данная тенденция на всех визитах, без статистической значимости в период $V_2 - V_4$. По шкале MMSE также имелись различия на момент включения в исследование: у пациентов с ХБП была статистически значимо более высокая степень выраженности когнитивных нарушений, чем у лиц без ХБП ($\chi^2 = 25,9$; $p = 0,035$), на последующих визитах различия не получены.

**Динамика показателя когнитивного статуса
в группе больных с вдФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе больных с вдФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 13)	есть (<i>n</i> = 52)	
Монреальская шкала, балл, V_1	19,23 ±3,32	16,98 ±2,66	0,018
Монреальская шкала, балл, V_2	19,58 ±3,92	17,31 ±2,72	0,056
Монреальская шкала, балл, V_4	20,36 ±3,80	18,90 ±2,65	0,261
MMSE, балл, V_1	18,00 ±3,08	16,31 ±1,98	0,035
MMSE, балл, V_2	18,50 ±3,00	17,20 ±2,16	0,188
MMSE, балл, V_4	19,45 ±3,47	18,51 ±2,44	0,634

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, вдФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

Таким образом, по совокупному анализу двух шкал, пациенты с вдФП, перенесшие КЭИ, при наличии ХБП имеют значимое снижение когнитивных функций, что дает возможность характеризовать их, как людей с неблагоприятным когнитивным статусом.

В группе пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, среди всех изучаемых клинико-лабораторных показателей только СКФ, ФВ ЛЖ и NT-proBNP были параметрами с высокосignificantными отличиями для больных с ХБП и без неё. В таблице 50 подробно представлены результаты на начало исследования, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Отмечалась негативная динамика в течение всего периода наблюдения в виде: снижения ФВ ЛЖ и сохранения высоких значений NT-proBNP в течение всего периода наблюдения у пациентов с ХБП.

С учетом данных, полученных на предыдущих этапах исследования о значимости маркеров эндотелиальной дисфункции в отношении риска развития неблагоприятного клинического события у пациентов с вдФП в течение года после перенесенного КЭИ, мы провели сравнительный анализ показателей у пациентов без ХБП и с ХБП.

**Динамика показателей СКФ по СКД-ЕРІ, ФВ ЛЖ и NT-proBNP
у пациентов с вдФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП у пациентов с вдФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 13)	есть (<i>n</i> = 52)	
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин./1,73 м ² , V_1	99,27 ±9,17	51,75 ±5,43	0,001
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин./1,73 м ² , V_2	96,75 ±11,30	53,51 ±8,69	0,002
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин./1,73 м ² , V_4	99,20 ±9,10	52,23 ±9,12	0,004
ФВ ЛЖ, %, V_1	58,15 ±6,19	52,85 ±5,66	0,010
ФВ ЛЖ, %, V_2	58,25 ±5,99	52,43 ±5,87	0,009
ФВ ЛЖ, %, V_4	58,90 ±4,65	50,89 ±5,26	0,002
NT-proBNP, пг/мл, V_1	250,80 ±35,08	629,13 ±46,24	0,002
NT-proBNP, пг/мл, V_2	189,58 ±17,28	659,87 ±47,99	0,001
NT-proBNP, пг/мл, V_4	223,59 ±28,39	568,47 ±44,29	0,010

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ по СКД-ЕРІ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, вдФП – впервые диагностированная фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

В таблице 51 представлены результаты показателей фактора Виллебранда, антитромбина III, плазминогена в группе больных с вдФП в зависимости от наличия ХБП в течение года наблюдения после перенесённого КЭИ. Обе группы больных без ХБП и с ХБП были сравнимы по изучаемым показателям на всех визитах, что свидетельствует о тяжести повреждения эндотелия, в условиях наличия множественной патологии в целом в группе больных с вдФП.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену в период V_1 установлены взаимосвязи между СКФ по СКД-ЕРІ и тяжестью течения инсульта по шкале NIHSS ($r = -0,313$; $p = 0,024$), шкале MMSE ($r = 0,384$; $p = 0,043$), Монреальской шкале ($r = 0,42$, $p = 0,037$), ФВ ЛЖ ($r = 0,288$, $p = 0,027$), уровня

галектина-3 ($r = -0,457$; $p = 0,031$), NT-proBNP ($r = -0,53$; $p = 0,024$), фВ ($r = -0,46$; $p = 0,009$), антитромбина III ($r = 0,56$; $p = 0,003$), плазминогена ($r = 0,30$; $p = 0,007$).

Таблица 51

**Динамика показателей фактора Виллебранда, антитромбина III, плазминогена
в группе больных с вдФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе больных с вдФП		<i>p</i>
	нет ($n = 13$)	есть ($n = 52$)	
фВ, %, V_1	162,20 ±16,27	163,33 ±23,89	0,838
фВ, % V_2	157,50 ±12,79	154,34 ±16,04	0,422
фВ, % V_4	151,30 ±20,20	160,19 ±19,65	0,373
Плазминоген, %, V_1	82,65 ±7,69	83,84 ±7,71	0,577
Плазминоген, %, V_2	88,48 ±8,18	87,38 ±8,83	0,723
Плазминоген, %, V_4	85,35 ±8,34	85,45 ±8,03	0,981
Антитромбин III, %, V_1	74,08 ±6,80	71,17 ±9,12	0,210
Антитромбин III, %, V_2	74,29 ±7,15	71,98 ±9,64	0,350
Антитромбин III, %, V_4	69,12 ±10,46	71,73 ±11,29	0,369

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, вдФП – впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий, фВ – фактор Виллебранда, V – визит.

Нельзя не отметить худшие параметры оксигенации мембран эритроцитов на начало исследования у лиц с ХБП, а также некоторые параметры, отражающие состояние микроциркуляторного русла, а именно K_V и Sm . Так, индекс dy_2/dy_1 ($0,0666 \pm 0,0066$) в период обследования V_1 у пациентов с ХБП был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у лиц без ХБП ($0,0789 \pm 0,0057$).

Индекс K_V ($14,06 \pm 4,12$) в период наблюдения V_1 у пациентов с ХБП был статистически значимо выше ($p = 0,018$), чем у лиц без ХБП ($11,71 \pm 3,82$), а параметр Sm ($3,56 \pm 0,74$) на начало исследования у больных ХБП был статистически значимо ниже ($p = 0,039$), чем у лиц без ХБП ($4,38 \pm 1,50$).

Эти данные в совокупности позволяют судить о снижении резервной функции кровотока на уровне микроциркуляторного русла с формированием пула

жестких эритроцитов, усугубляя тем самым нарушения процессов оксигенации на уровне органов и тканей.

Подтверждением полученных клинических данных о наличии значимого почечного повреждения со снижением фильтрационной функции почек у пациентов с вдФП, перенесших КЭИ, могут служить полученные нами результаты морфологического исследования аутопсийного материала почек (рисунок 61).

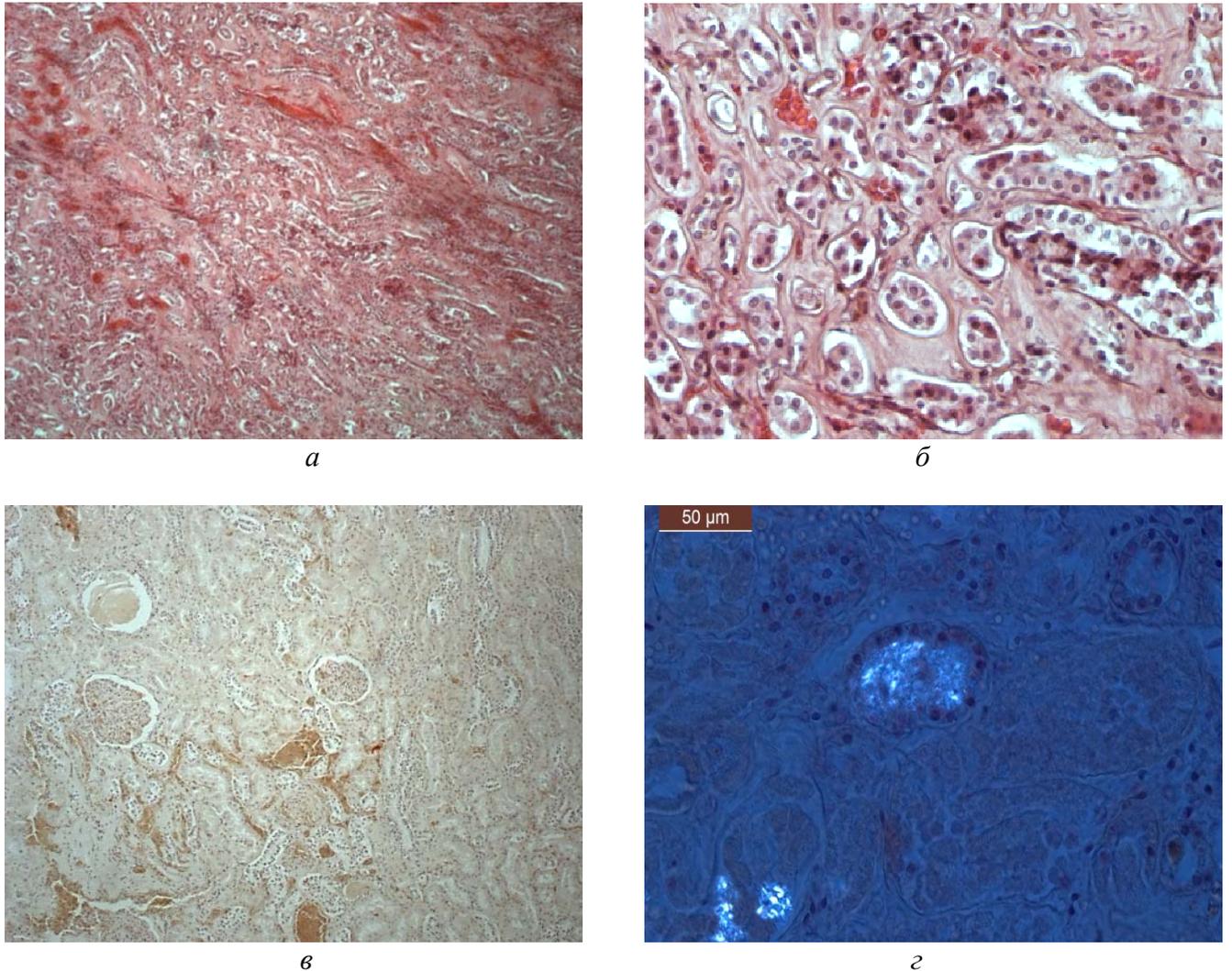


Рисунок 61. Патоморфологические изменения в почках при впервые диагностированной ФП:

а – выраженное диффузно-очаговое венозно-капиллярное полнокровие с эритростазами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; *б* – зернистая белковая и вакуольная дистрофия эпителиоцитов почечных клубочков со стороны базальной мембраны. Венозно-капиллярное полнокровие мозгового вещества почки; *в* – умеренные отложения амилоида по ходу капиллярных петель клубочка, мезангия и базальных мембран канальцев. Окраска конго красный (конго рот), $\times 10$; *з* – включения амилоида. Поляризационная микроскопия. Окраска конго-рот, $\times 40$

В микропрепаратах почек ($n = 12$) выявлены признаки выраженного диффузно-очагового венозно-капиллярного полнокровия с нарушением реологических свойств крови за счет эритростазов, представленные на рисунке 61 *а*.

Стенки почечных артерий и артериол оказались утолщенными за счет склероза. Отмечено, что почечные клубочки имеют признаки умеренной атрофии. Эпителий почечных канальцев был с признаками белковой зернистой, очагами средне – и крупновакуольной дистрофии, преимущественно с локализацией вакуолей по ходу базальной мембраны канальцев без реактивной инфильтрации клетками воспаления, что возможно рассматривать как проявления канальцевого нефроза.

Группы эпителиоцитов имели нечеткие границы и признаки кариолизиса – некронефроз (рисунок 61 *б*). Отложения амилоида были неравномерными по ходу капиллярных петель клубочка, мезангия и базальной мембраны канальцев (рисунок 61 *в, з*).

**7.2. Клинико-диагностические особенности
пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий,
перенесших кардиоэмболический инсульт,
в зависимости от наличия хронической болезни почек**

По результатам проведенного анализа в группе больных с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, установлено, что по возрасту больные с ХБП (средний возраст $71,83 \pm 5,53$ года) были статистически значимо старше ($p = 0,002$) пациентов, не имеющих ХБП (средний возраст $67,28 \pm 3,97$ года).

Пациенты с ХБП и без ХБП были сравнимы по тяжести неврологического дефицита на момент включения в исследования по шкале NIHSS и степени ограничения жизнедеятельности по шкале Бартел. У больных с пароксизмальной формой ФП без ХБП показатель по шкале NIHSS составил $6,30 \pm 1,40$ балла, что статистически значимо не отличалось ($p = 0,321$) от параметров пациентов с ХБП, у которых показатель по шкале NIHSS составил $6,78 \pm 1,63$ балла. Уровень жизнедеятельности у больных с пароксизмальной формой без ХБП составил $39,36 \pm 9,65$ баллов по шкале Бартел, что не имело статистически значимых

различий ($p = 0,346$) с пациентами с ХБП, у которых значения показателя шкалы Бартел составлял $36,94 \pm 12,00$ баллов.

На конец исследования пациенты с ХБП имели статистически значимо ($p = 0,011$) более низкий показатель по шкале Бартел ($54,58 \pm 11,17$ баллов) в сравнении с пациентами, у которых не был зарегистрирован ХБП ($65,09 \pm 10,53$ баллов). Данное обстоятельство указывает на худший реабилитационный прогноз в отношении возможности восстановления уровня жизнедеятельности у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, и наличием ХБП.

Как и в группе пациентов с вдФП, больные с пароксизмальной формой ФП, перенесшие КЭИ, имеют высокий уровень тревожности без статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия у них ХБП.

В таблице 52 представлена динамика показателей ЛТ и РТ на всех визитах. Мы отметили то, что несмотря на негативный профиль тревоги, отмечается статистически значимое уменьшение показателя РТ ($p = 0,028$) и ЛТ ($p = 0,031$) у больных с ХБП между $V_1 - V_4$ и в группе больных без ХБП ($p = 0,027$ и $p = 0,038$), соответственно.

Наиболее показательно выглядели параметры, отражающие когнитивный статус больных с ХБП, где результаты по обеим шкалам во всех визитах были статистически значимо хуже, чем у пациентов без ХБП. В представленных в таблице 53 данных отмечается, что на начало исследования по Монреальской шкале у пациентов с ХБП была статистически значимо более высокая степень выраженности когнитивных расстройств, чем у больных без ХБП ($\chi^2 = 28,3$; $p = 0,001$). Более того, в течение всего исследования сохранялась данная тенденция на всех визитах, без статистической значимости в период обследования $V_2 - V_4$. По шкале MMSE также определялись различия на момент включения в исследование: у пациентов с ХБП была статистически значимо более высокая степень выраженности когнитивных нарушений, чем у лиц без ХБП ($\chi^2 = 29,1$; $p = 0,011$) с сохранением данной тенденции на всех визитах, без статистической значимости на $V_2 - V_4$.

**Динамика показателей реактивной и личностной тревожности
у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 47)	есть (<i>n</i> = 18)	
Реактивная тревожность, баллы:			
V_1	55,32 ±4,24	56,22 ±4,32	0,409
V_2	54,06 ±5,55	53,67 ±6,51	0,900
V_4	43,41 ±5,08	47,08 ±6,75	0,051
Личностная тревожность, баллы:			
V_1	50,11 ±4,71	48,44 ±8,08	0,352
V_2	49,17 ±5,36	47,28 ±8,65	0,421
V_4	42,17 ±4,00	45,00 ±8,51	0,340

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

**Динамика показателя когнитивного статуса
у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 47)	есть (<i>n</i> = 18)	
Монреальская шкала, балл, V_1	19,62 ±2,92	16,67 ±1,91	< 0,001
Монреальская шкала, балл, V_2	19,55 ±2,98	17,11 ±1,88	0,002
Монреальская шкала, балл, V_4	22,6 ±3,40	21,24 ±1,33	0,089
MMSE, балл, V_1	19,21 ±3,12	17,06 ±1,86	0,011
MMSE, балл, V_2	19,38 ±3,21	16,94 ±1,63	0,003
MMSE, балл, V_4	20,43 ±3,65	17,46 ±1,20	0,002

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

Таким образом, по совокупному анализу двух шкал, больные с пароксизмальной формой ФП, перенесшие КЭИ, при наличии ХБП имели значимое снижение когнитивных функций, что давало возможность характеризовать их, как пациентов с неблагоприятным когнитивным статусом.

В таблице 54 представлены результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, имевших статистически значимые различия у пациентов с ХБП и без ХБП в периоды $V_1 - V_4$.

Таблица 54

**Динамика клинических и лабораторно-диагностических показателей
у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 47)	есть (<i>n</i> = 18)	
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин./1,73 м ² , V_1	99,45 ±8,19	57,04 ±7,02	< 0,001
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин./1,73 м ² , V_2	100,71 ±10,45	53,69 ±6,89	< 0,001
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин./1,73 м ² , V_4	102,60 ±11,10	55,58 ±9,02	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, V_1	62,70 ±3,69	55,22 ±7,67	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, V_2	61,60 ±4,14	55,00 ±7,41	0,001
ФВ ЛЖ, %, V_4	60,74 ±4,78	56,08 ±6,24	0,048
NT-proBNP, пг/мл, V_1	102,02 ±16,55	409,34 ±39,24	0,037
NT-proBNP, пг/мл, V_2	111,58 ±7,29	446,59 ±44,26	0,018
NT-proBNP, пг/мл, V_4	119,37 ±10,91	313,81 ±34,82	0,007

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ по СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

У пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, при наличии ХБП отмечены более низкие значения ФВ ЛЖ и более высокие значения NT-proBNP, что свидетельствует о высокой степени вероятности развития неблагоприятных клинических исходов у них, связанной с более значимым

кардиоренальным фактором, вносящим вклад в тяжесть состояния больных с пароксизмальной формой ФП.

Нами установлено, что уровни СКФ, ФВ ЛЖ и NT-proBNP оказались параметрами с высокозначимыми отличиями для больных с ХБП и без ХБП на всех визитах.

Обращает на себя внимание ряд особенностей в данной группе пациентов. Было отмечено, что маркер повреждения эндотелия АТ III имел не только более низкое значение у пациентов с ХБП на начало исследования, но и определялось практически отсутствие его динамики периоды $V_2 - V_4$. Результаты динамики показателей маркеров ЭД представлены в таблице 55.

Таблица 55

Динамика показателей фактора Виллебранда, антитромбина III, плазминогена у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$

Признак	ХБП у пациентов с пароксизмальной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 47)	есть (<i>n</i> = 18)	
фВ, %, V_1	143,69 ±17,76	156,42 ±30,75	0,021
фВ, % V_2	135,81 ±26,80	154,42 ±27,16	0,022
фВ, % V_4	137,44 ±20,26	154,71 ±10,67	0,020
Плазминоген, %, V_1	93,49 ±5,86	90,03 ±8,08	0,271
Плазминоген, %, V_2	95,10 ±6,28	92,57 ±9,34	0,288
Плазминоген, %, V_4	91,64 ±6,73	96,60 ±8,07	0,016
Антитромбин III, %, V_1	79,95 ±9,75	69,19 ±6,23	< 0,001
Антитромбин III, %, V_2	83,10 ±9,85	69,50 ±6,97	< 0,001
Антитромбин III, %, V_4	84,46 ±11,80	71,69 ±10,61	< 0,001

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, фВ ЛЖ – фактор Виллебранда, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

При проведении анализа с помощью метода ранговой корреляции Спирмена в период наблюдения V_1 у пациентов с наличием ХБП установлены взаимосвязи между СКФ_{по СКД-ЕР1} и степенью выраженности когнитивного дефицита по шкале

MMSE ($r = 0,298$; $p = 0,045$) и Монреальской шкалой ($r = 0,354$; $p = 0,041$), показателем ФВ ЛЖ ($r = 0,288$; $p = 0,027$), уровнем галектина-3 ($r = -0,523$; $p = 0,026$), NT-proBNP ($r = -0,33$; $p = 0,038$), фВ ($r = -0,41$; $p = 0,002$), антитромбина III ($r = 0,58$; $p = 0,012$), плазминогена ($r = 0,256$; $p = 0,034$). У пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, взаимосвязи между СКФ_{по СКД-ЕРІ} и тяжестью инсульта по шкале NIHSS не установлены.

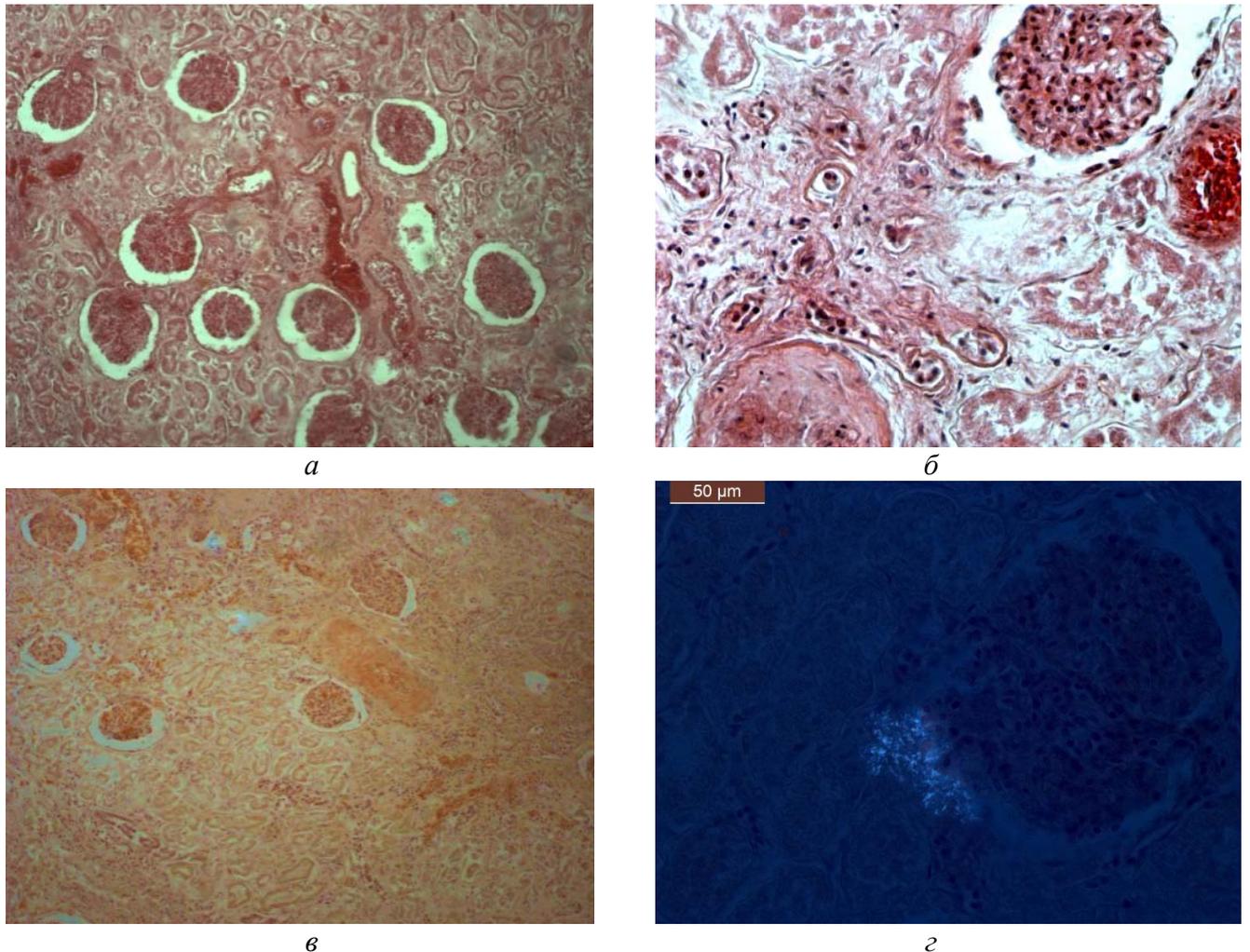


Рисунок 62. Патоморфологические изменения почек у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу:

а – венозно-капиллярное полнокровие тканей почки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$;
б – атрофия, склероз почечных клубочков, фиброз стенки капсулы Шумлянско-Боумана. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$;
в – отложение амилоида в тканях почки. Окраска конго красный (конго рот), $\times 10$;
г – включения амилоида. Поляризационная микроскопия. Окраска конго-рот, $\times 40$

Подтверждением полученных клинических данных о наличии значимого почечного повреждения со снижением фильтрационной функции почек у

пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, могут служить полученные нами результаты морфологического исследования аутопсийного материала почек.

В микропрепаратах почек ($n = 10$) обнаружены признаки повреждения интерстиция с явлениями фиброза и очаговой инфильтрации клетками воспаления. Почечные клубочки имели признаки атрофии и склероза (рисунок 62 а). Стенки почечных артерий и артериол были значительно утолщены за счет склероза.

В просвете единичных клубочков содержались слабо-зернистые бледно-розовые массы. Отмечены полиморфные изменения в эпителии почечных канальцев: на фоне выраженной их белковой зернистой дистрофии с расширением просветов, выявлены значительные некротические изменения с кариолизисом ядер, гомогенизацией цитоплазмы и заполнением просвета почечных канальцев эозинофильными массами (рисунок 62 б). Обнаружены неравномерные отложения амилоида по ходу капиллярных петель клубочка, мезангия, базальной мембраны канальцев, а также в строме (рисунок 62 в, г).

7.3. Клинико-диагностические особенности пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в зависимости от наличия хронической болезни почек

У больных персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, установлено, что по возрасту пациенты с ХБП (средний возраст $72,13 \pm 3,83$ года) достоверно старше ($p=0,006$) пациентов, не имеющих ХБП (средний возраст $69,14 \pm 3,06$ года).

Так, у больных без ХБП показатель по шкале NIHSS составил $5,96 \pm 1,15$ балла, что статистически значимо не отличалось ($p = 0,269$) от пациентов с ХБП, у которых показатель по шкале NIHSS составил $6,25 \pm 1,00$ балла.

Показатель жизнедеятельности у больных с персистирующей формой без ХБП составил $39,36 \pm 9,65$ баллов по шкале Бартел, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,346$) с пациентами с ХБП, у которых значения шкалы Бартел составляли $36,94 \pm 12,14$ балла.

В конце исследования пациенты с ХБП имели статистически значимо ($p = 0,012$) более низкий показатель по шкале Бартел ($54,51 \pm 11,03$ баллов) в сравнении с лицами без ХБП ($65,10 \pm 10,03$ баллов). Это указывало на худший реабилитационный прогноз в отношении возможности восстановления уровня жизнедеятельности у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ, и наличием ХБП.

Мы также отметили, что больные с персистирующей формой ФП, перенесшие КЭИ, имеют высокий уровень тревожности без статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия ХБП.

В таблице 56 представлена динамика показателей ЛТ и РТ на всех визитах. Несмотря на негативный профиль тревоги, статистически значимое уменьшение показателя РТ ($p = 0,003$) и ЛТ ($p = 0,018$) определялось у больных с ХБП в период между $V_1 - V_4$ и в группе больных без ХБП ($p = 0,015$ и $p = 0,033$), соответственно.

Таблица 56

**Динамика показателей РТ и ЛТ
у пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с персистирующей формой ФП		<i>p</i>
	нет ($n = 49$)	есть ($n = 16$)	
Реактивная тревожность, баллы:			
V_1	$55,71 \pm 4,65$	$54,33 \pm 5,85$	0,519
V_2	$54,63 \pm 5,49$	$53,07 \pm 5,84$	0,275
V_4	$42,67 \pm 4,10$	$43,75 \pm 5,17$	0,609
Личностная тревожность, баллы:			
V_1	$51,73 \pm 6,55$	$49,13 \pm 5,77$	0,190
V_2	$50,65 \pm 6,26$	$48,07 \pm 6,52$	0,203
V_4	$42,39 \pm 5,48$	$42,50 \pm 6,07$	0,977

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, V – визит, ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность.

Когнитивный статус пациентов с персистирующей формой ФП характеризуется снижением интегрального показателя по шкалам MMSE и Монреальской на начало исследования с улучшением в течение всего периода наблюдения у больных без ХБП и с наличием ХБП без статистически значимых различий.

В таблице 57 представлены данные, отражающие в динамике весь период наблюдения.

Таблица 57

**Динамика показателя когнитивного статуса
у пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с персистирующей формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 49)	есть (<i>n</i> = 16)	
Монреальская шкала, балл, V_1	19,00 ±2,62	18,80 ±2,54	0,854
Монреальская шкала, балл, V_2	19,00 ±2,57	19,23 ±2,59	0,707
Монреальская шкала, балл, V_4	20,15 ±3,08	20,42 ±3,12	0,817
MMSE, балл, V_1	17,82 ±2,83	18,07 ±2,58	0,462
MMSE, балл, V_2	17,86 ±2,83	18,69 ±2,14	0,182
MMSE, балл, V_4	18,76 ±3,20	20,08 ±2,47	0,143

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

В таблице 58 представлены результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, имевших статистически значимые различия у пациентов с ХБП и без ХБП на $V_1 - V_4$.

У пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, при наличии ХБП отмечены более низкие значения ФВ ЛЖ и более высокие значения NT-proBNP, что свидетельствует о высокой степени вероятности развития неблагоприятных клинических исходов у этих пациентов, связанной с более значимым кардиоренальным фактором, вносящим вклад в тяжесть состояния больных с пароксизмальной формой ФП.

**Динамика клинических и лабораторно-диагностических показателей
у пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с персистирующей формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 49)	есть (<i>n</i> = 16)	
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин./1,73 м ² , V_1	99,06 ±9,00	56,76 ±8,89	< 0,001
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин./1,73 м ² , V_2	97,69 ±6,23	55,62 ±9,49	< 0,001
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин./1,73 м ² , V_4	99,03 ±12,11	57,68 ±8,33	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, V_1	61,29 ±5,00	51,06 ±5,51	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, V_2	60,18 ±5,69	51,57 ±5,76	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, V_4	59,74 ±5,95	51,75 ±5,46	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл, V_1	147,46 ±16,27	564,57 ±44,46	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл, V_2	160,55 ±17,04	464,60 ±32,93	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл, V_4	167,13 ±14,45	501,48 ±31,17	< 0,001
Галектин-3, нг/мл, V_1	22,80 ±3,41	26,23 ±3,32	< 0,001
Галектин-3, нг/мл, V_2	22,61 ±3,76	25,29 ±2,76	0,002
Галектин-3, нг/мл, V_4	21,90 ±3,84	24,75 ±3,00	0,016

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* - значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ_{поСКD-EPI} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

В отличие от впервые диагностированной и пароксизмальной форм ФП, у больных с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, на всех периодах наблюдения имели место статистически значимо более высокие показатели галектина-3 у пациентов ХБП, чем без ХБП.

Проведен сравнительный анализ пациентов с персистирующей формой ФП в отношении маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от наличия ХБП. В таблице 59 представлены результаты показателей фактора Виллебранда, антитромбина III, плазминогена в зависимости от наличия ХБП в течение года наблюдения после перенесённого КЭИ.

**Динамика показателей фВ, АТ III, плазминогена
у пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от ХБП $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП у пациентов с персистирующей формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 49)	есть (<i>n</i> = 16)	
фВ, %, V_1	153,00 ±13,47	155,94 ±16,78	0,615
фВ, % V_2	150,57 ±14,24	151,17 ±20,41	0,674
фВ, % V_4	140,58 ±25,08	143,89 ±15,82	0,514
Плазминоген, %, V_1	90,21 ±7,03	91,86 ±6,57	0,473
Плазминоген, %, V_2	87,30 ±8,66	95,44 ±12,63	0,042
Плазминоген, %, V_4	87,24 ±8,61	92,02 ±10,62	0,147
Антитромбин III, %, V_1	75,91 ±8,60	73,79 ±11,21	0,311
Антитромбин III, %, V_2	77,58 ±8,90	72,70 ±10,79	0,106
Антитромбин III, %, V_4	72,92 ±11,07	75,13 ±11,89	0,394

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, фВ ЛЖ – фактор Виллебранда, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

Пациенты без ХБП и с ХБП были сравнимы по изучаемым показателям на всех визитах, без статистически значимых отличий, что свидетельствует о тяжести повреждения эндотелия, в условиях наличия множественной патологии в целом в группе больных с персистирующей формой ФП.

Результат корреляционного анализа по Спирмену на V_1 показывает, что у пациентов с персистирующей формой ФП при наличии ХБП имеются взаимосвязи между СКФ_{по СКД-ЕР1} и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS ($r = -0,659$; $p = 0,005$), степенью выраженности когнитивного дефицита по шкала MMSE ($r = 0,248$; $p = 0,029$) и Монреальской шкалой ($r = 0,541$; $p = 0,037$), показателем галектина-3 ($r = -0,518$; $p = 0,004$), NT-proBNP ($r = -0,451$; $p = 0,02$), фВ ($r = -0,422$; $p = 0,016$), плазминогена ($r = 0,399$; $p = 0,025$).

Подтверждением полученных клинических данных о наличии значимого почечного повреждения со снижением фильтрационной функции почек у пациентов с персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ, могут служить

полученные нами результаты морфологического исследования аутопсийного материала почек (рисунок 63 *а, б*).

В микропрепаратах почек ($n = 8$) выявлены признаки чередования участков слабого кровенаполнения и очагов венозно-капиллярного полнокровия. Стенки почечных артерий неравномерно утолщены за счет склероза. В интерстиции отмечен диффузный слабый отек.

Структура почечных клубочков в целом сохранена, определялись очаги с признаками их атрофии и склероза. В просвете капсулы Шумлянско-Боумена выявлены гомогенная бледно-розовая жидкость и слабо-зернистые эозинофильные массы (рисунок 63 *а*).

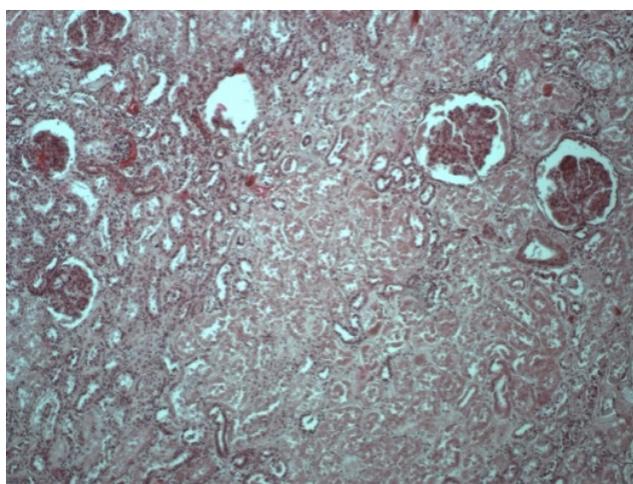
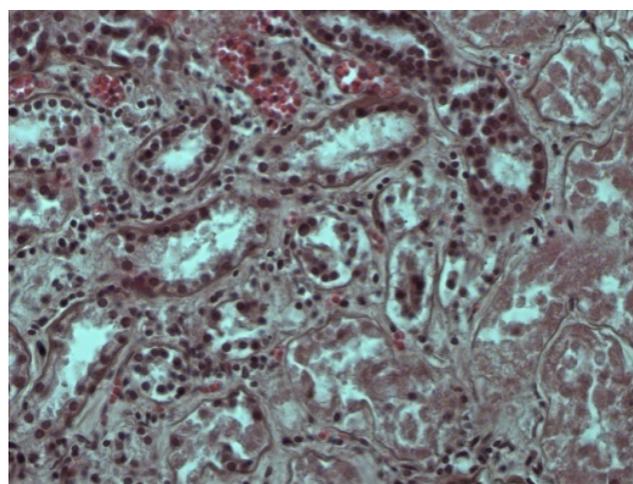
*а**б*

Рисунок 63. Патоморфологические изменения почек у пациентов с персистирующей формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу:

а – неравномерное кровенаполнение почки, атрофия почечных клубочков и эозинофильные включения в просвете капсулы Шумлянско-Боумена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; *б* – очаги канальцевого некроза на фоне их выраженной дистрофии и эозинофильные белковые массы в просвете почечных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

На фоне выраженной атрофии и дистрофических изменений эпителия почечных канальцев по типу белковой зернистой дистрофии отмечаются очаги канальцевого некроза (некроз эпителия извитых канальцев за счет кариолизиса, потери границ клеток, набухания их цитоплазмы. Просветы канальцев резко и неравномерно расширены и содержат безъядерные эпителиоциты и эозинофильные белковые массы) (рисунок 63 *б*). Инфильтрация клетками воспаления была незначительной очаговой, соответствовала зонам венозно-капиллярного полнокровия.

**7.4. Клинико-диагностические особенности
пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий,
перенесших кардиоэмболический инсульт,
в зависимости от наличия хронической болезни почек**

По результатам проведенного анализа в группе больных с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, установлено, что пациенты с ХБП по возрасту (средний возраст $73,86 \pm 2,99$ года) статистически значимо ($p = 0,681$) не отличаются от лиц, не имеющих ХБП (средний возраст $73,34 \pm 3,33$ года).

Пациенты с ХБП и без ХБП были сравнимы по тяжести неврологического дефицита на момент включения в исследования по шкале NIHSS и степени ограничения жизнедеятельности по шкале Бартел. У больных с постоянной формой ФП без ХБП показатель по шкале NIHSS составил $6,03 \pm 1,05$ балла, что статистически значимо не отличалось ($p = 0,147$) от пациентов с ХБП, у которых показатель по шкале NIHSS составил $6,56 \pm 1,23$ балла. Уровень жизнедеятельности у больных с постоянной формой ФП без ХБП составил $41,72 \pm 6,98$ баллов по шкале Бартел, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,846$) с пациентами с ХБП, у которых значение шкалы Бартел составлял $41,67 \pm 9,86$ баллов. Иными словами, на начало исследования пациенты с вДФП, как с наличием у них ХБП, так и без нее, были сопоставимы по возрасту и тяжести течения инсульта.

Так же как и для пациентов с другими формами ФП представляет собой актуальность изучения когнитивно-психологического статуса пациентов с ХБП и без неё. Полученные нами данные демонстрируют высокую тревожность среди больных как с ХБП, так и без ХБП на начало исследования, а так же через 12 месяцев наблюдения. В таблице 60 представлена динамика показателей ЛТ и РТ на всех визитах.

Нами отмечено, что несмотря на негативный профиль тревоги, определялось статистически значимое уменьшение показателя РТ ($p = 0,025$) и ЛТ ($p = 0,018$) у больных с ХБП между посещениями $V_1 - V_4$ и в группе больных без ХБП ($p = 0,029$ и $p = 0,034$), соответственно. Однако на конец исследования пациенты с ХБП и без неё не имели статистически значимых различий по показателям ЛТ и РТ.

Данные анализа показателей когнитивного статуса больных с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, представлены в таблице 61.

Таблица 60

**Динамика показателей ЛТ и РТ
у пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с постоянной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 29)	есть (<i>n</i> = 36)	
Реактивная тревожность, баллы:			
V_1	52,86 ±5,66	54,67 ±4,18	0,094
V_2	51,97 ±5,37	52,64 ±6,41	0,427
V_4	40,71 ±6,29	42,67 ±4,24	0,073
Личностная тревожность, баллы:			
V_1	47,76 ±7,02	49,50 ±6,22	0,227
V_2	46,24 ±7,19	48,42 ±7,02	0,085
V_4	39,50 ±6,66	42,63 ±6,46	0,094

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит, ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность.

Таблица 61

**Динамика показателя когнитивного статуса
в группе пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с постоянной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 29)	есть (<i>n</i> = 36)	
Монреальская шкала, балл, V_1	19,62 ±3,13	18,22 ±2,13	0,118
Монреальская шкала, балл, V_2	20,00 ±3,08	19,17 ±2,25	0,079
Монреальская шкала, балл, V_4	21,14 ±3,52	19,56 ±3,17	0,127
MMSE, балл, V_1	18,31 ±2,94	17,94 ±2,56	0,847
MMSE, балл, V_2	18,86 ±3,06	18,11 ±2,66	0,376
MMSE, балл, V_4	19,82 ±3,13	18,67 ±3,17	0,192

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

Было отмечено, что на начало и на всех визитах исследования в данной группе по Монреальской шкале и шкале MMSE пациенты с ХБП и без неё не имели статистически значимых различий. Более того, несмотря на улучшение когнитивных функций и повышение интегрального показателя по обеим шкалам, статистически значимых различий между данными на V_1 и V_4 у больных с ХБП и без неё не наблюдалось.

В таблице 62 представлены результаты лабораторно-диагностических показателей на начало исследования, через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Таблица 62

**Динамика лабораторно-диагностических показателей
у пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ,
в зависимости от наличия у них ХБП в период $V_1 - V_4$**

Признак	ХБП в группе пациентов с постоянной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 29)	есть (<i>n</i> = 36)	
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин./1,73м ² , V_1	98,55 ±7,13	52,53 ±5,87	< 0,001
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин./1,73м ² , V_2	104,10 ±9,84	53,81 ±6,35	< 0,001
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин./1,73м ² , V_4	102,25 ±8,10	52,37 ±9,66	< 0,001
ФВ ЛЖ, %, V_1	58,83 ±6,22	55,17 ±6,86	0,032
ФВ ЛЖ, %, V_2	58,62 ±6,40	53,50 ±7,00	0,008
ФВ ЛЖ, %, V_4	57,61 ±7,15	55,37 ±7,43	0,279
NT-proBNP, пг/мл, V_1	257,99 ±30,47	414,34 ±40,22	0,009
NT-proBNP, пг/мл, V_2	259,15 ±30,86	490,88 ±39,98	0,002
NT-proBNP, пг/мл, V_4	276,29 ±32,44	470,76 ±40,10	0,008
Галектин-3, нг/мл, V_1	23,20 ±2,87	25,91 ±4,04	0,010
Галектин-3, нг/мл, V_2	22,63 ±2,94	26,45 ±4,33	< 0,001
Галектин-3, нг/мл, V_4	22,42 ±3,74	25,96 ±4,35	0,004

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ_{поСКД-ЕРІ} – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

В группе пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, среди всех изучаемых клинико-лабораторных показателей только СКФ, ФВ ЛЖ, NT-proBNP и галектин-3 оказались параметрами с высокосignификантными отличиями для больных с ХБП и без ХБП. Отмечалась негативная динамика в течение всего периода наблюдения в виде: снижения ФВ ЛЖ и сохранения высоких значений NT-proBNP в течение всего периода наблюдения у пациентов с ХБП. Эти отличия были характерны на всех визитах наблюдения, за исключением показателя ФВ ЛЖ на V_4 . Несмотря на снижение показателя галектин-3 к концу исследования, он был высоким в обеих группах больных, с более высокими статистически значимыми параметрами у пациентов с ХБП.

В таблице 63 представлены результаты показателей фВ, АТ III, плазминогена в зависимости от наличия ХБП в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ.

Таблица 63

**Динамика показателей фВ, АТ III, плазминогена
у пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, в зависимости от ХБП**

Признак	ХБП у пациентов с постоянной формой ФП		<i>p</i>
	нет (<i>n</i> = 29)	есть (<i>n</i> = 36)	
фВ, %, V_1	151,18 ±17,49	152,97 ±14,14	0,958
фВ, % V_2	142,67 ±21,68	152,20 ±16,49	0,084
фВ, % V_4	150,42 ±21,54	155,23 ±15,51	0,613
Плазминоген, %, V_1	87,27 ±9,64	86,28 ±8,14	0,544
Плазминоген, %, V_2	88,09 ±8,95	85,15 ±8,81	0,361
Плазминоген, %, V_4	85,51 ±7,11	88,12 ±8,92	0,308
Антитромбин III, %, V_1	71,09 ±9,36	68,72 ±7,04	0,387
Антитромбин III, %, V_2	70,99 ±9,03	70,13 ±7,93	0,859
Антитромбин III, %, V_4	75,12 ±11,25	66,91 ±5,68	0,005

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$, *p* – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, фВ ЛЖ – фактор Виллебранда, ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХБП – хроническая болезнь почек, *V* – визит.

Проведен сравнительный анализ пациентов с постоянной формой ФП в отношении маркеров ЭД в зависимости от наличия у них ХБП. Пациенты без

ХБП и с ХБП были сравнимы по изучаемым показателям на всех визитах (за исключением антитромбина III), без статистически значимых отличий, что свидетельствует о тяжести повреждения эндотелия в условиях наличия множественной патологии в целом в группе больных с персистирующей формой ФП.

Результат корреляционного анализа по методу Спирмена в период наблюдения V_1 показывает, что у пациентов с постоянной формой ФП при наличии ХБП имеются взаимосвязи между СКФ_{по СКD-EPI} и показателями ФВ ЛЖ ($r = 0,554$; $p = 0,003$), галектина-3 ($r = -0,451$; $p = 0,0018$), NT-proBNP ($r = -0,299$; $p = 0,031$), фВ ($r = -0,354$; $p = 0,005$), плазминогена ($r = 0,285$; $p = 0,041$). Взаимосвязи между СКФ_{по СКD-EPI} и степенью тяжести течения инсульта по шкале NIHSS, степенью выраженности когнитивного дефицита, уровнем АТ III не установлены.

Подтверждением полученных клинических данных о наличии значимого почечного повреждения со снижением фильтрационной функции почек у пациентов с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, могут служить результаты морфологического исследования аутопсийного материала почек (рисунок 64 а-г).

По данным микроскопического исследования аутопсийного материала почек ($n = 10$), определялось неравномерное кровенаполнение коркового и мозгового веществ за счет очагов венозно-капиллярного полнокровия, нарушение реологических свойств крови с разделением крови на плазму и форменные элементы, сладжи в просвете сосудов.

Стенки почечных артерий и артериол были значительно утолщены за счет склероза, гиалиноза. В почечных клубочках определялись патологические изменения, соответствующие узелковому интеркапиллярному гломерулосклерозу за счет отложения гомогенных гиалиноподобных масс с облитерацией и атрофией (рисунок 64 а).

Почечные канальцы неравномерно и значительно были расширены, некоторые из них отмечались с признаками атрофии эпителия на фоне белковой зернистой дистрофии, а также были с некрозами отдельных групп клеток (рисунок 64 б).

Выявлены единичные очаги, соответствующие инфильтратам клетками воспаления. Содержимое почечных канальцев – оптически свободное, в некоторых из них обнаруживались слущенные эпителиоциты и белковые массы (цилиндры). У всех пациентов отмечено значительное количество амилоида в тканях почки (рисунок 64 в, з).

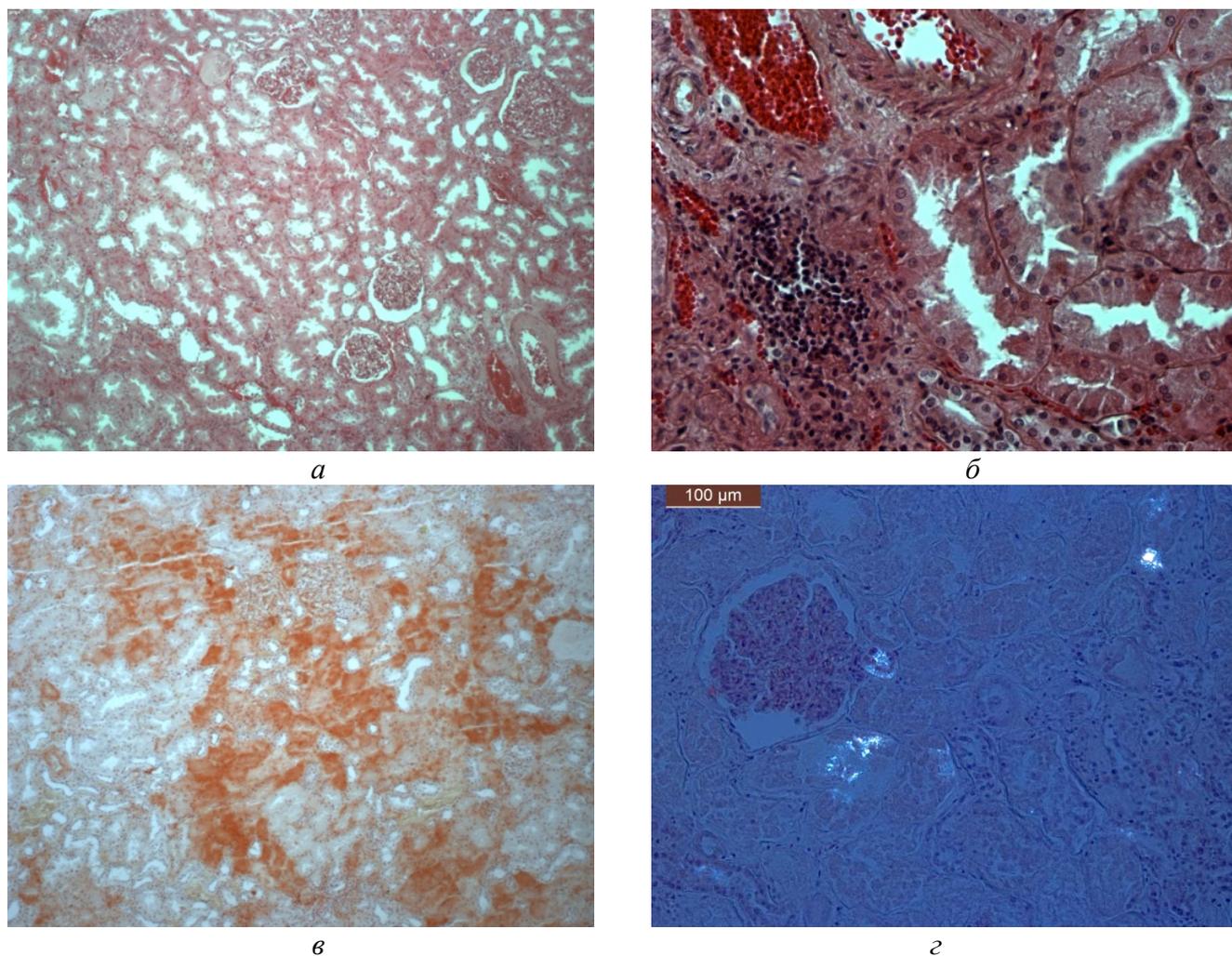


Рисунок 64. Патоморфологические изменения почек у пациентов с постоянной формой ФП и ишемическим инсультом по кардиоэмболическому типу:

а – перигломерулярный и экстракапиллярный гломерулосклероз и некротический нефроз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; *б* – выраженная дистрофия эпителиоцитов, некрозы, тубулорексис, лейкоцитная инфильтрация и кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; *в* – множественные очаги амилоидоза в стенках капилляров клубочков, мезангия, базальных мембран канальцев и строме почки. Окраска конго красный, $\times 10$; *з* – включения амилоида. Поляризационная микроскопия. Окраска конго-рот, $\times 40$

Данный этап исследования позволил установить, что у пациентов, перенесших КЭИ вне зависимости от формы ФП при наличии ХБП, отмечались высокие показатели NT-proBNP на всех визитах с высокой статистической

значимостью отличий в сравнении с показателями больных без ХБП. Данные в сравнении пациентов в зависимости от формы ФП и наличия ХБП на момент включения в исследования и через 12 месяцев наблюдения представлены на рисунках 65, 66.

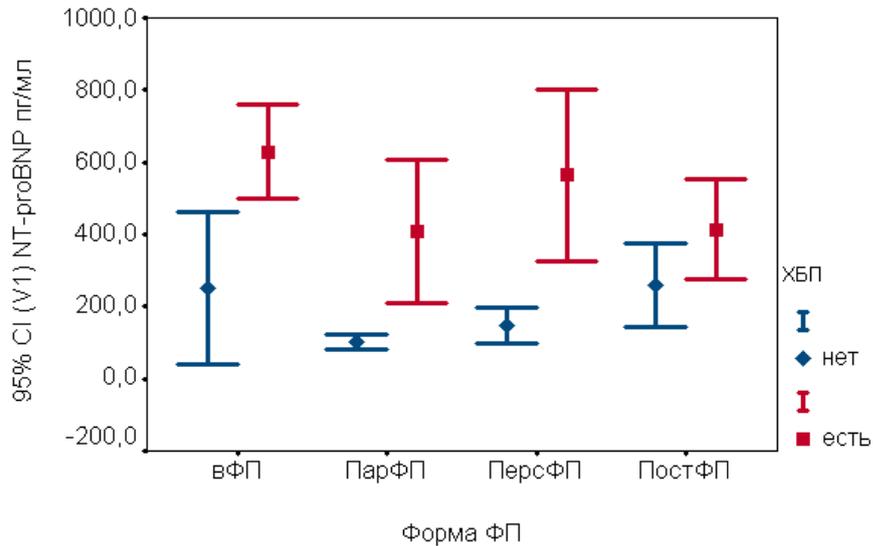


Рисунок 65. Показатель NT-proBNP на V_1 у пациентов в зависимости от формы ФП и наличия у них ХБП

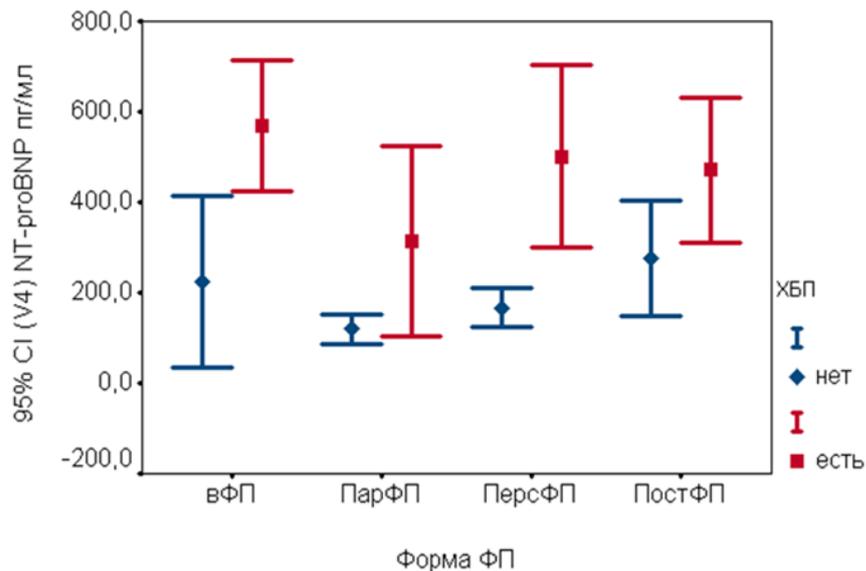


Рисунок 66. Показатель NT-proBNP на V_4 у пациентов в зависимости от формы ФП и наличия у них ХБП

Также было установлено, что у пациентов, перенесших КЭИ, вне зависимости от формы ФП уровень ФВ ЛЖ оказался параметром с высокосignификантными отличиями для больных с ХБП и без ХБП, данные представлены на рисунках 67, 68.

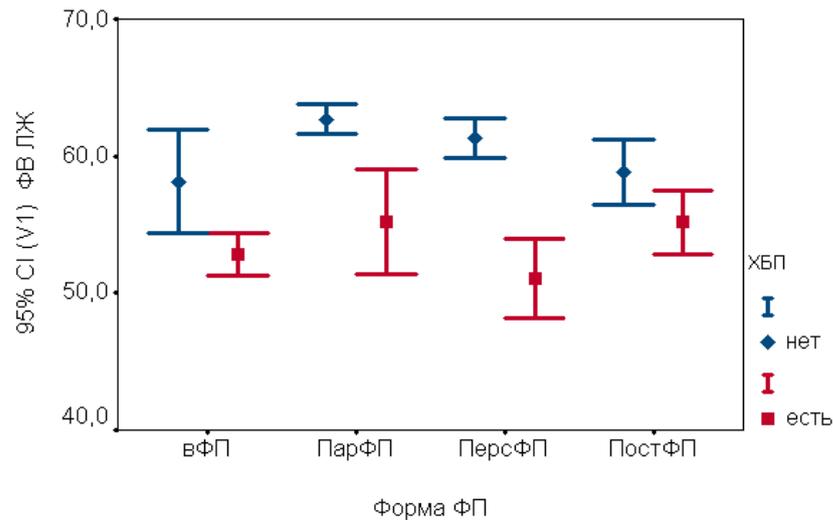


Рисунок 67. Показатель ФВ ЛЖ на V_1 у пациентов в зависимости от формы ФП и наличия у них ХБП

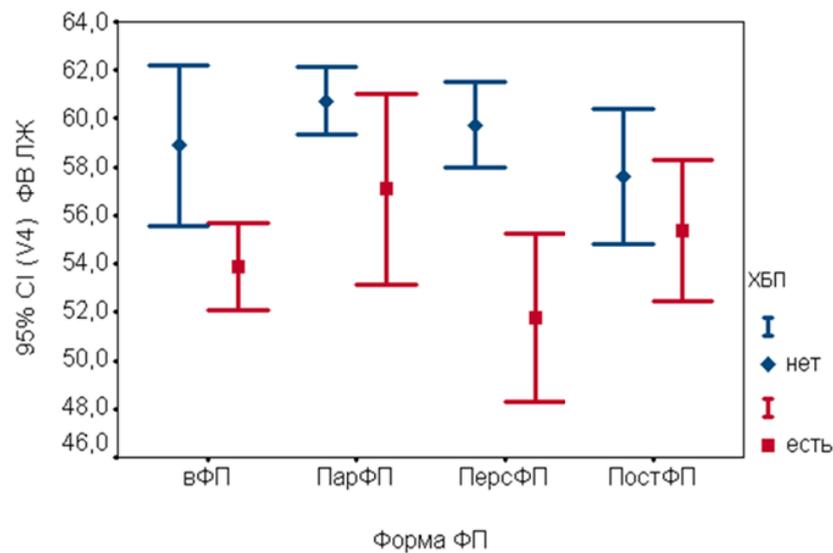


Рисунок 68. Показатель ФВ ЛЖ на V_4 у пациентов в зависимости от формы ФП и наличия у них ХБП

Следует обратить внимание на различия по показателю галектина-3, который в целом отражает то, что у больных с ФП при наличии ХБП процессы воспаления и фиброза более выражены. Изучение данного показателя не только в группах больных с ФП, но и в зависимости от наличия ХБП дает более широкое представление о единстве патогенетически связанных механизмов повреждения ткани почек и сердца. В большей степени, с высокой статистической значимостью показатель галектина-3 повышен у тех пациентов, у которых соматический статусотягощен наличием ХБП.

В отношении пациентов с вДФП мы установили то, что во время их включения в группу наблюдения при наличии ХБП они имели более выраженные показатели нарушения микроциркуляторного статуса, снижения оксигенации мембран эритроцитов. Эти данные характеризуют группу больных с вДФП, перенесших КЭИ, отражают наличие микроциркуляторных нарушений, с формированием жестких во взаимосвязи с ХБП.

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 патогенетический механизм повреждения ткани почек и сердца в их тесной взаимосвязи.

Изучив клинико-диагностические характеристики 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 КЭИ. Считаем, что полученные нами результаты могут стать предпосылкой к дальнейшим клиническим исследованиям в отношении формирования протромбогенного статуса у пациентов в зависимости от формы ФП.

Глава 8

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ**

**8.1. Профилактическая стратегия для пациентов с фибрилляцией
предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт**

Для реализации данной стратегии нами предложен алгоритм (шкала) оценки факторов риска для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, а также проведен анализ результата внедрения в условия реальной клинической практики обучающих терапевтических программ для пациентов в школе «Стоп–инсульт».

**8.1.1. Шкала оценки факторов риска для пациентов
с фибрилляцией предсердий,
перенесших кардиоэмболический инсульт**

Необходимым компонентом диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе является расчет прогноза неблагоприятного клинического события для пациента с ФП, перенесшего КЭИ. Для этого мы создали шкалу, позволяющую использовать ее в условиях реальной клинической практики.

По результатам первого этапа проведенного исследования основными факторами риска развития неблагоприятного клинического исхода (смерти) для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, оказались возраст, тяжесть течения инсульта по шкале NIHSS, степень ограничения жизнедеятельности по шкале Бартел, наличие ИБС, ХСН II, III ФК, ХБП и ФП, диагностированной в остром периоде инсульта. Нами проведен расчет вероятности развития неблагоприятного клинического исхода по созданной модели и предложен способ прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ (Патент № 2675186, запись в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 17.12.2018).

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:

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

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,

Вероятность наступления неблагоприятного клинического исхода рассчитана по следующей формуле:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z}.$$

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.

Следует обратить внимание на то, что для принятия клинического решения по результатам полученной модели, возможно, обойтись без математических вычислений. Так, если величина z положительна, то вероятность развития неблагоприятного клинического исхода высокая. И, наоборот, если величина z отрицательная, то вероятность неблагоприятного клинического исхода низкая.

С учетом того, что зависимость между величиной z и вероятностью развития неблагоприятного клинического исхода не линейная, а s-образная, то считаем уместным для удобства в клинической практике также использовать номограмму, представленную на рисунке 69.

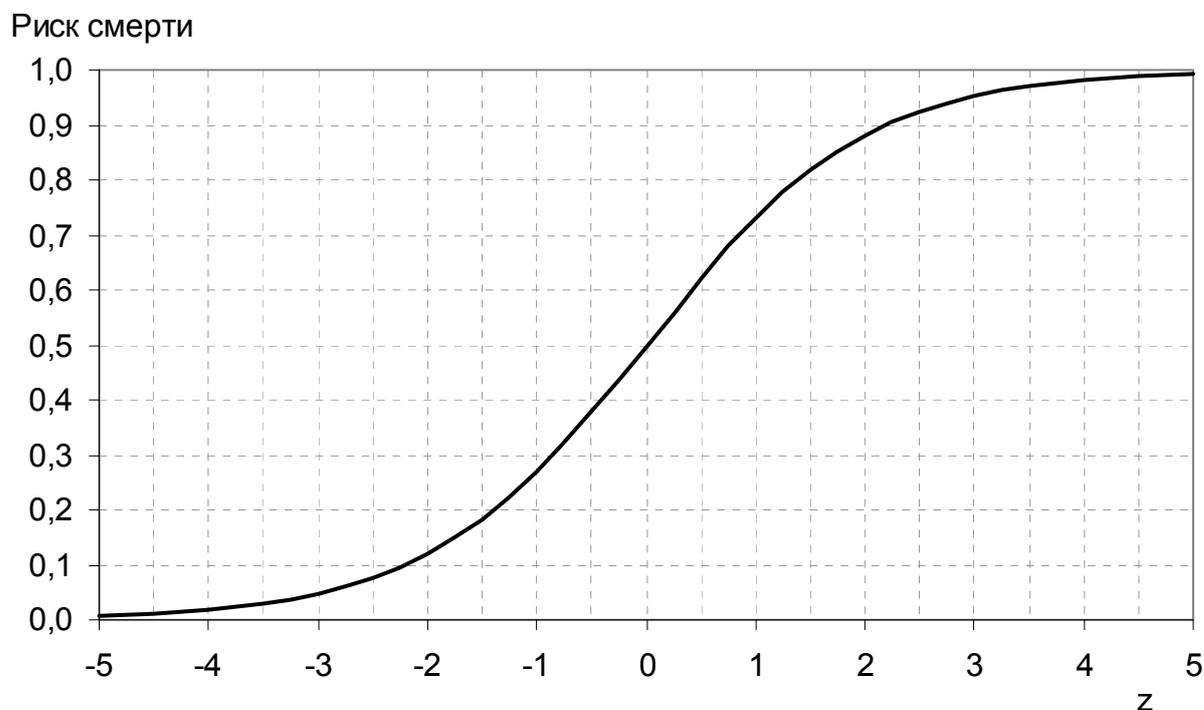


Рисунок 69. Номограмма для определения вероятности развития неблагоприятного клинического исхода у больных с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт

Клинический пример №1. Больная А., с ФП, 32 дня назад перенесла ОНМК по типу ишемического КЭИ в бассейне правой средней мозговой артерии. На амбулаторном приеме у врача терапевта стоит вопрос о рисках развития неблагоприятных клинических исходов в течение первого года после перенесенного КЭИ. У больной на момент осмотра следующие данные: возраст – 70 лет, тяжесть инсульта по шкале NIHSS – 6 баллов, степень ограничения жизнедеятельности шкалы Бартел – 35 баллов, есть ИБС, ХСН ФК III, ХБП и впервые диагностированная форма ФП в остром периоде инсульта.

Рассчитываем **показатель шкалы РНКИ:**

$$\begin{aligned}
 & -0,185 \times 70 + 0,422 \times 6 - 0,105 \times 35 + 1,882 \times 1 + 4,143 + 2,777 \times 1 + \\
 & + 3,332 \times 1 + 5,244 = 3,28 \text{ балла}
 \end{aligned}$$

Показатель шкалы РНКИ положительный, следовательно, вероятность развития неблагоприятного клинического исхода в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта **высокая**. Требуется использовать мультидисциплинарный подход на этапе реабилитации с одновременным консультированием больного врачом терапевтом, кардиологом и неврологом, скорректировать алгоритм диспансерного наблюдения (увеличить кратность диспансерных явок до 1 раза в 3 месяца), усилить контроль за антикоагулянтной терапией в плане повышения приверженности и непрерывного приема антикоагулянтов путем регулярных телефонных дозвонков и ведения дневника антикоагулянтной терапии, включить в программу реабилитационных мероприятий обучающие программы (занятия в школе Стоп–Инсульт) для пациента, что позволит снизить вероятность риска развития неблагоприятного клинического исхода.

За время наблюдения в течение года больная осмотрена мультидисциплинарной бригадой, состоящей из терапевта, кардиолога и невролога 4 раза, ежемесячно проводился звонок по телефону с напоминанием о необходимости приема антикоагулянтов, в дневнике пациентка ежедневно отмечала дозу и время приема антикоагулянтного препарата, прошла три обучающих занятия в школе Стоп-Инсульт. Проведение всех вышеуказанных мероприятий позволило нам оценить качество оказания медицинской помощи как удовлетворительное. Достигнут положительный результат для больной за счет своевременного определения риска развития неблагоприятного клинического события по шкале РНКИ и принятие решения.

Клинический пример №2. Больной Д., с ФП, 35 дней назад перенес ОНМК по типу ишемического кардиоэмболического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. На амбулаторном приеме у врача терапевта стоит вопрос о рисках развития неблагоприятных клинических исходов, в течение первого года после перенесенного КЭИ. У больного следующие данные: возраст – 68 лет, тяжесть инсульта по шкале NIHSS – 3 балла, степень ограничения жизнедеятельности шкалы Бартел – 45 балла, есть ИБС, ХСН ФК II, нет ХБП и пароксизмальная форма ФП,

Рассчитываем **показатель шкалы РНКИ**:

$$- 0,185 \times 68 + 0,422 \times 3 - 0,105 \times 45 + 1,882 \times 1 + 1,680 + 2,777 \times 0 + \\ + 3,332 \times 0 + 5,244 = -7,23 \text{ балла}$$

Показатель **РНКИ отрицательный**, следовательно, вероятность развития неблагоприятного клинического исхода, в течение года после перенесенного КЭИ **низкая**. В течение года больной наблюдался в соответствии со стандартными рекомендациями диспансеризации для пациентов с ФП. За счет своевременного определения риска развития неблагоприятного клинического события по РНКИ и принятие решения не потребовалось дополнительных затрат и удорожания лечебно-диагностического процесса.

8.1.2. Анализ результатов внедрения в условия реальной клинической практики обучающих терапевтических программ для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в школе «Стоп-инсульт»

Мы провели оценку эффективности обучающей терапевтической программы школы «Стоп Инсульт».

Цель обучения в школе – повышение приверженности к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в условиях реальной клинической практики.

Методом случайной выборки последовательно включали пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и выписанных под наблюдение на этап первичной медико-санитарной помощи из сосудистых центров г. Самары, имеющих рекомендации по приему антикоагулянтных препаратов.

Далее была проведена рандомизация с помощью метода конвертов и сформированы две группы пациентов: *основная группа* ($n = 40$) – больные, согласившиеся на обучение, *группа сравнения* ($n = 40$) пациенты, которые наблюдались у врача, но не проходили обучение.

На время включения пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам, данные представлены в таблице 64.

**Общая характеристика пациентов с ФП, перенесших КЭИ,
на начало наблюдения**

Показатели		1-я группа (обучения) (n = 40)	2-я группа (сравнения) (n = 40)	p
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й]		71 [65,5; 77,0]	68,5 [64,0; 73,0]	> 0,05
Мужской пол, n / %		14 / 35,0	16 / 40,0	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м ² , M (±SD)		25,8 ±0,3	25,4 ±0,3	> 0,05
Клинические данные				
Впервые диагностированная форма ФП		8 / 20,0	8 / 20,0	1,000
Пароксизмальная ФП, n / %		9 / 22,5	9 / 22,5	1,000
Персистирующая ФП, n / %		10 / 25,0	10 / 25,0	1,000
Постоянная ФП, n / %		13 / 32,5	13 / 32,5	1,000
Артериальная гипертензия n / %		40 / 100,0	40 / 100,0	1,000
Шкала HAS-BLED, баллы, M (±SD)		2,9 ±0,2	2,8 ±0,3	> 0,05
Шкала NIHSS, баллы, M (±SD)		5,4 ±0,4	5,1 ±0,9	> 0,05
Сахарный диабет, n / %		17 / 42,5	14 / 35,0	> 0,05
ХБП, n / %		9 / 22,5	6 / 15,0	> 0,05
ХСН, n / %		21 / 52,5	21 / 52,5	1,000
Стенокардия напряжения, n / %	I ФК	3 / 7,5	5 / 12,5	> 0,05
	II ФК	15 / 37,5	17 / 42,5	> 0,05
	III ФК	3 / 7,5	4 / 10,0	> 0,05
Перенесенный инфаркт миокарда, n / %		6 / 15,0	5 / 12,5	> 0,05
Основная терапия				
иАПФ/БРА, n / %		39 / 97,5	37 / 92,5	> 0,05
Статины, n / %		28 / 70,0	29 / 72,5	> 0,05
Диуретики, n / %		17 / 42,5	18 / 45,0	> 0,05
Антагонисты кальция, n / %		7 / 17,5	6 / 15,0	> 0,05

Примечание. Показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD или медианы и межквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС – лекарственные средства.

В обеих группах больные достоверно не отличались по тяжести неврологического дефицита по шкале NISSH: $5,4 \pm 0,4$ балла в основной группе и $5,1 \pm 0,9$ в группе сравнения. Очаговая неврологическая симптоматика отмечалась у всех больных, зависела от локализации инсульта и объема повреждения мозговой ткани.

Тяжесть неврологического дефекта в основном определялась двигательными нарушениями в руке, большинство пациентов предъявляли жалобы на слабость и замедленность движений.

У всех больных выявлялись общемозговые симптомы в виде головной боли, головокружения, тошноты, а также отмечалась та или иная степень выраженности афатических нарушений в виде моторной и/или сенсорной афазии.

Данные обстоятельства очень важны, они отражают, наряду с когнитивным статусом, возможности вернуться пациента к самостоятельной активности, а значит, к самостоятельному приему и контролю использования лекарственных препаратов.

Характеристика обучающей программы школы «Стоп инсульт»

Программа «Стоп инсульт» представлена четырьмя обучающими модулями. Продолжительность каждого модуля – от 30 до 40 минут. Группа обучения состояла из 8-10 пациентов. До начала и после окончания программы с пациентами специально подготовленным медицинским работником проводился входящий контроль по разработанной нами анкете, состоящей из 10 вопросов с формализованными вариантами ответов, представленных в виде баллов в таблице 65.

На каждый вопрос можно было выбрать 4 варианта ответов с присвоенными значениями: 1 балл – «низкий», 2 – «средний», 3 – «удовлетворительный», 4 – «высокий». Максимальное количество баллов составляло 40, минимальное – 10.

Пациенты с двигательными и афатическими нарушениями заполнять анкету могли помочь информаторы (медицинские работники или родственники). По результатам анкетирования оценивали интегральный показатель информированности пациента.

Анкета информированности пациента с ФП, перенесшего КЭИ

№	Вопрос (признак)	Баллы
1	Как Вы оцениваете свой уровень знаний о наличии фибрилляции предсердий?	от 1 (низкий) до 4 (высокий)
2	Как Вы оцениваете свои знания о риске инсульта, как об основном осложнении при фибрилляции предсердий?	от 1 (низкие) до 4 (высокий)
3	Насколько важно, по Вашему мнению, регулярно принимать препараты, назначенные для профилактики инсульта в соответствии с назначениями?	от 1 (совершенно неважно) до 4 (очень важно)
4	Считаете ли Вы необходимым принимать ацетилсалициловую кислоту	от 1 (совершенно неважно) до 4 (очень важно)
5	Насколько важно для Вас принимать антикоагулянтную терапию для профилактики повторного инсульта?	от 1 (совершенно неважно) до 4 (очень важно)
6	Насколько хорошо Вы следуете рекомендациям по приему антикоагулянтного препарата в соответствии с назначениями?	от 1 (плохо) до 4 (отлично)
7	Насколько хорошо Вы удовлетворены принимаемым антикоагулянтным препаратом?	от 1 (плохо) до 4 (отлично)
8	В какой степени начало антикоагулянтной терапии изменило Вашу повседневную жизнь?	от 1 (совсем не изменило) до 4 (изменило в значительной степени)
9	Готовы ли Вы в дальнейшем принимать антикоагулянтную терапию	от 1 (не готов) до 4 (готов полностью)
10	Насколько Вы готовы к занятиям в школе для пациентов	от 1 (не готов) до 4 (готов полностью)

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, КЭИ – кардиоэмболический инсульт.

Интегральный показатель информированности пациента оценивали как «удовлетворительный» при количестве баллов от 30 до 40, как «неудовлетворительный» – при количестве баллов менее 30.

Мы признаем, что существенным недостатком любой предложенной анкеты является отсутствие ее валидации.

Именно валидность делает инструмент (шкалы, анкеты, опросники) обоснованным и пригодным для использования в исследованиях и практике.

Для обоснования предложенной нами анкеты проведен пошаговый математический анализ, позволяющий получить достоверную информацию по качеству отобранных признаков (вопросов) и возможность использования для оценки эффективности обучающей терапевтической программы школы «Стоп-Инсульт».

Математические расчеты на данном этапе исследования проведены нами совместно с сотрудниками (В.В. Кутикова, А.В. Гайдель, А.Г. Храмов) кафедры технической кибернетики (**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева (национальный исследовательский университет)**) и представлены в опубликованных работах перечисленных авторов [Кутикова В.В. и соавт., 2016].

В качестве признаков для проведения расчетов были выбраны результаты анкетирования пациентов (ответы на вопросы).

Весь набор данных (40 векторов признаков от основной группы и 40 – в группе сравнения) был случайным образом поделен на обучающую (основная группа) и тестовую (группа сравнения) выборки.

В обучающей выборке оказалось **35 векторов признаков** (18 векторов признаков от основной группы и 17 векторов признаков от группы сравнения), а в тестовой – 36 векторов признаков (19 векторов признаков от основной группы и 17 векторов признаков от группы сравнения).

Для классификации в работе использовано правило, основанное на принципе «ближайшего соседа», где в качестве меры близости векторов признаков было евклидово расстояние.

Последовательный поиск наилучшего подмножества признаков позволял оценить качество каждого признака в отдельности, но не учитывал зависимости между ними.

Основная идея заключалась в следующем: начиная с некоторого начального подмножества, на каждом шаге осуществляется переход в соседнее состояние, в котором либо из текущего подмножества удаляется один элемент, либо в него добавляется один элемент.

Результаты математического отбора признаков представлены в таблице 66.

Таблица 66

**Анализ признаков / вопросов анкеты
по критерию дискриминантного анализа и критерию Стьюдента**

№	Признак	$J(k)$	$t(k)$	\bar{X}_k	$[\bar{X}_k - 3\sigma; \bar{X}_k + 3\sigma]$
1	Как Вы оцениваете свой уровень знаний о наличии фибрилляции предсердий?	10,30	18,13	2,26	[-4,13; 8,65]
2	Как Вы оцениваете свои знания о риске инсульта, как об основном осложнении при фибрилляции предсердий?	8,96	16,49	1,46	[-0,04; 2,95]
3	Насколько важно, по Вашему мнению, регулярно принимать препараты, назначенные для профилактики инсульта в соответствии с назначениями?	7,11	14,61	2,88	[-1,75; 7,52]
4	Считаете ли Вы необходимым принимать ацетилсалициловую кислоту	6,47	13,79	2,8	[-2,16; 7,76]
5	Насколько важно для Вас принимать антикоагулянтную терапию для профилактики повторного инсульта?	5,42	12,37	1,2	[-1,91; 4,31]
6	Насколько хорошо Вы следуете рекомендациям по приему антикоагулянтного препарата в соответствии с назначениями?	4,72	11,48	0,83	[-1,71; 3,36]
7	Насколько хорошо Вы удовлетворены принимаемым антикоагулянтным препаратом?	4,49	11,15	2,2	[-4,71; 9,11]
8	В какой степени начало антикоагулянтной терапии изменило Вашу повседневную жизнь?	2,93	8,19	3,26	[-0,82; 7,34]
9	Готовы ли Вы в дальнейшем принимать антикоагулянтную терапию	2,18	6,43	1,63	[-3,19; 6,44]
10	Насколько Вы готовы к занятиям в школе для пациентов	1,25	2,95	0,4	[-1,07; 1,87]

Однако следует отметить, что отбор признаков осуществляется на основании вероятности ошибочной классификации векторов признаков из тестовой выборки.

Под вероятностью ошибки классификации в данной работе понимается оценка вероятности ошибочной классификации.

В таблице 67 приведены результаты оценки вероятности ошибочной классификации для первых десяти групп, сформированных из признаков.

Результаты отбора группы признаков

Признаки	Вероятность ошибочной классификации
1	0,03
1, 2	0,03
1, 2, 3	0,03
1, 2, 3, 4	0,03
1, 2, 3, 4, 5	0,03
1, 2, 3, 4, 5, 6	0,03
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	0,03
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	0
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	0
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	0

Из таблицы 67 видно, что группа из восьми первых признаков, указанных в таблице 66, без ошибок разделяют участников основной группы и группы сравнения.

На рисунке 70 представлен график зависимости вероятности ошибочной классификации от количества признаков в группе.

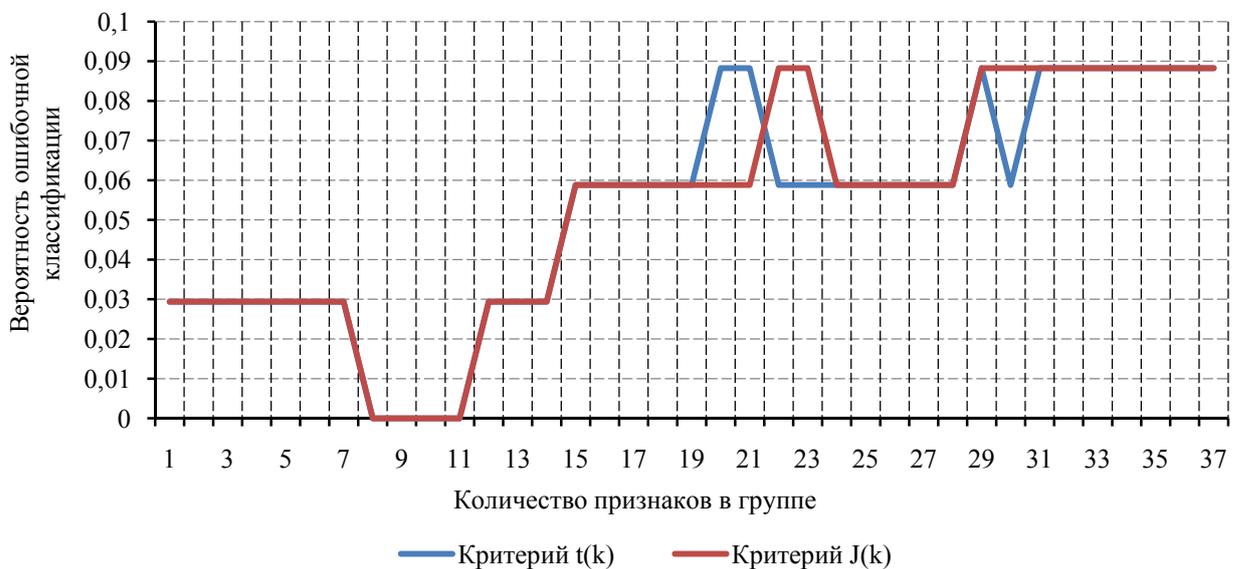


Рисунок 70. Результаты классификации группами признаков

Таким образом, по результатам проведенного математического анализа первые восемь признаков, указанных в таблице 66, без ошибок достоверно разделяли участников основной группы и группы сравнения по уровню информированности. Следовательно, изначальное деление пациентов на группы

было проведено методологически верно и отражает вклад каждого признака/вопроса в интегральный показатель информированности пациента, оцениваемый по представленной анкете.

По результатам наблюдения в 1-й группе интегральный показатель информированности пациента исходно составил $21 \pm 0,5$ балла, во 2-й группе – $20 \pm 0,5$ балла, что соответствует критерию «неудовлетворительный» в обеих группах.

Через 24 недели отмечено статистически значимое увеличение интегрального показателя информированности пациентов 1-й группы $37 \pm 0,5$ балла ($p = 0,016$), что соответствует критерию «удовлетворительный». У пациентов 2-й группы на момент окончания исследования интегральный показатель информированности больных составил $19 \pm 0,5$ балла, что соответствовало критерию «неудовлетворительный».

На основе предложенных вопросов анкеты, можно сделать вывод о том, что пациенты, прошедшие обучение, имели более высокий уровень знаний о фибрилляции предсердий и принимаемым антикоагулянтным препаратам.

По окончании обучения больные считали важным: регулярно принимать препарат, следовать рекомендациям врача по его приему, – а также были более удовлетворены схемой антикоагулянтной терапией по сравнению с другими пациентами, которые только наблюдались у врача.

Сведения о принимаемых ЛС на $V_1 - V_2$ представлены в таблице 68.

Следует отметить, что до проведения рандомизации в обеих группах лишь небольшое число пациентов принимали назначенные им в момент выписки из стационара антикоагулянты, хотя принимающих антиагрегантные препараты оказалось заметно больше.

Соблюдали рекомендации лишь 5 пациентов из 1-й группы (12,5 %) и 8 (20 %) во второй группе. Это свидетельствует об очень низкой степени приверженности пациентов с ФП, перенесших КЭИ, к лечению антикоагулянтами. Анализ анкет выявил статистически значимую корреляционную связь между отказом от приема антикоагулянта и знаниями по риску развития повторного инсульта ($r = 0,67$; $p = 0,002$), а также между низким уровнем знаний о ФП и не исполнением рекомендаций врача ($r = 0,84$; $p = 0,019$).

Сведения о принимаемых ЛС в группах больных в динамике $V_1 - V_2$ ($n / \%$)

Лекарственный препарат	Визит			
	V_1		V_2	
	1-я группа (обучения) ($n = 40$)	2-я группа (сравнения) ($n = 40$)	1-я группа (обучения) ($n = 40$)	2-я группа (сравнения) ($n = 40$)
Антикоагулянт				
Не принимает	35 / 87,5	32 / 80,0	–	32 / 80,0
Принимает	5 / 12,5	8 / 20,0	40 / 100	8 / 20,0
Варфарин	–	1 / 2,5	–	1 / 2,5
Дабигатран	5 / 15,0	4 / 10,0	23 / 57,5	4 / 10,0
Апиксабан	–	1 / 2,5	7 / 17,5	1 / 2,5
Ривароксабан	–	2 / 7,5	10 / 25,0	2 / 7,5
Ацетилсалициловая кислота				
Принимает	34 / 85,0	29 / 72,5	–	29 / 72,5
Не принимает	6 / 15,0	11 / 27,5	–	11 / 27,5

Примечание. V – визит, ЛС – лекарственное средство.

После проведенного обучения на момент начала занятий в школе «Стоп-Инсульт» все пациенты группы обучения принимали антикоагулянтные препараты.

Пациенты группы сравнения продолжали наблюдение, лечение у своего лечащего врача и оставались низко привержены к антикоагулянтной терапии.

8.1.3. Профилактическая стратегия для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт для использования в условиях реальной клинической практики

По результатам нашего исследования выявлены показатели, отрицательно сказывающиеся на повышение приверженности к лечению, это высокий уровень ЛТ и РТ, а также наличие выраженного когнитивного дефицита, в связи, с чем считаем, что необходимо внедрение новых клиничко-организационных подходов в профилактической работе на амбулаторном этапе. Данные отечественных исследований также указывают на то, что инновационные методы профилактической работы способствуют повышению уровня качества жизни и

формированию мотивации к выполнению рекомендаций врача [Индукаева Е.В. и соавт., 2018].

Профилактическая стратегия для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, на этапе первичной медико-санитарной помощи, на наш взгляд, 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 мониторингов показателей, значимо влияющих на прогноз развития смертельного исхода в зависимости от формы ФП, а именно:

– статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с вДФП следует считать значения показателей галектина 3 ≥ 25 нг/мл и антитромбина III ≤ 70 %;

– статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с пароксизмальной формой ФП следует считать значения показателей NT-proBNP ≥ 300 пг/мл и фВ ≥ 155 %;

– статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с персистирующей формой ФП следует считать значения показателей фВ ≥ 155 %, галектина -3 ≥ 25 нг/мл;

– статистически значимыми маркерами в отношении прогноза развития смертельного исхода у пациентов с постоянной формой ФП следует считать значения показателей плазминоген ≤ 87 %, антитромбина III ≤ 70 % и NT-proBNP ≥ 300 пг/мл.

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 обучающих программ (занятия в школе Стоп-Инсульт).

IV. Рассмотрение вопроса о направлении пациента на кардиохирургическую коррекцию с целью возможностей использования окклюдеров ушка левого предсердия.

Данный этап профилактической стратегии считаем необходимым развивать с учетом установленной нами низкой приверженности к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, с учетом, в том числе, выраженного когнитивного дефицита, отмеченного нами по результатам исследования.

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 71.

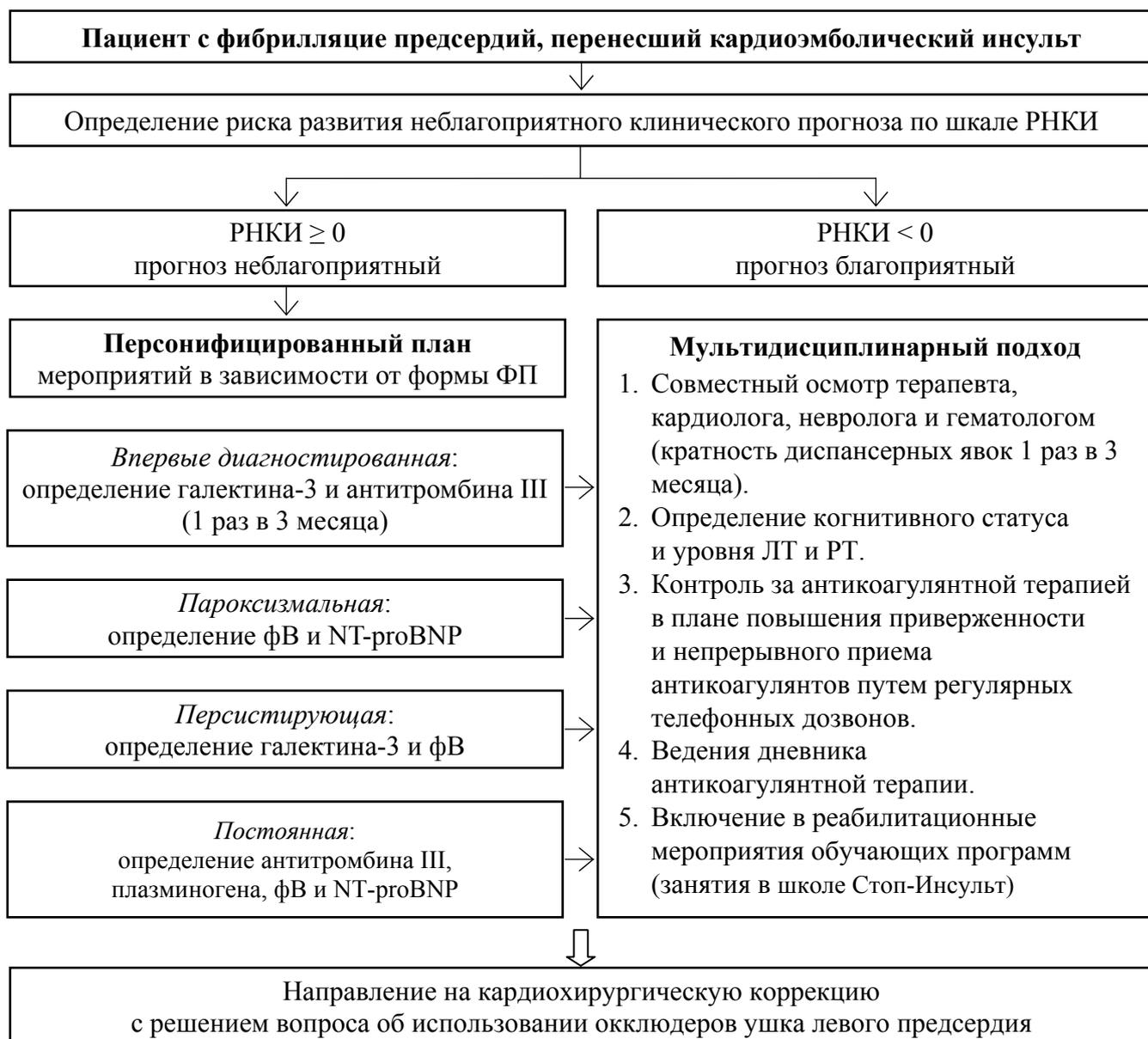


Рисунок 71. **Профилактическая стратегия для пациентов с ФП, перенесших КЭИ**

Применение описанной профилактической стратегии позволит персонифицировать прогнозирование риска развития неблагоприятного клинического исхода, что будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена изучению клинико-диагностических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий, влияющих на риск развития неблагоприятного клинического события, в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта.

Актуальность проблемы высокой смертности пациентов с ФП, перенесших КЭИ, не вызывает сомнения.

Усилия отечественных и зарубежных специалистов направлены на снижение социально-экономического бремени инсульта, а также на вопросы первичной и вторичной профилактики, но, несмотря на все достижения, распространенность и заболеваемость инсультом, включая кардиоэмболическим, очень велика [Blann A. et al., 2016]. Так, по данным ученых из Казахстана в структуре ишемических инсультов в 36,0 % случаев возникает инсульт кардиоэмболического генеза [Uteuliye Y. et al., 2017]. Эти данные получены по результатам исследования, проведенного в период с 2015 по 2017 год, и являются очень настораживающими в аспекте увеличения частоты встречаемости КЭИ.

Если ранее обсуждалось, что в структуре ишемических инсультов на кардиоэмболический вариант приходится 22-25 %, то последние данные свидетельствуют о негативной тенденции и, соответственно, новых вызовах для системы здравоохранения. Более того, показатели смертности и повторные ОНМК у пациентов, перенесших КЭИ, оказываются самыми высокими по сравнению с другими подтипами инсульта, о чем свидетельствуют результаты проведенного эпидемиологического наблюдения международной группой исследователей [Moro Vatdar N. et al., 2017].

В связи с этим, в последнее время вопросы снижения смертельных исходов в остром и отдаленном периодах КЭИ рассматриваются всесторонне. Так, например, есть интересные данные о влиянии сезонности, представленные в исследовании с включением 2965 пациентов, где показано, что КЭИ более распространен зимой, при этом развитие неблагоприятных клинических исходов в течение года наблюдения не зависели от времени года [Toyoda K. et al., 2018].

Наша работа и обсуждение результатов исследования представляют собой интерес не с позиций механизмов возникновения фибрилляции предсердий, а в аспекте клинико-диагностических характеристик пациентов с ФП, перенесших КЭИ, которые непосредственно могут быть использованы для прогноза развития неблагоприятного клинического исхода.

С учетом поставленной цели были сформулированы задачи исследования, решения которых осуществлялись поэтапно. Каждый этап представлен научно-исследовательской работой с прописанным дизайном, материалом и методами, результатами, позволяющими представить себе оптимально возможное решение поставленных задач.

На первом этапе исследования с включением 661 пациента мы установили основные клинико-демографические характеристики пациентов с ФП, перенесших КЭИ: пожилой возраст, преобладание женского пола, наличие коморбидной патологии, высокая частота встречаемости впервые диагностированной формы ФП (23,3 %), низкая приверженность к антикоагулянтной терапии и высокий показатель смертности.

Затем проведен последовательный анализ, включавший в себя следующие факторы: 1) оценку приверженности к антикоагулянтной терапии в части следования рекомендациям, данным при выписке из первичных сосудистых центров; 2) оценку значимости факторов, в том числе анамнестические данные по сопутствующим заболеваниям и гендерные характеристики, влияющие на смертность пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

По данным нашего проспективного исследования, риск смерти среди пациентов с ФП, высок и составляет 16,04 % в течение года после перенесенного КЭИ.

Мы сравнили наши результаты с данными недавно опубликованного ретроспективного исследования, проведенного с включением пациентов мексиканской популяции с ФП, перенесших КЭИ [Arauz A. et al., 2017]. Авторы показали, что в течение 17 месяцев после ОНМК умерло 36,4 % пациентов. Самыми главными предикторами смертности были фактор отсутствия антикоагулянтной терапии и тяжесть течения инсульта по шкале NIHSS > 12 баллов.

Наши данные по уровню смертности были несколько ниже, и основными факторами риска, связанными с развитием неблагоприятного клинического исхода в течение года, были возраст (ОР: 0,93; 95 % ДИ: 0,89-0,97), тяжесть инсульта (ОР: 1,35; 95 % ДИ: 1,10-1,66), ХСН (для II ФК ОР: 4,61; 95 % ДИ: 2,11-10,04; для III ФК ОР: 7,82; 95 % ДИ: 3,19-19,18), ХБП (ОР: 3,52; 95 % ДИ: 2,20-5,64) и вдФП (ОР 4,34; 95 % ДИ: 1,40-13,41).

Нам важно обсуждение всех факторов в совокупности с учетом того, что наши данные получены в многомерной регрессионной модели и подтверждены высокой специфичностью и чувствительностью при ROC анализе.

В отношении гендерного фактора мы получили данные о том, что среди умерших и живых количество женщин было без статистически значимых различий. Однако с учетом того, что в целом по группе больных с ФП, перенесших КЭИ, женщин было больше, во избежание статистической ошибки был отдельно проведен анализ прогностической значимости гендерного фактора на риск развития смерти в данной популяции пациентов в течение года наблюдения.

В проведенном анализе с построением многомерной логистической регрессии не установлены значимые прогностические различия по влиянию гендерного признака в отношении сопутствующей патологии, характера ФП и особенностей приема антитромболитических лекарственных средств.

В отношении сопутствующей патологии среди мужчин было больше с ИБС, ХБП, СД, и у них чаще, по данным нашего исследования, распространена вдФП.

У мужчин, и у женщин отмечена сильная корреляционная связь между возрастом и наличием ИБС. Так, у мужчин этот статистический показатель составил ($r = 0,605$; $p < 0,001$), у женщин – ($r = 0,593$; $p < 0,001$), соответственно. Также возраст мужчин и женщин находится в достоверной корреляционной связи с ХСН [для мужчин ($r = 0,748$; $p < 0,001$); для женщин ($r = 0,665$; $p < 0,001$)] и формой ФП, впервые выявленной в остром периоде инсульта [для мужчин ($r = 0,466$; $p < 0,001$); для женщин ($r = 0,526$; $p < 0,001$)].

С учетом того, что фактор возраста имеет столь весомое значение, мы повторно провели анализ с построением многомерной логистической регрессии, скорректированной по фактору возраста. Полученные данные, свидетельствуют о

том, что женский пол является фактором риска в отношении развития смертельных исходов только у пациентов с вДФП.

При анализе показателей группы пациентов с вДФП в сравнении со всей группой больных установлено, что женщин статистически значимо ($p = 0,028$) было меньше среди группы больных с вДФП, а также достоверно чаще встречались пациенты с ХБП, СД и ИМ. По остальным параметрам пациенты с вДФП были сопоставимы со всей группой.

В связи с прогностической значимостью вДФП нами был проведен статистический анализ с построением многомерной логистической регрессии.

Достоверными факторам риска смерти у пациентов с вДФП оказались: ограничение жизнедеятельности (по шкале Бартел) менее 45 баллов (ОР 0,93; 95 % ДИ: 0,91-0,96; $p < 0,001$), ХБП (ОР 2,87; 95 % ДИ: 1,39-5,94; $p = 0,005$), ХСН II ФК (ОР 1,95; 95 % ДИ: 0,55-6,93; $p = 0,014$), ХСН III ФК (ОР 5,45; 95 % ДИ: 1,51-19,65; $p = 0,010$), Качество прогноза при ROC-анализе (площадь под графиком $0,954 \pm 0,015$ при точке разделения равной 0,25 было высокое: чувствительность – 87 %, специфичность – 88 %).

Наши данные во многом сопоставляют с результатами, представленными К. Танака и соавт. (2016), которые показали, что при возникшей впервые ФП в остром периоде инсульта неблагоприятными прогностическими факторами являются возраст (ОШ 3,30; 95 % ДИ 1,54-7,39), тяжесть инсульта по шкале NIHSS (ОШ 12,38; 95 % ДИ 5,40-32,56), ХСН (ОШ 4,82; 95 % ДИ 2,00-12,19) и ИБС (ОШ 4,02; 95 % ДИ 1,18-14,69) [Tanaka K. et al., 2017].

Следующим аспектом, очень важным для анализа, является низкая приверженность к антикоагулянтной терапии больных с ФП, перенесших КЭИ. В проведенных ранее исследованиях по анализу назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в остром периоде КЭИ была отмечена низкая частота назначения антикоагулянтов [Грайфер И.В. и соавт., 2012; Дроздова Е.А. и соавт., 2014]. На наш взгляд, когда мы обсуждаем причины низкой приверженности к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, безусловно, следует очень внимательно проанализировать приверженность врачей к назначению данных ЛС. Однако очень важным является наличие у данной

когорты больных выраженного когнитивного дефицита, представленного в нашем исследовании.

На втором этапе исследования нами показано, что у больных со всеми формами ФП, перенесших КЭИ, определялся значимый когнитивный дефицит по Монреальской шкале и шкале MMSE. На фоне проводимых реабилитационных мероприятий отмечено улучшение когнитивных функций, однако это улучшение не имело статистической значимости.

Особенно выраженное снижение когнитивных функций у пациентов как в период включения в исследование, так и в течение всех визитов отмечено у больных с вдФП. Важно, что по тяжести неврологического дефицита все пациенты во всех группах статистически значимо не различались на момент включения их в исследования. В этой связи, напомним важное исследование, проведенное Т.Н. Деменко и соавт. (2017), в котором указывается, что пациенты с постоянной и пароксизмальной формами ФП имеют когнитивные нарушения без статистически достоверной разницы, а наличие тревожно-депрессивные расстройства ухудшают качество жизни больных с ФП [Деменко Т.Н. и соавт., 2017]. Другими словами, наличие пароксизмов ФП не менее отягощает когнитивный статус больного, чем постоянная форма с высокими рисками снижения когнитивных функций.

У пациентов, включенных в наше исследование, априори следует ожидать низкие результаты, отражающие когнитивные функции, что обусловлено той или иной степенью поражения головного мозга, локализацией и размерами очага повреждения. Однако факт низкого когнитивного статуса у пациентов с вдФП требует отдельного своего объяснения. У этой группы больных ранее не была зарегистрирована ФП, следовательно, мы можем предполагать, что пациенты с вдФП до развития церебрального события уже имели снижение когнитивных функций, обусловленные, в том числе более тяжелым соматическим статусом.

В целом же в отношении когнитивного дефицита следует сказать, что большие исследования подтверждают значимость данного факта в отношении прогноза у данного контингента больных. Так, в проведенном наблюдении с медианой в течение 8,2 года с включением в него 22875 больных, перенесших

ОНМК, показано, что статистически значимо возраст ($p < 0,01$) и инсульт кардиоэмболического генеза ($p = 0,01$) влияли на снижение познавательных функций пациентов [LeVine D.A. et al., 2018].

Основными причинами, из которых складывалась объективная картина когнитивного дефицита, подтвержденная и в нашем исследовании, были низкий уровень приобретения новых навыков и воспроизведения имеющихся, снижение познавательных функций, отсутствие резерва к обучению, ухудшение вербальной и исполнительной функциональной памяти. Эти обстоятельства очень важны в оценке приверженности к терапии, включая и антикоагулянтную.

Необходимость следования руководящим принципам при ФП, направленным на профилактику тромбоэмболического события, подтверждена в условиях реальной клинической практики [Martinez C. et al., 2016]. Однако полученные нами данные по наличию когнитивного дефицита у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, во взаимосвязи с фактором возраста требуют формирования стратегического направления с включением мероприятий по обучению и непрерывному мониторингованию терапии у данного контингента больных.

Известно, что наличие коморбидности приводит к закреплению дезадаптивных типов отношения к болезни, неконструктивному поведению и низкой мотивации [Шутов А.М. и соавт., 2015]. В исследованиях показано, что у пациентов с ФП, включая лиц, перенесших ОНМК, тревога, депрессия и дистресс ассоциируются с более тяжелым течением и снижением эффективности лечения, а также приводит к негативным изменениям психики [Алехин А.Н. и соавт., 2011; Беялов Ф.И., 2014].

Результаты нашего исследования отражают совокупно негативный когнитивный и психоэмоциональный профиль больных с ФП, перенесших КЭИ, демонстрируют низкую мотивацию, дезадаптивное отношение к болезни и низкий комплайнс в отношении вновь назначенных ЛС, в частности антикоагулянтов.

Наличие когнитивного дефицита необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, перенесшим КЭИ.

Считаем, что недостаточно только директивного назначения антикоагулянтов при выписке из первичных сосудистых центров. По данным

представленным в нашем исследовании, в 2015 году в 95,8 % случаях врачи пациентам с ФП после кардиоэмболического инсульта при выписке из стационара (сосудистых центров) рекомендовали антикоагулянты. На время включения их в исследование только 17,5 % больных принимали данные препараты.

Второй этап исследования был предпринят с целью решения следующей задачи исследования: проанализировать и сравнить основные клиническо-диагностические характеристики больных в зависимости от формы фибрилляции предсердий и определить их прогностическую значимость в аспекте развития неблагоприятных клинических исходов в течение года после перенесенного КЭИ.

По результатам наблюдения в течение года за пациентами с ФП, перенесших КЭИ, мы отметили, что пациенты всех групп на этапе исследования V_1 статистически значимо не различались по тяжести неврологического дефицита, что свидетельствовало об однородности выборки, и позволило проводить анализ всех исследуемых показателей без поправки на тяжесть инсульта.

По совокупности полученной информации, возможно судить о пациентах с ФП, перенесших КЭИ, как о больных с коморбидной патологией, наличием тревожно-когнитивных расстройств, высоким уровнем смертности в отношении всех групп. Статистически значимых различий по изучаемым показателям гемостаза, холестерина профиля, биохимическим значениям крови, за исключением креатинина, за весь период наблюдения в группах больных нами отмечено не было.

При проведении сравнительного анализа мы установили, что существует ряд особенностей и клинико-диагностических отличий в изучаемых группах пациентов. В первую очередь эти особенности установлены для больных с вдФП, перенесших КЭИ. Так, по целому ряду изучаемых маркеров отмечено, что она схожа с группой больных с постоянной формой ФП, а именно по возрасту, полу, выраженности ЛТ и РТ, уровню креатинина, ФВ ЛЖ, галектина-3, NT-proBNP, а также по всем показателям микроциркуляции, за исключением Kv .

В группе больных с вдФП установлены худшие показатели ЭД (высокий уровень фВ, низкие значения плазминогена и антитромбина III), высокий параметр креатинина, низкая СКФ, высокие показатели САД, ДАД, а также

худшие значения коэффициента оксигенации мембран эритроцитов в сравнении с другими группами больных.

Несмотря на отсутствие различий в группах по тяжести инсульта на момент включения в исследование, и достижение хорошей компенсации уровня жизнедеятельности в течение года наблюдения, следует отметить, что наименьшие значения шкалы Бартел определялись у пациентов с вДФП. Низкий уровень жизнедеятельности по шкале Бартел как на момент включения, так и через год наблюдения негативно характеризует больных с вДФП в аспекте возможностей повышения качества жизни и улучшения реабилитационного прогноза.

При анализе смертности наибольшее число неблагоприятных клинических исходов (умерших лиц) наступило в группе больных с вДФП ($n = 15 / 23,0 \%$), что также характеризует данную группу пациентов, как клинически крайне неблагоприятную.

Среди пациентов с вДФП больше было 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.

Известно, что распространенность ХСН у пациентов с ФП варьирует, наиболее распространена в возрастной группе старше 60 лет [Фомин И. В. 2016; Фомин И.В. и соавт., 2013]. Есть много сведений о патофизиологических взаимосвязях и высокой клинической сопряженности между ФП и ХСН [Мареев В.Ю. и соавт., 2017; Schnabel R.V. et al., 2013; Mogenson U.M. et al., 2017; Wong J.A et al., 2018;].

Среди пациентов с ФП, перенесших КЭИ, частота распространенности ХСН велика во всех группах, в связи с чем мы изучали основные диагностические маркеры, включенные в Российские рекомендации, такие как ФВ ЛЖ и NT-proBNP, необходимые не только для постановки диагноза ХСН, но и для определения ее прогностической значимости. В начале ХСН часто проявляется диастолической дисфункцией с развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Разделение пациентов с СН на основе ФВ ЛЖ имеет первостепенное значение в связи с патофизиологическими механизмами и этиологическими факторами, лежащими в основе данного заболевания [Butler J. et al., 2014].

Средний показатель ФВ ЛЖ свидетельствовал о том, что пациенты, включенные в наше исследование, имели СНсФВ. Данный диагноз является более сложным, чем диагноз СН с низкой ФВ (СНнФВ). Пациенты с СНсФВ характеризуются определенными биофизическими параметрами сердечной деятельности, такими как отсутствие дилатации ЛЖ, но при этом определяются или утолщение стенки ЛЖ, и/или расширение левого предсердия (ЛП), как признак повышенного давления наполнения.

В исследованиях показано, что больные с СНсФВ были старше, и среди них чаще встречаются женщины с сопутствующей АГ и ФП [Rusinaru D. et al., 2012]. В нашей работе у пациентов с ФП, пренесших КЭИ, основная доля больных имела СНсФВ.

В рекомендациях указано, что большие сложности представляет собой диагностика СНсФВ у пациентов с ФП, так как ФП сама ассоциирована с более высоким уровнем NT-proBNP. При ФП может увеличиваться индекс объема левого предсердия, и при этом функциональные параметры диастолической дисфункции менее признаны при ФП, как диагностические маркеры СНсФВ.

При исследовании ФВ ЛЖ у пациентов с различными формами ФП, перенесших КЭИ, обнаруживалось не столько верификацией ХСН, сколько определением прогностической значимости данного параметра на риск развития смертельного исхода в течение года наблюдения.

Результаты исследования ФВ ЛЖ, по данным ЭхоКГ в период V_1-V_4 , представлены в таблице 28 и рисунке 21. Статистически значимо более низкие значения ФВ ЛЖ определялись в группе больных с вдФП в сравнении с персистирующей и пароксизмальной формами ФП на начало исследования. Внутри каждой из рассматриваемых групп больных, несмотря на положительную динамику, и увеличение данного показателя к концу наблюдения, эти изменения были статистически незначимыми.

Известно, что при развитии СН на фоне ФП ситуация прогностически более благоприятная, в отличие от варианта течения заболевания, когда ФП развилась на фоне имеющейся СН [Norpe U.C. et al., 2006; Smit M.D. et al., 2012]. В европейских рекомендациях четко указано, что у пациентов с СН и впервые диагностированном эпизоде ФП независимо от ФВ ЛЖ должно быть уделено особое внимание ряду вопросов, включая и риск возможного возникновения инсульта [Kirchof P. et al., 2016].

По нашим данным, наименьшие показатели ФВ ЛЖ отмечены у больных с вдФП. Более того, прогностически, в совокупности с другими параметрами соматического статуса, наличие СНсФВ оказалось очень неблагоприятной ситуацией, в условиях которой ФП явилась иницирующей причиной развития КЭИ. Это обстоятельство в дальнейшем, на наш взгляд, требует особого изучения.

Наше исследование показало, что СНсФВ является неблагоприятной формой для последующего прогноза выживаемости в течение года наблюдения после перенесенного КЭИ, возникшего в условиях вдФП.

По данным исследований, в РФ число пациентов с ХСН увеличивается в первую очередь за счет роста пожилого населения [Фомин И.В., 2016]. В аспекте нашего исследования пациентов с СНсФВ при наличии сопутствующей патологии следует рассматривать как группу больных высокорисковых в отношении вероятности развития вдФП, ассоциированной с КЭИ.

Известно, что NT-proBNP самостоятельно является высокозначимым прогностическим предиктором смерти и развития острых сердечно-сосудистых событий, а также ФП [Toggweiler S. et al., 2011; Nakamura M. et al., 2013]. Однако до конца не известно, в какой степени NT-proBNP возможно использовать как прогностический маркер у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Данная когорта, как было показано в нашем исследовании, имеет ряд сопутствующих заболеваний, что, возможно, является ограничением для использования NT-proBNP в качестве прогностического маркера.

Следует отметить, что уровень NT-proBNP обладает высокой вариабельностью, зависящей от пола (например, у женщин показатель NT-proBNP выше, чем у мужчин), возраста (содержание NT-proBNP выше у пожилых),

наличия повреждения почек, а также ФП [Драпкина О.М. и соавторы, 2011]. Тем не менее, в ряде работ показано, что высокий уровень NT-proBNP у пациентов с пароксизмальной формой ФП способствует развитию более стойкой аритмии [Svennberg E. et al., 2017].

Нами было показано, что уровни галектина-3 и NT-proBNP имеют самые высокие значения в группе пациентов с вДФП, что статистически значимо в сравнении со всеми другими группами.

Наши результаты по высокой прогностической значимости NT-proBNP у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, подкреплены многомерным логистическим регрессионным анализом [ОШ 3,17; ДИ: 95 %: (1,85-5,41)]. Это может означать то, что секретирование NT-proBNP создает неблагоприятные условия повреждения тканей, их ремоделирования и является одним из главных факторов риска развития неблагоприятного клинического исхода. Считаем, как и другие исследователи, что использование NT-proBNP может быть клинически значимым для стратификации пациентов с ФП, включая и лиц, перенесших КЭИ [Kornej J. et al., 2014].

При проведении данного исследования мы исходили из того, что условия формирования ФП изучены несмотря на то, что механизмы, ее поддерживающие, остаются не до конца изученными.

За последние десятилетия благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям, мы узнали, в том числе и о генетической детерминированности к эктопической электрической активности, развивающейся в предсердиях и приводящей к эпизодам или устойчивой фибрилляции предсердий [Heijman J. et al., 2014]. Основным анатомическим субстратом, связанным с механизмом возникновения ФП, является левое предсердие. В условиях морфологических изменений, доминирования возбуждающих механизмов симпатической нервной системы, увеличения секреции NT-proBNP риски возникновения ФП очень велики [Triposkiadis F. et al., 2016].

Современные экспериментальные и клинические данные указывают на очень сложную патофизиологию процесса электрического ремоделирования, с участием множества факторов на него влияющих, включая оксидативный стресс, перегрузку кальцием, предсердную дилатацию, микро-РНК, воспаление,

активацию миофибробластов [Pinho-Gomes A.C. et al., 2014]. Возникновение в условиях ремоделирования миокарда, в том числе в устье легочных вен, лежит в основе дезэлектрического паттерна и является триггерным механизмом ФП [Jalife J. et al., 2015].

Ремоделирование левого предсердия отражает спектр структурных и электрофизиологических изменений, способствуя его дилатации и ухудшению нормальной насосной функции [Prabhu S. et al., 2015]. Формирование и перераспределение соединительной ткани приводит к патологическим изменениям геометрии миокарда, как адаптационного механизма в условиях патофизиологического функционирования [Dzeshka M.S. et al., 2015]. При нормальной геометрии ЛЖ отмечены менее значительные изменения формы миокарда, но они уже сочетаются с нарушением его функциональных возможностей.

Процесс ремоделирования известен в условиях АГ, ХСН и/или перенесенного инфаркта миокарда. В свою очередь, ФП, возникшая на фоне уже поврежденных тканей сердца, способствует дальнейшему усугублению процессов ремоделирования, патофизиологической основой которого являются рост миоцитов, гипертрофия, некроз, интенсивный апоптоз клеток, патологическое изменение состава матрикса с прогрессивным накоплением фиброзной ткани [Casaclang-Verzosa G. et al., 2008].

В случае частых рецидивов ФП, как было показано в исследовании А.А. Шаварова и соавторов, определяются более выраженные структурно-функциональные изменения левого предсердия со снижением его глобальной деформации в фазу наполнения, что, в свою очередь, служит независимым предиктором повышения риска тромбоэмболических осложнений [Шаваров А.А. и соавторы, 2015].

Данные экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о значимой роли галектина-3 как индуктора фиброза и процесса ремоделирования миокарда [Ионин В.А. и соавт., 2014; Драпкина О.М. и соавт., 2017; Заславская Е.Л. и соавт., 2018; De Boer R.A. et al., 2010; Yalcin M.U. et al., 2015].

В нашем исследовании при всех формах ФП обнаруживался высокий уровень галектина-3, что является подтверждением интерстициального

повреждения тканей. При этом отмечено, что у пациентов с вдФП уровень данного белка был статистически значимо выше в период V_1 ($26,48 \pm 4,25$ нг/мл), чем при персистирующей ($p < 0,001$), постоянной ($p = 0,033$) и пароксизмальной ($p = 0,001$) формах ФП. Следует отметить, что галектин-3 возможно использовать как проностический маркер прогрессирования фиброза у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, что будет способствовать нарастанию числа пароксизмов и хронизации аритмии. Изучение скорости прогрессирования фиброза с возможностью оценки антифибротической эффективности, проводимой на сегодняшний день, представляют собой научную и клиническую ценность [Григорян С.В. и соавторы, 2018].

Возможно предположить, что в группе пациентов с вдФП уже на момент развития КЭИ у них происходили значимые процессы ремоделирования миокарда, что подвержено высокими уровнями галектина-3, NT-proBNP и снижением ФВ ЛЖ.

На наш взгляд, инициация ФП в таких патофизиологических условиях на фоне ранее отсутствующей аритмии, недостаточного времени для формирования приспособительных компенсаторных реакций, ассоциируется с очень высоким темпом деполяризации клеток миокарда, их асинхронным сокращением, застоем крови в полости левого предсердия и УЛП, что способствует развитию тромбоэмболических событий.

Данный механизм развивается во времени стремительно, тем самым активируя процессы тромбогенеза в условиях ЭД, нарушения микроциркуляции и снижения степени оксигенации мембран эритроцитов. Дисфункция эндотелия, нарушения микроциркуляции и снижение степени оксигенации мембран эритроцитов – есть условия гипоксии органов и тканей, которая, как базовый патофизиологический процесс, провоцирует активацию тромбогенеза в условиях ФП.

В когортных исследованиях показано, что левое предсердие является основным субстратом для ФП и процесса тромбогенеза, вызывающий развитие КЭИ [Pritchett A.M. et al., 2003; Overvad T.F. et al., 2016].

По результатам первых двух клинических этапов исследования нами установлено, что возраст, ИБС, ХСН, ХБП есть предпосылки создания протромбогенного статуса. Особенно значим данный механизм у пациентов с вдФП в аспекте развития кардиоэмболического инсульта и риска неблагоприятного прогноза. Мы предположили, что, процесс ремоделирования левого предсердия ассоциирован с повышенной тромбогенной активностью и сопровождается формированием протромбогенного статуса пациента на фоне уже имеющейся соматической патологии, в первую очередь, ХСН и ХБП.

Наша гипотеза нашла отражение в результатах исследования аутопсийного материала УЛП и почек. Процесс ремоделирования нами подтвержден морфологически во всех группах пациентов. Патологически измененные с волнообразной деформацией кардиомиоциты, их альтерации на фоне белковой, зернистой дистрофии и гипертрофии с замещением их жировой и фиброзными тканями свидетельствовали о значимых морфологических преобразованиях. Иными словами, во всех группах больных при исследовании аутопсийного материала УЛП показано наличие морфологического субстрата, способствующего развитию электрического ремоделирования, формирования неоднородных зон проводимости. В ряде исследований показана значимость инфильтрации жировой тканью субэпикарда, которая в сочетании с процессами фиброобразования ассоциирована с высоким риском развития персистирующей ФП [Haemers P. et al., 2017; Van Rosendael A.R. et al., 2017]. Однако именно степень выраженности фиброза самостоятельно ассоциирована с механизмом тромбообразования [Akoum N. et al., 2013]. Исследование, проведенное М. Daccarett и соавторами с включением 387 больных с ФП, продемонстрировали независимую ассоциацию между степенью фиброза и риском развития инсульта [Daccarett M., 2011].

В целом мы можем констатировать, что в изучаемых нами группах больных механизм формирования аритмии в виде ФП закономерно отражен в измененном морфологическом субстрате тканей сердца. Более сложную проблему представляет собой механизм тромбообразования.

Мы показали изменения микроциркуляции, свидетельствующие в целом об изменениях активности регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного

русла в каждой группе, с наименьшей его активностью у пациентов 1-й и 4-й групп. В большинстве случаев ($n = 46 / 70,8 \%$) у пациентов с вдФП отмечен спастический тип микроциркуляции, у большинства ($n = 39 / 60,0 \%$) больных 4-й группы на момент включения их в исследования отмечен застойный тип нарушения микроциркуляции. По нарушениям микрососудистой дисфункции тканей сердца при ФП проведено незначительное число клинических и экспериментальных работ [Smit M.D. et al., 2010; Bukowska A. et al., 2012; Luo C. et al., 2013]. Последние (как и ряд других работ) показали уменьшение перфузии тканей левого предсердия в условиях ФП [Van Bragt K.A. et al., 2014; Skalidis E.I. et al., 2008].

Мы оценивали состояние микроциркуляции методом ЛДФ во всех группах больных. По изучаемым показателям отмечено снижение тканевой перфузии, что особенно выражено в группе больных с вдФП в сравнении с другими группами пациентов. Известно, что структурные элементы микроциркуляторного русла (преартериолы, артериолы, капилляры) являются основным элементом, определяющим коронарный кровоток при условии отсутствия поражения эпикардиальных артерий [Kaul S. et al., 2008; Struijker- Boudier H.A.J. et al., 2009].

Во всех изучаемых аутопсийных образцах ушка левого предсердия просвет капилляров был деформированный и суженный. В общем патологические изменения микрососудов можно разделить на две *следующие* группы: *функциональные* (нарушение реакции на эндотелийзависимые сосудорасширяющие средства и как результат – резистентность стенки микрососуда) и *структурные* (уменьшение просвета, гиперплазия интимы, пери- и/или внутрисосудистый фиброз, наличие микротромбов).

По результатам проведенной аутопсии выявить другие патологические изменения, указывающие на нарушения ангиогенеза и капиллярной дисфункции с формированием ангиогенных/незрелых сосудов. Наличие микроворсинок на поверхности эндотелия сосудов с зонами десквамации дополнительно создает высокие риски агрегации эритроцитов в условиях их нарушенной способности к деформации.

В целом, мы можем говорить об аномальном ангиогенезе, как в ушке левого предсердия, так и в почках, который имеет многофакторный характер. Но вне зависимости от причины мы можем судить и о наличии условий для возникновения ишемии тканей у пациентов при всех формах ФП, перенесших КЭИ. Основой такой ишемии является, в том числе, функциональная и морфологическая несостоятельность микроциркуляторного русла.

Известно, что наличие аритмологического анамнеза усугубляет гемодинамические расстройства на макро- и микроуровне, что ассоциируется с повышенной смертностью в популяции [Шальнова С.А. и соавторы, 2015]. В случае наличия ФП неизменно возникают данные изменения на уровне микроциркуляторного русла [Филиппова М.О. и соавторы, 2017].

Так, в исследовании отмечено снижение интенсивности микрокровотока с угнетением активных механизмов регуляции сосудистого тонуса у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имевших ИБС [Воронина Л.П. и соавторы, 2017].

Специфики микроциркуляции у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, мы уделили особое внимание. Понимая сложность в интерпретации данных, тем не менее, мы полагаем, что высокая репрезентативность исследуемой нами популяции пациентов и проведенный статистический анализ позволяют делать поправки и исключают влияние множества факторов, которые потенциально могут изменять или определять состояние микроциркуляции.

Выявленные нарушения микроциркуляции в первую очередь свидетельствуют о снижении резервных возможностях микрососудистого русла у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Нами показано наличие негативного профиля во всех группах пациентов в отношении всех компонентов регуляции сосудистого тонуса, без различий в группах больных в зависимости от формы ФП: Ан / СКО ($p = 0,257$); Ам / СКО ($p = 0,052$) и Аэ / СКО ($p = 0,659$).

Наши данные соотносятся с результатами исследования, проведенного М.О. Филипповой и соавторами (2017), которые показали, что значения микроциркуляции у больных с ФП, в частности амплитуда колебаний эндотелиальных ритмов, напрямую отражают ухудшение эндотелиальной

активности микрососудов [Филиппова М.О. и соавторы, 2017]. Авторы делают вывод, что микрогемодинамические расстройства усугубляют гипоперфузию тканей у больных с ФП, а также могут являться фактором риска дальнейшего прогрессивного поражения сосудов с развитием осложнений. В это исследование не были включены пациенты, имеющие в анамнезе ОНМК, однако полученные результаты представляют для нас несомненный интерес, так как мы можем в совокупности с нашими данными говорить о наличии гипоксии органов и тканей, обусловленные нарушениями микроциркуляции у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

Не менее важным и интересным моментом для обсуждения является вклад выявленных нарушений микроциркуляции в степень прогрессирования когнитивных нарушений.

В течение последних лет активно обсуждается вопрос в отношении приводимых доказательств ФП, как независимого фактора риска развития когнитивного дефицита и сосудистой деменции [Jacobs V. et al., 2014; Kanmanthareddy A. et al., 2014; Dixit S. et al., 2016; Alonso A., 2016]. Несколько работ, включая мета-анализы, обзоры, когортные продольные исследования, подтверждают связь между наличием ФП и выраженностью когнитивного дефицита [Santangeli P. et al., 2012; Kalantarian S. et al., 2013; Thacker E.L. et al., 2013; Hui D.S. et al., 2015; Chen L.Y. et al., 2016]. Есть данные специальной литературы об эффектах ФП в отношении гипоперфузии и изменении церебрального кровотока [Kalantarian S. et al., 2016]. В таких условиях, возможно, предполагать снижение перфузии головного мозга, особенно в лобных долях со снижением внимания и оперативной памяти. Однако исследований для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, представлено недостаточно.

Выявленные нами когнитивные нарушения были значимы во всех группах пациентов, с более тяжелой степенью снижения у больных с вдФП. В специальной литературе есть данные исследований, где показано уменьшение объема головного мозга при отсутствии анамнеза инсульта, статистически значимо более выраженное у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП в сравнении с пароксизмальной [Stefansdottir H. et al., 2013].

Полученные данные по выраженности когнитивного дефицита в нашем исследовании свидетельствуют о процессах нарушения мозгового кровообращения, вероятнее всего на уровне микроциркуляторного русла. Нарушения микрогемодинамики у больных с ФП, перенесших инсульт, влияют на степень и возможность восстановления когнитивных функций.

Нами установлено, что во всех группах на фоне значимого улучшения такого важного параметра, как показатель жизнедеятельности в течение года наблюдения не получены статистически значимые результаты по улучшению когнитивных функций. Определялась лишь тенденция уменьшения когнитивного дефицита в сравнении данных на этапах наблюдения V_1 и на V_4 во всех группах больных.

Выявленные нарушения на уровне микроциркуляторного русла и основные показатели коррелировали со степенью нарушения функции мембраны эритроцитов с коэффициентом ее оксигенации. Данные патологические изменения свидетельствуют о нарушении деформируемости эритроцитов и, как следствие – неспособности в полном объеме выполнять транспортные функции, в первую очередь в отношении транспорта кислорода. Мы не нашли аналогичных опубликованных работ.

Однако известно, что в гемореологии и деформируемость эритроцитов является важным параметром при гиперкоагуляции, обнаруживаемой во время воспаления [Rancourt-Grenier S. et al., 2010]. Подчеркивается, что параметр нормальной деформируемости мембраны эритроцитов может иметь большое клиническое значение в определении степени воспаления и важности изменения его в динамике на фоне интервенционной терапии. Таким образом, деформируемость эритроцитов может быть успешно использована как модель при проведении исследований лекарственных препаратов.

В ряде наблюдений отмечено, что агрегация эритроцитов и состояние их мембран взаимосвязаны с тяжестью хронических сосудистых заболеваний [Pytel E. et al., 2013; ReVin V.V. et al., 2017]. В Российских исследованиях мы нашли подтверждение этих данных в работах, посвященных влиянию клинических проявлений метаболического синдрома на состояние электрического заряда

эритроцитов, с обоснованием их вклада в механизмы развития реологических нарушений на уровне микроциркуляции [Подзолков В.И. и соавт., 2018].

Эритроцит имеет высокоспециализированную и организованную структуру мембраны. Многие исследования в отношении изменения геометрии мембран эритроцитов были проведены более десяти лет назад, но они не потеряли свою актуальность и сегодня. Известно, что воспаление приводит к патологической деформации эритроцита, и в итоге к гибели клеток, по механизму, схожему с апоптозом. В специальной зарубежной литературе данный механизм определяется как eryptosis [Borst O. et al., 2012; Ran Q. et al., 2015; Pretorius E. et al., 2016]. По сути своей eryptosis является завершающим процессом гибели эритроцитов в различных патофизиологических условиях, происходящих с включением механизма окислительного стресса [Lang F. et al., 2013; Pretorius E. et al., 2014]. Авторы подчеркивают, что деформируемость и эластичность имеют фундаментальное значение в гемореологии, и при повреждении под угрозой находится оптимальное функционирование всей системы. Известно, что процесс эриптоза сопровождается повышенной адгезией эритроцитов за счет увеличения выработки фосфатидилсерина на поверхности мембраны эритроцитов. Потенциально, через описанные механизмы, осуществляется прилипание эритроцитов к сосудистой стенке, с последующим ухудшением микроциркуляции и каскадом патофизиологических нарушений на этом уровне сосудистого русла, приводящих к микротромбоокклюзии [Borst O. et al., 2012].

Наши данные показывают значимые патологические изменения мембран эритроцитов у больных с ФП, перенесших КЭИ, особенно в группе пациентов с вдФП, что потенциально на фоне нарушения микроциркуляции у данных больных и эндотелиальной дисфункции неизбежно приведет к активации процессов адгезии эритроцитов на стенке сосуда и последующему микротромбообразованию.

Результаты нашей работы показывают, что с точки зрения патофизиологических механизмов есть все условия для формирования протромбогенного статуса. На примере группы пациентов с вдФП мы можем говорить о том, что данные условия сформированы еще до развития ФП.

Требуются дальнейшие экспериментальные работы, направленные на изучение механизма эриптоза, который проходит в условиях формирования жестких эритроцитов, адгезирующих на сосудистой стенке, с последующим развитием каскада нарушений микроциркуляции. Сегодня уже в фундаментальных исследованиях имеются доказательства того, что протеины мембраны эритроцита в условиях гипоксии могут повысить риски тромботических событий, связанных, в том числе, со значимыми патологическими изменениями функции эндотелия [Andrews D.A. et al., 1999; Lang F. et al., 2008]. Механизм адгезии жестких эритроцитов в условиях поврежденных эндотелиальных клеток макроциркуляционного русла ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений при таких заболеваниях, как СД и ХБП [Bonomini M. et al., 1999; Noh J.Y. et al., 2010].

В нашем исследовании отдельной задачей было оценить прогностические риски у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ, имеющих ХБП, их взаимосвязи с нарушениями микроциркуляции, показателем оксигенации мембран эритроцитов и эндотелиальной дисфункции.

Взаимосвязь ФП и ХБП изучена достаточно полно. Оба заболевания имеют широкую распространенность, особенно с увеличением возраста, связаны с наличием сопутствующей патологии, в частности, с АГ, СД, ИБС. Известно, что наличие ФП и ХБП приводит к повышенному риску возникновения тромбоэмболических осложнений, включая инсульт [Татарский Б.А. и соавт., 2016; Hwang H.S. et al., 2014;].

Изменения гемодинамики, связанные со снижением скорости клубочковой фильтрации, играют важную роль в развитии и сохранении ФП, а также усугубляют риски развития тромботических осложнений [Киякбаев Г.Г. и соавт., 2015]. Более сложные взаимоотношения ФП и ХБП лежат в плоскости применения антикоагулянтной терапии в качестве профилактической стратегии инсульта [Lip G. et al., 2017] При всей доказательной базе эффективности антикоагулянтов при ФП именно ХБП является наиболее часто обсуждаемым

аспектом ограничения их применения вследствие высоко риска развития кровотечений [Chan K.E. et al., 2015; Ghai A. et al., 2017].

Нами не рассматривался вопрос назначения антикоагулянтной терапии в связи с решением задачи о факторах риска развития, неблагоприятного клинического исхода заболевания, обусловленных наличием ХБП у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Как правило, в клинических исследованиях недостаточно представлена популяция больных с ХБП и ФП, еще меньше – пациенты с ФП, перенесшие КЭИ. Однако ФП и ХБП являются значимыми факторами риска развития тромбоэмболических событий [Kamel H. et al., 2016].

ХБП представляет собой проблему не столько и не только для нефрологии. С учетом вклада ХБП в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и ее высокой ассоциации с показателями смертности населения актуально всесторонне рассматривать вопрос ее значимости в клинике внутренних болезней [Шутов А.М., 2014; Кобалава Ж.Д. и соавторы, 2014]. Именно в этом аспекте нами была поставлена задача по изучению рисков развития неблагоприятного клинического события в зависимости от наличия или отсутствия ХБП у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

Известно, что во время возникновения инсульта высок процент больных, у которых диагностируется острое почечное повреждение [Khatri M. et al., 2014]. Более того, данные Российских регистров показывают, что острое почечное повреждение (ОПП) развивается в результате общих для ОПП и инсульта причин и составляет около 33 % [Гердт А.М. и соавт., 2017]. Можно предположить, что у ряда пациентов и ранее определялось повреждение почек, это нашло отражение в результатах нашего исследования, показывающего высокий процент пациентов с ХБП среди больных с ФП, перенесших КЭИ, особенно среди больных с вдФП уже на этапе V_1 .

Хотя значимость ФП сегодня рассматривается с точки зрения ее сильной ассоциации с инсультом, достижений в понимании самого механизма развития КЭИ весьма ограничено. До сих пор мы исходим из того, что ФП вызывает застой и формирование тромба в ушке левого предсердия, с малоизученными системными механизмами тромбообразования [Zimetbaum P. et al., 2014].

Формулировка патогенеза тромбообразования, связанная лишь с УЛП, достаточно привлекательна. В нашем исследовании также подтверждено повреждение эндотелия эндокарда УЛП. Однако на сегодняшний день очевидно, что патогенез тромбоэмболических событий, в том числе, повторных, сложный, и требует включения дополнительных факторов к ФП.

Представляет интерес ХБП, как фактор, которая сама обуславливает высокую протромботическую активность при ФП [Olesen J.V. et al., 2012]. Риски тромбоэмболии внутрипочечных артерий у пациентов с ФП высоки. Гемодинамически значимые нарушения, обусловленные тромбоэмболиями, способствуют дальнейшему угнетению перфузии почек, что в итоге негативно сказывается на общем состоянии больного [Фомин В.В., 2010].

Механизм столь высокого риска может быть связан с множеством факторов: анемией, оксидативным стрессом и другими условиями, способствующими гиперкоагуляции. Однако и риски возникновения кровотечений при назначении антикоагулянтов также высоки [Di Lullo L. et al., 2017]. В Японском регистре с включением 4182 пациентов показано, что при наличии ХБП и развитии кардиоэмболического инсульта, тяжесть состояния таких больных была более высокой, чем без ХБП (ОР: 2,08; 95 % ДИ: 1,09-4,05; $p = 0,027$) [Yasuda K. et al., 2018].

Довольно интересны показатели исследования, демонстрирующие то, что у пациентов с ФП активность фактора Виллебранда, фракция выброса ЛЖ представляют предикторную значимость в оценке уровня СКФ и, как следствие, для развития ХБП [Лебедева Ю.И. и соавт., 2017]. Нами был показан негативный профиль больных с ХБП в отношении NT-proBNP и ФВ ЛЖ во всех группах больных с ФП, перенесших КЭИ.

В отношении фактора Виллебранда мы получили следующие данные. На этапе V_1 определялись статистически значимые различия между пациентами с вдФП (ФВ $163 \pm 13,1$ %) и больными: с пароксизмальной формой ФП (ФВ $156,42 \pm 30,75$ %), уровень $p = 0,043$, пациентами с персистирующей формой ФП (ФВ $155,94 \pm 16,78$ %), уровень $p = 0,024$, пациентами с постоянной формой ФП, перенесших КЭИ (ФВ $152,97 \pm 14,14$ %), уровень $p = 0,019$.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по показателю фактора Виллебранда между больными с ХБП и без ХБП внутри каждой группы, за исключением пациентов с пароксизмальной формой ФП, повреждение эндотелия является настораживающим фактором в отношении прогноза повреждения почек, потенциально влияющий на выживаемость когорты больных с ФП, перенесших КЭИ.

Обнаруженные признаки выраженного диффузно-очагового венозно-капиллярного полнокровия с нарушением реологических свойств крови за счет эритростазов, утолщение стенок почечных артерий и артериол за счет склероза, выявленные при исследовании аутопсийного материала умерших пациентов с ФП в остром периоде КЭИ подтверждают имеющиеся морфологические повреждения почек.

В совокупности полученные данные нашего исследования, возможно, рассматривать как значимость NT-proBNP, галектина-3, маркеров эндотелиальной дисфункции, параметров микроциркуляции и коэффициента оксигенации эритроцитов в отношении характеристик каждой из группы пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

Считаем целесообразным учитывать данные параметры при планировании профилактических стратегий больных ФП в аспекте оценки риска развития неблагоприятного клинического исхода, в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта. Введение в клиническую практику NT-proBNP, галектина-3, маркеров эндотелиальной дисфункции, параметров микроциркуляции и коэффициента оксигенации эритроцитов будет способствовать улучшению стратификации рисков и представляться важным инструментом в руководстве контроля эффективности антитромботической профилактики, а так же точного и своевременного отбора пациентов для проведения им интервенционного хирургического пособия.

Для рассмотрения данной гипотезы был предпринят *второй этап исследования*, на котором сформированы группы пациентов с диагностированной впервые пароксизмальной, персистирующей (включая длительно

персистирующую) и постоянной формой ФП, перенесших КЭИ, с периодом наблюдения каждого больного в течение года.

Исследование PROTECT-AF представило доказательства эффективности чрескожного закрытия ушка левого предсердия в отношении предотвращения тромботических осложнений при ФП, более того, оно показало, что данная технология не уступает терапии НОАК [Reddy V.Y. et al., 2017]. Возможно, именно чрескожное закрытие ушка левого предсердия должно быть рассмотрено как разумная альтернатива НОАК [Voersma L.V. et al., 2017].

Проблема смертности после ОНМК одна из глобальных по данным не только зарубежных исследований, но и российских регистров [Бойцов С.А. и соавт., 2017]

Результаты первого этапа исследования позволили нам сформулировать гипотезу о том, что мультиморбидность обусловлена наличием ряда заболеваний, таких как: ХБП, ХСН, ИБС, – каждое из которых может приводить к патофизиологическим изменениям на макро- и микро уровне сердечно-сосудистой системы, и быть в основе формирования протромбогенного статуса пациента с ФП, перенесшего КЭИ, с высоким риском развития неблагоприятного клинического исхода. В таких условиях следует рассматривать индивидуальные аспекты антикоагулянтной стратегии профилактики инсульта и последующих рисков смерти.

Антикоагулянтная профилактическая стратегия сегодня рекомендована при ФП для профилактики инсульта [Арутюнов Г.П. и соавт., 2016; Kirchhof P. et al., 2016]. Однако стоит отметить растущий интерес к использованию пероральных антикоагулянтов у пациентов высокого риска без ФП [Melgaard L. et al., 2015; Abdul-Rahim A.H. et al., 2017]. Одновременно несколько рандомизированных контролируемых исследований в настоящее время рассматривают антикоагулянты в популяциях больных с высоким риском, в частности, в аспекте профилактики инсульта у пациентов с сердечной недостаточностью [Diener H.C. et al., 2015; Hart R.G. et al., 2016]. Назначение антикоагулянтов в постоянном режиме в значительной степени ограничивается пациентами с ФП. Однако ФП, что подтверждают данные исследований, часто не диагностируется [Davis R.C. et

al., 2012]. В этом отношении интересны результаты, представленные J.Y. Chyou и соавторы (2015), которые показали, что у более 80 % пациентов, перенесших инсульт (рассматривались все типы ОНМК), ранее не была диагностирована ФП [Chyou J.Y. et al., 2015]. Затем были высказаны предположения о том, что, возможно, антикоагулянтная терапия должна быть рассмотрена для пациентов без аритмогенного анамнеза, но с наличием у них определенных факторов риска [Guirguis-Blake J.M. et al., 2016; Yao X. et al., 2018].

Наши данные продемонстрировали достаточно высокий процент пациентов с диагностированной впервые формой ФП в остром периоде инсульта. Более того, данная форма является очень негативной в отношении риска развития неблагоприятного клинического события в течение года после перенесенного КЭИ. Считаем возможным говорить о фенотипе пациента с ранее не диагностированной ФП, у которых аритмогенный анамнез совпадает по времени с острым периодом КЭИ.

Данный фенотип отличается следующими клинико-диагностическими характеристиками: худшие показатели ЭД (высокий – фВ, низкие – пламиногена и антитромбина III), высокий уровень креатинина, низкая СКФ, высокие показатели САД, ДАД, а также худший – оксигенации мембран эритроцитов. Среди пациентов с вдФП больше было с наличием ИБС (83,1 %), СД (55,4 %), ХСН (53,9 %) и ХБП (80,0 %), чем среди больных с другими формами ФП. И если эти данные отражают худший клинический профиль пациентов с вдФП, то результаты исследования аутопсийного материала подтверждают негативные морфологические характеристики данной популяции пациентов в отношении повреждения почек и эндокарда ушка левого предсердия.

Известно, что дисфункция эндотелия эндокарда сопровождает целый ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы [Schoner A. et al., 2015]. Есть четкое понимание того, что эндокардиальный эндотелий является естественным биологическим барьером между циркулирующей кровью в желудочке сердца и кардиомиоцитами, определяя баланс их взаимодействия [Verma S. et al., 2002]. Этот баланс показывает необходимость интактного эндокардиального эндотелия. Именно интактный неповрежденный эндотелий, повышая чувствительность

миофиламентов для ионов Ca^{2+} , улучшает сократимость сердечной мышцы [Shen X. et al., 2013]. Эндокардиальный эндотелий участвует в регуляции выработки аутокринных или паракринных сигнальных веществ, таких как: оксид азота (NO), эндотелин-1, простагландинов, ангиотензин II, фактор роста фибробластов (bFGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [Noireaud J. et al., 2014].

Более 20 лет назад в работах L.J. Andries (1998) и соавт. было показано, что клетки эндотелия синтезируют медиаторы, определяющие метаболические потребности миокарда, участвуют в регуляции ритма, прежде всего, за счет активных каталитических реакций эндотелиальной, нейронной и индуцированной синтазы оксида азота [Andries L.J. et al., 1998].

Для нас важно показать те патологические изменения эндотелия эндокарда УЛП, которые были выявлены при исследовании аутопсийного материала. Получены результаты, свидетельствующие о наличии структурных изменений эндотелия эндокарда у пациентов со всеми формами ФП, умершими в остром периоде тромбоэмболического инсульта. Описания подобных работ, в известных источниках, нами не найдено.

Для сравнения нам представляется интересными результаты Т.В. Сухачевой и соавторов (2017), опубликовавших данные исследования миокарда ушка левого и правого предсердий 55 пациентов с ФП, в котором материал забирался интраоперационно во время радиочастотной модификации операции «Лабиринт» [Сухачева Т.В. и соавт., 2017]. Авторы исходили из того, что у пациентов с ФП имеет место повреждение миокарда предсердий с характерными структурными изменениями, включая фиброз и/или изолированный амилоидоз предсердий, что было и ранее показано [Митрофанова Л.Б. и соавт., 2011; Saito T. et al., 2007]. Эти изменения понятны и закономерны при длительном аритмогенном анамнезе. Однако у лиц с диагностированной впервые формой ФП они были значимы и имели ряд характерных особенностей.

По нашим данным, у больных с вДФП при морфологическом исследовании УЛП отмечено следующее: наличие неравномерного (от слабого до выраженного) отека субэндотелиального и мышечно-эластического слоев, неравномерность

хода эластических и коллагеновых волокон, их расслоение с участками диссоциации и фрагментации, очаги фибриноидного набухания, фибриноидного некроза и зоны десквамации эндотелиоцитов.

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. В отдельных срезах тромботические массы с признаками организации и реваскуляризации, по поверхности старых тромбов отмечена адгезия свежих эритроцитов.

Клинические и морфологические особенности, выявленные в ходе нашего исследования у пациентов с вДФП, перенесших КЭИ, позволяют характеризовать эту когорту больных, как лиц с высокими рисками в отношении неблагоприятного клинического исхода, обусловленного формированием протромбогенного статуса.

Полученные нами результаты представляют интерес для обсуждения вопросов, касающихся возможности разработки профилактической стратегий, направленных на снижения смертности при ФП, включая лиц, перенесших КЭИ. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ФП изолированно и придерживаться только антитромботической профилактической стратегии с использованием антикоагулянтов для уменьшения частоты возникновения первичного и повторного КЭИ.

Возможно, что в популяции по мере увеличения средней продолжительности жизни и накопления сердечно-сосудистых и других заболеваний развивается **мультипликативный эффект, связанный с формированием протромбогенного статуса**, являющегося патофизиологической основой для реализации тромбоэмболических событий при ФП.

Мультипликативный эффект протромбогенного статуса возможно рассматривать как результат накопления факторов риска, когда их совокупное влияние будет гораздо выше, чем каждого по отдельности, что провоцирует развитие множества событий первичного и последующего порядков.

Следовательно, необходимо изменить профилактический подход с учетом совокупности всех множественных факторов риска развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. В данной популяции больных отмечены постоянное патологическое изменение, накопление количественных и качественных факторов риска во времени. Особенно сложными для курации в условиях реальной клинической практики были пациенты с ФП, уже имеющие в анамнезе ОНМК.

Остается открытым и нерешенным вопрос о том, в какой степени для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, существует возможность предотвращения развития негативного клинического исхода в условиях максимально накопленных патогенетических взаимосвязанных заболеваний, формирующих протромбогенный статус.

Нам представляется, что ответ на этот вопрос требует еще множества исследований и наблюдений за пациентами с ФП, а также совместных усилий врачей различных специальностей. Однако наши данные, включая и клинко-диагностические проспективные результаты наблюдения, в какой то степени могут стать основой формирования новой стратегии ведения и наблюдения за пациентами с ФП, перенесших КЭИ.

В 2015 году на Европейском конгрессе кардиологов были представлены важные результаты исследования, проведенного пекинскими кардиологами под руководством Yutao Guo, где, так же, как и в нашем исследовании было показано, что при ФП риск ишемического инсульта у пациентов ассоциирован со многими факторами [Guo Y. et al., 2015].

Более того, авторами сделано заключение, что у пациентов старших возрастных групп без ФП или инсульта в анамнезе имеются аналогично высокие риски развития инсульта, так же, как и у лиц с ФП, что требует проведения дополнительных исследований по изучению воздействия множественных факторов риска инсульта, а не только сосредоточение на одном факторе, как ФП.

Внимательное изучение пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в том числе с диагностированной впервые формой ФП, позволило нам также предположить, что в популяции у лиц с накопленными коморбидными заболеваниями при

отсутствии аритмогенного анамнеза имеется высокий риск возникновения тромбоэмболий, обусловленных протромбогенным статусом, а ФП является в таких условиях заключительной провоцирующей причиной развития тромбоэмболического события.

Возможно, наши данные позволят, в том числе, сформировать в определённой степени понимание механизмов мультифакторного генеза тромбоэмболий с формированием протромботического статуса пациента, являющегося высокорисковым состоянием в аспекте развития мозговой катастрофы.

С учетом полученных результатов и проведенного анализа предполагаем, что именно протромбогенный статус есть патофизиологическая основа развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, а также среди популяции пациентов без аритмогенного анамнеза, но имеющих коморбидные, взаимосвязанные между собой такие заболевания, как АГ, ИБС, ХСН, ХБП.

Изученные и полученные данные проведенного исследования позволяют воссоздать модель протромбогенного статуса пациента, имеющего коморбидную патологию, которая в случае инициации ФП (впервые диагностированная форма ФП), возможно, есть основа развития тромбоэмболического события в виде возникновения кардиоэмболического инсульта.

Важно обозначить два взаимосвязанных патофизиологических события: это повреждение сердца и повреждение микрососудистого русла, включая развитие эндотелиальной дисфункции.

Основой для формирования фибрилляции предсердий 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 тромбоземболического события в виде тромбоземболического события – кардиоэмболического инсульта.

Мультипликативная патофизиологическая модель протромбогенного статуса пациента с фибрилляцией предсердий представлена на рисунке 72.



Рисунок 72. Мультипликативная патофизиологическая модель протромбогенного статуса пациента с фибрилляцией предсердий

Мы надеемся, что наше исследование внесет определенный вклад в формирование понимания необходимости дальнейшего углубленного изучения генеза тромбообразования при фибрилляции предсердий, у пациентов, перенесших КЭИ. А также позволит поставить вопросы в отношении лечения больных с коморбидным соматическим статусом без аритмогенного анамнеза, что в дальнейшем будет способствовать формированию персонифицированной стратегии профилактики, и позволит снизить общую смертность в Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий в течение первого года после перенесенного кардиоэмболического инсульта имеет место высокая общая смертность (16,0 %), высокая частота встречаемости таких заболеваний, как: артериальная гипертензия (100,0 %), хроническая болезнь почек (32,1 %), хроническая сердечная недостаточность (56,1 %), ишемическая болезнь сердца (61,4 %), а также, 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.

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 NT-proBNP

галектина-3 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 клинико-диагностических характеристик, как: впервые диагностированная форма фибрилляции предсердий (ОР: 4,34; 95 % ДИ: 1,40-13,41; $p = 0,011$), ограничение жизнедеятельности по шкале Бартел менее 45 баллов (ОР: 0,95; 95 % ДИ: 0,93-0,98; $p < 0,001$), хроническая сердечная недостаточность (для II ФК ОР: 4,61; 95 % ДИ: 2,11-10,04; для III ФК ОР: 7,82; 95 % ДИ: 3,19-19,18), хроническая болезнь почек (ОР: 3,52; 95 % ДИ: 2,20-5,64), а также галектин-3 ≥ 25 нг/мл, антитромбин III ≤ 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 впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий такие параметры, как NIHSS со значением ≥ 7 баллов, NT-proBNP ≥ 300 пг/мл, фактор Виллебранда ≥ 155 %, пламиноген ≤ 87 % и антитромбин III ≤ 70 %, статистически значимо повышают риск смерти после перенесенного кардиоэмболического инсульта в течение года наблюдения. Полученные клинико-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 клинико-диагностическими параметрами, как повышение NT-проBNP 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 ФП, перенесших КЭИ, необходимо учитывать коморбидный статус и степень тяжести соматической патологии, а именно: ИБС, ХБП и ХСН, а также возраст, степень ограничения жизнедеятельности по шкале Бартел, наличие вдФП. 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 ФП, перенесших КЭИ, может быть применен в ежедневной клинической амбулаторной практике, а также в научных исследованиях, потому как 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 ФП и ХБП 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 СКФ.

4. Всем пациентам с фибрилляцией предсердий должно проводиться мониторинг следующих показателей: фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, NT-проBNP, 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 ФП, перенесших КЭИ.

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.

Нам представляется важным дальнейшее обсуждение мультипликативных рисков в аспекте патофизиологических механизмов формирования протромбогенного статуса у больных с ФП, обсуждение профилактических стратегий уменьшения риска развития неблагоприятных клинических исходов и методов диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе лечащим врачом (участковым терапевтом) совместно с профильными специалистами при необходимости. Для пациентов с впервые диагностированной формой ФП в остром периоде КЭИ из-за очень высокого риска развития смерти целесообразно рассматривать вопрос об их направлении на кардиохирургическую коррекцию с решением вопроса об использовании окклюдеров ушка левого предсердия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агибова, Н.Е. Прогнозирование риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [Текст] / Н.Е. Агибова, О.И. Боева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 91.
2. Антикоагулянтная терапия в лечении больного с фибрилляцией предсердий с позиций коморбидности: фокус на выбор [Текст] / О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова, И.В. Голобородова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 5. – С.86–92.
3. Ардашев, А.В. Клиническая аритмология [Текст] / А.В. Ардашев. – Москва: Медпрактика-М, 2009. – 1220 с.
4. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у российского населения [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, А.В. Капустина [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 70–76.
5. Атомно-силовая микроскопия животных клеток: обзор достижений и перспективы развития [Текст] / Ю.М. Ефремов, Д.В. Багров, Е.В. Дубровин, Шайтан К.В. [и др.] // Биофизика. – 2011. – Т. 56, № 2. – С. 288–303.
6. Ашихмин, Я.И. Сократительная функция предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / Я.И. Ашихмин, О.М. Драпкина // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 40–47.
7. Беялов, Ф.И. Психосоматические отношения при фибрилляции предсердий [Текст] / Ф.И. Беялов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 4(98). – С. 11–13.
8. Берк, К. Анализ данных с помощью Microsoft Excel [Текст]: пер. с англ. / К. Берк. – Москва: Изд. дом Вильямс, 2005. – 560 с.
9. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз [Текст] / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5–13.

10. Бокерия, Л.А. Структурное и функциональное ремоделирование предсердий у пациентов после катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий [Текст] / Л.А. Бокерия, А.К. Турдубаев, А.В. Сергеев // *Анналы аритмологии*. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 73–79.
11. Бокерия, Л.А. Электрофизиологические маркеры ранней манифестации фибрилляции предсердий у пациентов с предсердными тахикардиями [Текст] / Л.А. Бокерия, А.Г. Филатов, А.С. Ковалев // *Анналы аритмологии*. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 40–44.
12. Бокерия, Л.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе расстройств мозгового кровообращения при фибрилляции предсердий [Текст] / Л.А. Бокерия, В.Ю. Таскина // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2013. – № 3. – С. 46–56.
13. Бокерия, О.Л. Взгляд изнутри – в центре внимания пациент с аритмией [Текст] / О.Л. Бокерия // *Анналы аритмологии*. – 2014. – Т. 11, № 4. – С.196–199.
14. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человек: Руководство для врачей. М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 208 с.:ил.
15. Боровиков, В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере [Текст] / В.П. Боровиков. – 2-е изд. – Санкт–Петербург: Питер, 2003. – 688 с. – (Для профессионалов).
16. Бунин, Ю.А. Клиническое значение новых оральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются [Текст] / Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 465–470.
17. Бунин, Ю.А. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии [Текст] / Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. – Т. 13, № 6. – С.856–862.

18. Влияние маннитола на развитие острого повреждения почек у больных с инсультом [Текст] / А.М. Гердт, А.М. Шутов, Т.В. Никулина [и др.] // Неотложная кардиология. – 2017. – № 3. – С. 51.
19. Воронина, Л.П. Особенности базального микрокровотока при фибрилляции предсердий [Текст] / Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, М.О. Филиппова // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 1–6.
20. Выбор антикоагулянтной подготовки к кардиоверсии у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий с учетом эхокардиографических предикторов тромбоза ушка левого предсердия [Текст] / И.В. Корнелюк, Ю.А. Персидских, В.А. Рабцевич [и др.] // Медицинские новости. – 2015. – № 1(244). – С. 37–40.
21. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий [Текст] / В.А. Ионин, О.Ф. Листопад, С.Е. Нифонтов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 462–469.
22. Ганеева, О.Н. Окклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий [Текст] / О.Н. Ганеева // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 104–112.
23. Гиляров, М.Ю. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта [Текст] / М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, № 9. – С. 16–19.
24. Григорян, С.В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий [Текст] / С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян, К.Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 71–76.
25. Гронтковская, А.В. Артериальная гипертензия как фактор риска внутрисердечного тромбоза у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии [Текст] / А.В. Гронтковская, Н.Н. Боровков, Н.В. Аминева // Клиническая медицина. – 2016. – № 6. – С. 35–40.
26. Деменко, Т.Н. Особенности когнитивных функций, качества жизни и психологического состояния пациентов с разными формами фибрилляции предсердий [Текст] / Т.Н. Деменко, Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Сердце. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 123–134.

27. Деменко, Т.Н. Психологический статус и качество жизни пациентов с разными формами фибрилляции предсердий [Текст] / Т.Н. Деменко, Г.А. Чумакова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 4. – С. 23–30.
28. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции [Текст] / А.В. Муравьев, В.Л. Комлев, П.В. Михайлов П.В. [и др.] // Ярослав. педагог. вестн. - 2013. - Т. III (Естественные науки), № 2. - С. 93–100.
29. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации [Текст] / А.Ш. Ревшвили, Е.В. Шляхто, В.А. Сулимов [и др.]. – Москва, 2017. – 211 с.
30. Драпкина, О.М. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляции предсердий [Текст] / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 417–419.
31. Драпкина, О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности [Текст] / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – № 12(6). – С.364–372.
32. Драпкина, О.М. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16(6). – С. 82–86.
33. Дроздова, Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста [Текст] / Е.А. Дроздова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 2(10). – С. 179–183.
34. Измерение локальной жесткости мембран эритроцитов с помощью атомно-силовой спектроскопии [Текст] / В.А. Сергунова, О.Е. Гудкова, А.П. Козлов [и др.] // Общ. реаниматол. - 2013. - Т. 9, № 1. - С. 14.
35. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме [Текст] / В.И. Подзолков, Т.В. Королева, А.Е. Брагина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 184–189.

36. Исследование «Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования) [Текст] / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 4–17.
37. Каверин, Д.В. Тромбоз левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий клапанной и неклапанной этиологии: клиничко-эхокардиографическое сопоставление [Текст] / Д.В. Каверин, А.В. Чистяков, Н.Д. Каверин // Медицинский вестник МВД. – 2012. – № 6(61). – С. 18–22.
38. Киякбаев, Г.Г. Клиничко-патогенетические ассоциации при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [Текст] / Г.Г. Киякбаев, В.В. Фомин, Т.Н. Краснова // Клиническая нефрология. – 2015. – № 5-6. – С. 23–27.
39. Клочихина, О.А. Прогнозирование вероятности отдалённого летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра [Текст] / О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская, Е.А. Полунина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17(3). – С. 33–37.
40. Кобалава, Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремцева. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 256 с.
41. Козиолова, Н.А. Выбор антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек [Текст] / Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская, И.И. Колегова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 1. – С. 76–85.
42. Корнелюк, И.В. Эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий [Текст] / И.В. Корнелюк, В.А. Рабцевич, О.М. Корнелюк // Анналы аритмологии. – 2014. – № 11(3). – С. 170–176.

43. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность [Текст]: руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с.
44. Коркушко, О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла [Текст] / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Проблемы старения и долголетия. - 2011.- Т. 20, N 1. - С. 35–52.
45. Кутикова, В.В. Исследование эффективности программ обучения пациентов с фибрилляцией предсердий на основе метода отбора признаков [Текст] / В.В. Кутикова, А.В. Гайдель, А.Г. Храмов // Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2016). – Самара, 2016. – С. 1026–1031.
46. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов [Текст] / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2010. – 54 с.
47. Лебедева, Ю.И. Предикторы хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий [Текст] / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 45–50.
48. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах [Текст] / Г.П. Арутюнов, М.В. Архипов, С.А. Бакалов [и др.] // Атеротромбоз. – 2016. – № 2. – С. 61–64.
49. Миронова, С.В. Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью в зависимости от цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации [Текст] / С.В. Миронова, Е.А. Полянская, М.В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 14–20.

50. Митрофанова, Л.Б. Морфологические изменения миокарда при фибрилляции предсердий [Текст] / Л.Б. Митрофанова, Г.Б. Ковальский // Архив патологии. – 2011. – № 73(6). – С. 10–14.
51. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в Российской популяции: методологические аспекты [Текст] / А.В. Концевая, С.А. Шальнова, Е.И. Суворова [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С.54–62.
52. Мониторинг качества жизни, психологического статуса и приверженности лечению у пациентов при проведении профилактических мероприятий в территориальной поликлинике [Текст] / Е.В. Индукаева, С.А. Макаров, Т.П. Жильева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17(1). – С. 61–68.
53. Морфологические особенности миокарда ушек предсердий у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий [Текст] / Т.В. Сухачева, В.А. Васковский, А.Ш. Ревшвили [и др.] // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, №4. – С. 3–12.
54. Нгуен, Ч.Т. Система удаленного мониторинга сердечного ритма для выявления эпизодов фибрилляции предсердий [Текст] / Ч.Т. Нгуен, З.М. Юлдашев, Е.В. Садыкова // Медицинская техника. – 2017. – № 3(303). – С.28–31.
55. Нефрология. Национальное руководство [Текст]: краткое издание / С.О. Андросова, И.М. Балкаров, М.М. Батюшин [и др.]; Научное общество нефрологов России, Ассоциация медицинских обществ по качеству. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 608 с.
56. Обзор и сравнительный анализ современных обновленных рекомендаций по тактике лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [Текст] / Г.И. Сторожаков, Е.М. Алексеева, А.В. Мелехов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 32–42.

57. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ [Текст] / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 35–40.
58. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование [Текст] / А.И. Олесин, В.А. Литвиненко, А.В. Аль-Барбари [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12(116). – С. 25–30.
59. Парфенов, В.А. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий [Текст] / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 55–60.
60. Правительство РФ. Постановление от 17.07.01 № 540 «О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» [Электронный ресурс] // Гарант.РУ: информационно-правовой портал [сайт]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=87685>. – Загл. с экрана (дата обращения 14.02.15).
61. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.) [Текст] / И.В. Фомин, Ю.В. Бадин, Д.С. Поляков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 5(2). – С. 38–46.
62. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца [Текст] / Е.З. Голухова, О.И. Громова, М.Г. Аракелян [и др.] // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 262–272.
63. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия, выявляемые при чреспещеводной эхокардиографии у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий [Текст] / И.В. Корнелюк, Ю.А. Персидских, В.А. Рабцевич [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 2(33). – С. 17–25.

64. Приверженность терапии как неотъемлемая часть лечения кардиологических заболеваний [Текст] / Д.В. Небиеридзе, Т.В. Камышова, А.С. Сафарян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(6). – С. 128–132.
65. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек [Текст] / А.М. Гердт, А.М. Шутов, М.В. Мензоров [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 6. – С. 62–68.
66. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий) [Текст] / А.Н. Алехин, Е.А. Трифонова, Д.С. Лебедев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 45–54.
67. Ревешвили, А.Ш. Электрофизиологические особенности левопредсердного трепетания после РЧ изоляции легочных вен у пациентов с ФП [Текст] / А.Ш. Ревешвили, Ф.Г. Рзаев, Р.Р. Реквава // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. – Т. 10, № S6. – С. 88.
68. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению [Текст] / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, А.В. Загребельный [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 260–265.
69. Риск тромбоэмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике [Текст] / И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, П.В. Долотовская [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 5(8). – С. 675–680.
70. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий [Текст] / О.П. Апарина, Л.Н. Чихирева, Н.А. Миронова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 1. – С. 71–77.

71. Роль трансформирующего фактора роста бета1 и галектина-3 в формировании фиброза у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом [Текст] / Е.Л. Заславская, А.Н. Морозов, В.А. Ионин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 60–66.
72. Рубаненко, А.О. Гемодинамические и гемостазиологические показатели, ассоциированные с риском развития инсульта по шкале CHA2DS2-VASC у больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2014. – № 1. – С. 235–240.
73. Рубаненко, О.А. Распространенность фибрилляции предсердий среди пациентов терапевтического профиля [Текст] / О.А. Рубаненко // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2014. – № 1. – С. 247–250.
74. Селиванова, Г.Б. Коморбидный пациент в клинике внутренних болезней: сердечно-сосудистые заболевания и тревога [Текст] / Г.Б. Селиванова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(5). – С. 76–80.
75. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: Стратегии кардио-нефропротекции [Текст] / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов, Ж.Д. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. №8. – С.7-37.
76. Сердечно-сосудистое здоровье населения Российской Федерации старшей возрастной группы [Текст] / А.Э. Имаева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С.75–76.
77. Сиротин, Б.З. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2008. – 150 с.
78. Спилбергер, Ч.Д. Цит по: Лучшие психологические тесты [Текст] / Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин. – Петрозаводск, 1992.

79. Сравнительные результаты внутрисердечного электрофизиологического исследования у больных с типичным трепетанием и фибрилляцией предсердий [Текст] / П.С. Новиков, А.В. Певзнер, Н.Б. Шлевков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7(147). – С. 125–131.
80. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях [Текст] / В.В. Мороз, А.М. Голубев, А.В. Афанасьев Кузовлев А.Н. [и др.] // Общ. реаниматол. - 2012. - Т. 8, № 1. - С. 52–60.
81. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия и индекс риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий [Текст] / А.А. Шаваров, А.А. Юсупов, Г.К. Киякбаев [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 11. – С.37–44.
82. Татарский, Б.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек [Текст] / Б.А. Татарский, Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2016. – Т. 15, № 1(87). – С. 40–49.
83. Татарский, Б.А. Подходы к протекторной терапии фибрилляции пердсердий при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (пилотное исследование) [Текст] / Б.А. Татарский, Н.В. Казеннова, Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 116–122.
84. Татарский, Б.А. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии [Текст] / Б.А. Татарский, Р.Е. Баталов, С.В. Попов. – Томск: STT, 2013. – 484 с.
85. Факторы риска кардиоэмболического инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [Текст] / И.М. Бальхаев, Л.Б. Содномова, Н.Н. Страмбовская [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 146, № 7. – С. 21–24.
86. Федорович, А.А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции [Текст] / А.А. Федорович // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 77–84.

87. Филиппова, М.О. Фибрилляция предсердий и ритмические компоненты частотных диапазонов по данным лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / М.О. Филиппова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 56–59.
88. Фомин, В.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий [Текст] / В.В. Фомин, Г.Г. Киякбаев // Клиническая нефрология. – 2010. – № 6. – С. 34–38.
89. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать [Текст] / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.
90. Фонякин, А.В. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий [Текст] / А.В. Фонякин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С. 19–25.
91. Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции [Текст] / С.К. Малютина, М.Ю. Шапкина, А.Н. Рябиков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(1). – С. 43–48.
92. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [Текст] / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3–40.
93. Шальнова, С.А. Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в России. Реалии и перспективы. Значения для практики [Текст] / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина, А.В. Концевая // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 1. – С. 21–24.
94. Шандалин, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций – к реальной клинической практике [Текст] / В.А. Шандалин, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 35–41.

95. Шутов, А.М. Особенность терапии тревожных расстройств у больных в условиях коморбидности [Текст] / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, А.А. Страхов // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1(21). – С. 70–75.
96. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек - глобальная проблема XXI века [Текст] / А.М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 5–10.
97. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий [Текст] / Ю.Ф. Осмоловская, Н.В. Романова, И.В. Жиров [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 93–97.
98. Эффективность профилактики ишемического инсульта у пациентов с имплантированным окклюзирующим устройством ушка левого предсердия. Результаты пятилетнего наблюдения [Текст] / К.В. Давтян, А.А. Калемберг, Г.Ю. Симонян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №7. – С. 16–20.
99. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [Text] / V. Fuster, L.E. Ryden, D.S. Cannom [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57(11). – P. e101–e198.
100. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [Text] / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha // Europace. – 2016. – Vol. 18. – P. 1609–1678.
101. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials [Text] / V.Y. Reddy, S.K. Doshi, S. Kar [et al.]; PREVAIL and PROTECT AF Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 70. – P. 2964–2975.

102. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure [Text] / M.A. Mamas, J.C. Caldwell, S. Chacko [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 676–683.
103. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey [Text] / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138(5). – P.1093.
104. A population screening programme for atrial fibrillation: a report from the Belgian Heart Rhythm Week screening programme [Text] / M. Proietti, G.H. Mairesse, P. Goethals; Belgian Heart Rhythm Week Investigators // *Europace.* – 2016. – Dec., Vol. 18(12). – P. 1779–1786.
105. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study [Text] / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole [et al.] // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113. – P. 359–364.
106. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the loire valley atrial fibrillation project [Text] / A. Banerjee, L. Fauchier, P. Vourc'h [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – P.1370–1382.
107. A prototype worldwide survey of diagnostic and treatment modalities for stroke [Text] / V. Aiyagari, D.K. Pandey, F.D. Testai [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2015. – Feb., Vol. 24(2). – P. 290–296. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.002.
108. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference [Text] / P. Kirchhof [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18. – P. 37–50.

109. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [Text] / V. Fuster, L.E. Ryden, D.S. Cannom [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. e257–e354.
110. Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke [Text] / M. Khatri, J. Himmelfarb, D. Adams [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 23(1). – P. 25–30.
111. Adelaide stroke incidence study: declining stroke rates but many preventable cardioembolic strokes [Text] / J.M. Leyden, T.J. Kleinig, J. Newbury [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1226–1231.
112. Age and the metabolic syndrome as risk factors for ischemic stroke: improving preclinical models of ischemic stroke [Text] / B.P. Lucke-Wold, R.C. Turner, A.N. Lucke-Wold [et al.] // *The Yale J. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 85. – P. 523–539.
113. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a populationbased study [Text] / G.S. Yiin, D.P. Howard, N.L. Paul [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 1236–1244.
114. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [Text] / C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert [et al.] // *J. Am. CollCardiol.* – 2014. – Vol. 64(2014). – P. e1–e76.
115. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study [Text] / T. Andersson, A. Magnuson, I.L. Bryngelsson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1061–1067.

116. Alongitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990–1999 [Text] / V. Heeriga, D.S. Conway, D.A. van der Kuip [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P.1944–1949.
117. Alonso, A. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia [Text] / A. Alonso, A.P. Arenas de Larriva // *Eur. Cardiol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 49–53. doi:10.15420/ecr.2016:13:2.
118. American Heart Association, Inc. Circulation is available at 2015 // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 1805-1815.
119. Andrassy, K.M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] / K.M. Andrassy // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84(3). – P. 622–623. doi: 10.1038/ki.2013.243.
120. Andrews, D.A. Role of red blood cells in thrombosis [Text] / D.A. Andrews, P.S. Low // *Curr Opin Hematol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 76–82.
121. Andries, L.J. Non uniformity of endothelial constitutive nitric oxide synthase distribution cardiac endothelium [Text] / L.J. Andries, D.L. Brutsaert, S.U. Sys // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 195–203.
122. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Text] / J.M. Guirguis-Blake, C.V. Evans, C.A. Senger [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 164. – P. 804–813.
123. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study [Text] / L. Friberg, L. Benson, M. Rosenqvist [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. e3522.
124. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischaemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation [Text] / L. Melgaard [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2015. – Vol. 314. – P. 1030–1038.
125. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010 [Text] / S. Tiwari, H. Schirmer, B.K. Jacobsen [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101. – P. 1302–1308.

126. Association between metabolic syndrome and prognosis in acute ischemic non-embolic stroke [Text] / W. Li, M. Liu, Y.Z. Song [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 27, N 89. – P. 2759–2763.
127. Association between posterior left atrial adipose tissue mass and atrial fibrillation [Text] / A.R. van Rosendael, A.C. Dimitriu-Leen, P.J. van Rosendael [et al.] // *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 10. – P. e004614.
128. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation [Text] / D. Wang, M. Liu, Z. Hao [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21(1). – P. 160–166.
129. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation [Text] / N. Akoum, G. Fernandez, B. Wilson [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 1104–1109.
130. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation [Text] / M. Daccarett, T.J. Badger, N. Akoum [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 831–838.
131. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia [Text] / R.L. Page, W.E. Wilkinson, W.K. Clair [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 224–227.
132. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: a systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes [Text] / Q. Xiong, M. Proietti, K. Senoo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 191. – P. 172–177.
133. ATRIA Study Investigators: Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study [Text] / A.S. Go, M.C. Fang, N. Udaltsova [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119(10). – P. 1363–1369.
134. Atrial fibrillation [Text] / J. Baxter, L. Crabtree, A. Hildreth [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352(9143). – P. 1858.
135. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study [Text] / E.L. Thacker [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81. – P. 119–125.

136. Atrial fibrillation and dementia [Text] / V. Jacobs, M.J. Cutler, J.D. Day [et al.] // Trends Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 25. – P. 44–51. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.002.
137. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model [Text] / H. Kamel, P.M. Okin, M.S. Elkind [et al.] // Stroke. – 2016. – Vol. 47. – P. 895–900.
138. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis [Text] / P. Santangeli [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – P. 1761–1768.
139. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and metaanalysis of cohort studies [Text] / C.A. Emdin, C.X. Wong, A.J. Hsiao [et al.] // BMJ. – 2016. – Vol. 532. – P.7013.
140. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [Text] / L.J. Haywood, C.E. Ford, R.S. Crow [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. –2009. – Vol. 54. – P. 2023e–2031e.
141. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis [Text] / M.E. González Toledo, F.R. Klein, P.M. Riccio [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2013. – Vol. 22. – P. e486–e491. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.015.
142. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis [Text] / D. Ko, F. Rahman, R.B. Schnabel [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 13. – P. 321–332.
143. Atrial fibrillation in women: treatment [Text] / D. Ko, F. Rahman, M.A. Martins [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2017. – Vol. 14. – P. 113–124.
144. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts [Text] / H. Stefansdottir, D.O. Arnar, T. Aspelund [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44(4). – P. 1020–1025.
145. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria [Text] / P. Haemers, H. Hamdi, K. Guedj [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 53–61.

146. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study [Text] / S. Björck, B. Palaszewski, L. Friberg [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 3103–3108.
147. Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline [Text] / D.S. Hui, J.E. Morley, P.C. Mikolajczak [et al.] // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 169. – P. 448 – 456.
148. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century [Text] / J. Ball, M.J. Carrington, J.J. McMurray [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167(2013). – P. 1807–1824.
149. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial [Text] / D. Gladstone, P. Dorian, M. Spring [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(4). – P. 936–941.
150. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation [Text] / S. Prabhu, A.J. McLellan, T.E. Walters [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 58. – P. 152–167.
151. Atrial supply-demand balance in healthy adult pigs: coronary blood flow, oxygen extraction, and lactate production during acute atrial fibrillation [Text] / K.A. van Bragt, H.M. Nasrallah, M. Kuiper [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 101. – P. 9–19.
152. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study [Text] / L. Friberg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 297–306.
153. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patients with atrial fibrillation: how to navigate between Scylla and Charybdis? [Text] / G. Boriani, I. Diemberger, M. Biffi [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 138(5). – P. 1032–1023. doi: 10.1378/chest.10-0808.
154. Blackshear, J.L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [Text] / J.L. Blackshear, J.A. Odell // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – Vol. 61. – P. 755–759.

155. Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack [Text] / Y. Okada, K. Shibazaki, K. Kimura [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 326–331.
156. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke [Text] / K. Shibazaki, K. Kimura, S. Fujii [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 1303–1307.
157. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis [Text] / V. Llombart, A. Antolin-Fontes, A. Bustamante [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46. – P. 1187–1195.
158. Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR personalized medicine special interest group [Text] / E. Faulkner, L. Annemans, L. Garrison L. [et al.] // *Value Health.* – 2012. – Vol. 15. - P.1162-71.
159. Camm, A.J. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation [Text] / A.J. Camm, G. Corbucci, L. Padeletti // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 270–276.
160. Camm, J.A. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices) [Text] / J.A. Camm, D.E. Singer // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(8). – P. 508–516.
161. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014 [Text] / S.B. Coutts, T.H. Wein, M.P. Lindsay [et al.]; Heart, and Stroke Foundation Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee // *Int. J. Stroke.* – 2015. – Vol. 10(3). – P. 282–291. doi: 10.1111/ijss.12439.
162. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of Long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy [Text] / Z. Hijazi, J. Oldgren, U. Andersson [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1605–1616.

163. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications [Text] / M.S. Dzeshka, G.Y. Lip, V. Snezhitskiy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 943–959.
164. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative [Text] / C. Ronco, P. McCullough, S. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010.- Vol.31. –P.703–11.
165. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease [Text] / D.E. Weiner, S. Tabatabai, H. Tighiouart [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 392–401.
166. Casaclang-Verzosa, G. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation [Text] / G. Casaclang-Verzosa, B.J. Gersh, T.S. Tsang // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1–11.
167. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation [Text] / L. Fauchier, O. Villejoubert, N. Clementy [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. 1278–1287.
168. Causes of lethality of ischemic stroke and ways to improve prevention methods [Text] / Y. Uteuliyev, K. Konysbayeva, L. Tekebaeva [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2017. – Nov., Vol. (272). – P. 48–53.
169. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation [Text] / M. Airy, J.D. Schold, S.E. Jolly [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2018. – Vol. 48(1). – P. 36–45.
170. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression [Text] / J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1483–1499.
171. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients [Text] / T. Horio, Y. Iwashima, K. Kamide [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1738–1744.
172. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [Text] / A. Alonso, F.L. Lopez, K. Matsushita [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 2946–2953.

173. Clinical characteristics of atrial fibrillation-related cardioembolic stroke in patients aged 80 years or older [Text] / K. Tanaka, T. Yamada, T. Torii [et al.] // *Geriatr Gerontol. Int.* – 2016. – Jun. 2. doi: 10.1111/ggi.12773.
174. Clinical outcomes of persistent and paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke [Text] / I. Deguchi, T. Fukuoka, T. Hayashi [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Nov.-Dec., Vol. 23(10). – P. 2840–2844. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.010.
175. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction [Text] / H.S. Hwang, M.W. Park, H.E. Yoon [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 40. – P. 345–352.
176. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis [Text] / S. Kalantarian, T.A. Stern, M. Mansour [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 338–346.
177. Comprehensive assessment for autonomic dysfunction in different phases after ischemic stroke [Text] / L. Xiong, H.H. Leung, X.Y. Chen [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2012. – Vol. 8. – P. 645–651.
178. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke [Text] / T. Rizos, J. Güntner, E. Jenetzky [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P.2689–2694. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654954.
179. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcomes of ischaemic stroke: results from a population-based study [Text] / A. Marini, F. De Santis, S. Sacco [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36(6). – P. 1115–1119.
180. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale [Text] / A.M. Sinha, H.C. Diener, C. Morillo [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 160. – P. 36–41.
181. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation [Text] / T. Sanna, H.C. Diener, R.S. Passman [et al.]; CRYSTAL AF Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 2478–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.

182. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis [Text] / K.E. Chan, E.R. Edelman, J.B. Wenger [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 972–979.
183. De Boer, R.A. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure [Text] / R.A. De Boer, L. Yu, D.J. van Veldhuisen // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2010. – Vol. 7(1). – P. 1–8.
184. Deif, B. Screening for atrial fibrillation above age 65 detects an asymptomatic subset at high risk of stroke [Text] / B. Deif, N. Lowres, S.B. Freedman // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 164. – P. 371–372.
185. Demographics, socio-economic characteristics, and risk factor prevalence in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke in low- and middle-income countries: the OPTIC registry [Text] / H. Abboud, J. Labreuche, A. Arauz [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2013. – Vol. 100. – P. 4–13.
186. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study [Text] / J. Hippisley-Cox [et al.] // *Br. Med. J.* – 2013. – Vol. 346. – P. f2573.
187. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS) [Text] / H.C. Diener, J.D. Easton, C.B. Granger [et al.] // *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1309–1312.
188. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Kishore, A. Vail, A. Majid [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 520–526. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.
189. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions [Text] / J. Butler, G.C. Fonarow, M.R. Zile [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2. – P. 97–112.

190. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes [Text] / S.A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1973–1980. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4.
191. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis [Text] / L.A. Sposato, L.E. Cipriano, G. Saposnik [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 377–387. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
192. Dixit, S. Does atrial fibrillation cause dementia? [Text] / S. Dixit, P. Shukla // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2015. – Vol. 25. – P. 52–53.
193. Documentation of impaired coronary blood flow by TIMI frame count method in patients with atrial fibrillation [Text] / C. Luo, X. Wu, Z. Huang [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 167. – P. 1176–1180.
194. Dronedarone prevents microcirculatory abnormalities in the left ventricle during atrial tachypacing in pigs [Text] / A. Bukowska, M. Hammwohner, A. Sixdorf [et al.] // *Br. J. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 166. – P. 964–980.
195. Dynamic adhesion of eryptotic erythrocytes to endothelial cells via CXCL16/SR-PSOX [Text] / O. Borst, M. Abed, I. Alesutan [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. – 2012. – Vol. 302(4). – P. 644–651.
196. Dynamic deformation of red blood cell in dual-trap optical tweezers [Text] / S. Rancourt-Grenier, M.T. Wei, J.J. Bai [et al.] // *Opt. Express*. – 2010. – Vol.18(10). – P. 10462–10472.
197. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multimodality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation [Text] / E. Donal [et al.] // *Eur. Heart joJ. Cardiovasc. Imag*. – 2016. – Vol. 17. – P. 355–383.
198. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure [Text] / U.C. Hoppe, J.M. Casares, H. Eiskjaer [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 18–25.

199. Effectiveness of left atrial appendage exclusion procedures to reduce the risk of stroke: a systematic review of the evidence [Text] / N. Noelck, J. Papak, M. Freeman [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. – 2016. – Vol. 9. – P. 395–405.
200. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomized trials [Text] / S. Sahay, L. Nombela-Franco, J. Rodes-Cabau [et al.] // *Heart*. – 2017. – Vol. 103. – P. 139–147.
201. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial [Text] / L.V. Boersma, H. Ince, S. Kische [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – P. 1302–1308.
202. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study [Text] / N. Bansal, L.R. Zelnick, A. Alonso [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1386–1398.
203. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke [Text] / D.J. Gladstone, M. Spring, P. Dorian [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 2467–2477. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
204. Endocardial endothelial dysfunction progressively disrupts initially anti then pro-thrombotic pathways in heart failure mice [Text] / A. Schoner, C. Tyrrell, M. Wu [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10(11). – P. e0142940.
205. Endocardial endothelium is a key determinant of force-frequency relationship in rat ventricular myocardium [Text] / X. Shen, Z. Tan, X. Zhong [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2013. – Vol. 115(3). – P. 383–393.
206. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study [Text] / P.A. Wolf, T.R. Dawber, H.E. Thomas [et al.] // *Neurology*. – 1978. – Vol. 28. – P. 973–977.
207. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective [Text] / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220.

208. Eryptosis as a marker of Parkinson's disease [Text] / E. Pretorius, A.C. Swanepoel, A.V. Buys [et al.] // *Aging-US*. – 2014. – Vol. 6. – P. 788–818.
209. Eryptosis indices as a novel predictive parameter for biocompatibility of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles on erythrocytes [Text] / Q. Ran, Y. Xiang, Y. Liu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 16209.
210. Eryptosis, a window to systemic disease [Text] / F. Lang, E. Gulbins, H. Lerche [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2008. – Vol. 22. – P. 373–380.
211. Erythrocytes and their role as health indicator: Using structure in a patient-orientated precision medicine approach [Text] / E. Pretorius, O.O. Olumuyiwa-Akeredolu, S. Mbotwe // *Blood Rev.* – 2016. – Vol. 30(4). – P. 263–274.
212. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) [Text] / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 50. – P. e1–e88.
213. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // *Eur. Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–2219.
214. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population [Text] / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – P. 1142–1147.
215. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans [Text] / G.M. Marcus, A. Alonso, C.A. Peralta [et al.]; Candidate-Gene Association Resource (CARE) Study // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 2009–2015.
216. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT Trial [Text] / M. Patten, R. Maas, A. Karim [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 1216–1220.
217. Ezekowitz, M.D. Rationale and design of RE-LY®: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran [Text] / M.D. Ezekowitz, S. Connolly, A. Parekh // *Am. Heart. J.* – 2009. – Vol. 157(5). – P. 805–810.

218. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study [Text] / N. Lowres, L. Neubeck, G. Salkeld [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – Jun., Vol. 111(6). – P. 1167–1176.
219. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms [Text] / C.L. Cove, C.M. Albert, F. Andreotti [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111. – P. 385–391.
220. Folstein, M.F. «"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician» [Text] / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of psychiatric research.* – 1975. – Vol. 12(3). – P. 189–198.
221. Freedman, S.B. Asymptomatic Atrial Fibrillation: The Case for Screening to Prevent Stroke [Text] / S.B. Freedman, N. Lowres // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314. – P. 1911–1912.
222. Gender differences in clinical presentation and oneyear outcomes in atrial fibrillation [Text] / P.L. Schnabel Renate, O. Francisco, L. Marcus [et al.] // *Heart.* – 2017. – Vol. 103. – P. 1024–1030. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310406.
223. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe. A report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [Text] / N. Dagres, R. Nieuwlaat, P.E. Vardas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 572–577.
224. Ghai, A. 46 Audit of new oral anticoagulant monitoring in primary care; are patients being prescribed the correct dose? [Text] / A. Ghai, I. Duffus // *Heart.* – 2017. – Vol. 103(Suppl 5). – P. A37.
225. Gillis, A.M. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: Sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes [Text] / A.M. Gillis // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 593–608.
226. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / V.L. Feigin [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 245–254.

227. Global left atrial failure in heart failure [Text] / Filippou Triposkiadis, Burkert Pieske, Javed Butler [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18. – P.1307–1320. doi:10.1002/ejhf.645.
228. Granger, C.B. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [Text] / C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–992.
229. Greenacre, M. Biplots in correspondence analysis [Text] / M. Greenacre // *Journal of Applied Statistics*. – 1993. – Vol. 20. – P. 251–269.
230. Greenacre, M. The contributions of rare objects in correspondence analysis [Text] / M. Greenacre // *Ecology*. – 2013. – Jan., Vol. 94(1). – P. 241–249.
231. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip [et al.]; European Heart Rhythm Association, and European Association for Cardio-Thoracic Surgery // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
232. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [Text] / C. Bushnell, L.D. McCullough, I.A. Awad [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 1545e–1588e.
233. Harris, K. How can we best detect atrial fibrillation? [Text] / K. Harris, D. Edwards, J. Mant // *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. – 2012. – Vol. 42, Suppl 18. – P. 5–22.
234. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association [Text] / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 131. – P. 329–322.
235. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the american heart association [Text] / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129(2014). – P. e288–e292.
236. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the american heart association [Text] / Writing Group Members, D. Mozaffarian, E.J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 338–360.

237. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 update: a report from the American Heart Association [Text] / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – P. e146–e603.
238. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease [Text] / T. Saito, K. Tamura, D. Uchida [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71(1). – P. 70–78.
239. Horstmann, S. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage [Text] / S. Horstmann, C. Zugck, U. Krumsdorf // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82. – P. 135–138.
240. Hughes, M. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data [Text] / M. Hughes, G.Y. Lip // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 295–304.
241. Identification of covert atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke: current clinical practice in Japan [Text] / K. Toyoda, K. Okumura, Y. Hashimoto [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 25. – P. 1829–1837.
242. Identification of patients with atrial fibrillation in general practice: a study of screening methods [Text] / M. Sudlow, H. Rodgers, R.A. Kenny [et al.] // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317(7154). – P. 327–328.
243. Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke with and without metabolic syndrome [Text] / A. Tuttolomondo, R. Pecoraro, D. Di Raimondo [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2014. – Vol. 6(1). – P. 28. doi: 10.1186/1758-5996-6-28. pmid:24571954.
244. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study [Text] / E.J. Benjamin, P.A. Wolf, R.B. D'Agostino [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 946–952.
245. Impact of Atrial Natriuretic Peptide Value for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients [Text] / H. Shiroto, H. Tomita, J. Hagii [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – Apr., Vol. 26(4). – P. 772–778. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.

246. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients [Text] / S.E. Nelson, G.R. Shroff, S. Li [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1. – P. e002097.
247. Impact of decreased estimated glomerular filtration rate on Japanese acute stroke and its subtype [Text] / J. Chinda, N. Nakagawa, M. Kabara [et al.] // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51. – P. 1661–1666.
248. Impact of metabolic syndrome on the prognosis of ischemic stroke secondary to symptomatic intracranial atherosclerosis in Chinese patients [Text] / D. Mi, L. Zhang, C. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e51421. doi: 10.1371/journal.pone.0051421.
249. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study [Text] / M. Grond, M. Jauss, G. Hamann [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 3357–3364. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884.
250. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients [Text] / T. Wilke, A. Groth, S. Mueller [et al.] // *Europace.* – 2013. – Vol. 15. – P. 486–493.
251. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / A. Alonso, S.K. Agarwal, E.Z. Soliman [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158. – P. 111–117.
252. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W substudy [Text] / S.H. Hohnloser, D. Pajitnev, J. Pogue [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2156–2161.
253. Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry [Text] / K. Takabayashi, Y. Hamatani, Y. Yamashita [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46. – P. 3354–3361.
254. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites [Text] / T.A. Dewland, J.E. Olgin, E. Vittinghoff [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 2470–2477.

255. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease [Text] / N. Bansal, D. Fan, C.Y. Hsu [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol.3. – P.e001303.
256. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) Project [Text] / J.J. Carrero, M. Trevisan, M.M. Sood [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2018. – Sep. 7, Vol. 13(9). – P. 1314–1320.
257. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in chronic renal failure [Text] / M. Bonomini, V. Sirolli, N. Settefrati [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Sep., Vol. 10(9). – P. 1982–1990.
258. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients [Text] / E. Pytel, M. Olszewska-Banaszczyk, M. Koter-Michalak [et al.] // *Biochem. Cell. Biol.* – 2013. – Vol. 91(5). – P. 315–318.
259. Individual and Combined Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation and Incident Stroke: An Analysis of 3 Million At-Risk US Patients [Text] / J.Y. Chyou, T.D. Hunter, S.A. Mollenkopf [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4. – P. e001723.
260. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) [Text] / A.K. Kakkar, I. Mueller, J.P. Bassand [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 163. – P. 13e1–19e1.
261. Jalife, J. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation [Text] / J. Jalife, K. Kaur // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 25. – P. 475–484.
262. Jawad, U. Almanac 2015: atrial fibrillation research in Heart [Text] / U. Jawad, M. Qamar, P. Kirchhof // *Heart.* – 2016. – Vol. 102(8). – P. 573–580.
263. J-RHYTHM Registry Investigators. Secondary Prevention of Stroke with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Subanalysis of the J-RHYTHM Registry [Text] / E. Kodani, H. Atarashi, H. Inoue [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 25(3). – P. 585–599.

264. Kaba, R.A. Sharma R. Managing atrial fibrillation in the global community: The European perspective [Text] / R.A. Kaba, A.J. Camm, T.M. Williams // *Cardiol. Sci. Pract.* – 2013. – Nov. 1, Vol. 2013(2). – P. 173–184. doi: 10.5339/gcsp.2013.24. eCollection 2013.
265. Kalantarian, S. Atrial fibrillation and cognitive decline phenomenon or epiphenomenon? [Text] / S. Kalantarian, J.N. Ruskin // *Cardiol. Clin.* – 2016. – Vol. 34. – P. 279–285. doi:10.1016/j.ccl.2015.12.011.
266. Karthikeyan, G. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation—friend or foe? [Text] / G. Karthikeyan, J.W. Eikelboom // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104. – P. 45–48.
267. Katsiki, N. Stroke, obesity and gender: a review of the literature [Text] / N. Katsiki, G. Ntaios, K. Vemmos // *Maturitas.* – 2011. – Jul., Vol. 69(3). – P. 239–243. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.04.010.
268. Kaul, S. Myocardial capillaries and coronary flow reserve [Text] / S. Kaul, A.R. Jayaweera // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52(17). – P. 1399–1401.
269. Kazuomi Kario, Systemic Hemodynamic Atherothrombotic Syndrome and Resonance Hypothesis of Blood Pressure Variability: Triggering Cardiovascular Events [Text] / Kazuomi Kario // *Korean Circ. J.* – 2016. – Jul., Vol. 46(4). – P.456–467. doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.456.
270. Khaji, A. Update on atrial fibrillation, *Trends Cardiovasc* [Text] / A. Khaji, P.R. Kowey // *Med.* – 2017. – Vol. 27(2017). – P. 14–25.
271. Kimura, K. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke [Text] / K. Kimura, K. Minematsu, T. Yamaguchi // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol.76(5). – P. 679–683.
272. Kirchhof, P. Integrated care of patients with atrial fibrillation: the 2016 ESC atrial fibrillation guidelines [Text] / P. Kirchhof // *Heart (British Cardiac Society).* – 2017. – Vol. 103(10). – P. 729–731.
273. Left atrial size and risk of stroke in patients in sinus rhythm. A systematic review [Text] / T.F. Overvad, P.B. Nielsen, T.B. Larsen [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 116. – P. 206–219.

274. Left atrial volume as an index of left atrial size: a populationbased study [Text] / A.M. Pritchett, S.J. Jacobsen, D.W. Mahoney [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1036–1043.
275. Lip, G.Y. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe [Text] / G.Y. Lip, C.M. Brechin, D.A. Lane // Chest. – 2012. – Vol.142(6). – P. 1489–1498.
276. Long-Term Outcomes of Ischemic Stroke of Undetermined Mechanism: A Population-Based Prospective Cohort [Text] / N. Morovatdar, A.G. Thrift, M.K. Kapral [et al.] // Neuroepidemiology. – 2017. – Vol. 49(3-4). – P. 160–164. doi: 10.1159/000482019.
277. Mahoney, F.I. Functional evaluation: the barthel index [Text] / Mahoney F.I., Barthel D.W. // Md State Med J. - 1965.- Vol.14. P.61-5.
278. Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment [Text] / J.L. Blackshear, S.L. Kopecky, S.C. Litin [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1996. – Vol. 71. – P. 15.
279. Managing atrial fibrillation in the global community: The European perspective [Text] / Riyaz A Kaba, A John Camm, Timothy M Williams, Rajan Sharma // Glob. Cardiol. Sci. Pract. – 2013. – Vol. 2013(2). – P. 173–184. doi: 10.5339/gcsp.2013.24.
280. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP study [Text] / E. Svennberg, J. Engdahl, F. Al-Khalili [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol.131. – P. 2176–2184.
281. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation [Text] / J.A. Wong, K.M. Rexrode, R.K. Sandhu [et al.] // Heart. – 2017. – Oct. 7. doi: 1136/heartjnl-2016-311002.
282. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations [Text] / D. Hughes, W. Cowell, T. Koncz [et al.]; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Economics of Medication Compliance Working Group // Value Health. – 2007. – Nov.-Dec., Vol. 10(6). – P. 498–509.

283. Modelling projections for the uptake of edoxaban in an European population to 2050: effects on stroke, thromboembolism, and health economics perspectives [Text] / A. Blann [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – P. 1507–1513.
284. Modifiable etiological factors and the burden of stroke from the Rotterdam study: a population-based cohort study [Text] / M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman [et al.] // *PLoS Med*. – 2014. – Apr. 29, Vol. 11(4). – P. e1001634. doi: 10.1371/journal.pmed.1001634.
285. Morgenstern, L.B. Stroke Disparities: Large Global Problem That Must Be Addressed [Text] / L.B. Morgenstern, B.M. Kissela // *Stroke*. – 2015. – Dec., Vol. 46(12). – P. 3560–3563. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009533.
286. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. Jabre, V.L. Roger, M.H. Murad [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1587–1593.
287. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study [Text] / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, K.R. Bailey [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2007. – Vol. 49. – P. 986e–992e.
288. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke [Text] / Y. Guo, H. Wang, Y. Tian [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2016. – Vol. 115. – P. 184–192.
289. Myocardial perfusion imaging does not adequately assess the risk of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation [Text] / M.D. Smit, R.A. Tio, R.H. Slart [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – P. 643–648.
290. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia [Text] / M.B. Maas, K.L. Furie, M.H. Lev [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2988–2993.
291. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2–7 million participants [Text] / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – P. 31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.

292. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines [Text] / A.Y. Tan, S. Zhou, M. Ogawa [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 916–925.
293. Noireaud, J. Recent insights in the paracrine modulation of cardiomyocyte contractility by cardiac endothelial cells [Text] / J. Noireaud, R. Andriantsitohaina // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Article ID 923805.
294. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation [Text] / L. Di Lullo, C. Ronco, M. Cozzolino [et al.] // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol. 155. – P. 38–47.
295. N-terminal pro B-type natriuretic peptide in systematic screening for atrial fibrillation [Text] / E. Svennberg, P. Henriksson, J. Engdahl [et al.] // *Heart*. – 2017. – Vol. 103(2017). – P. 1271–1277.
296. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation) [Text] / Z. Hijazi, L. Wallentin, A. Siegbahn [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P.2274–2284.
297. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic study of atherosclerosis: the effects of age, sex and ethnicity [Text] / K.K. Patton, S.R. Heckbert, A. Alonso [et al.] // *Heart* 2013. – Vol. 99. – P. 1832–1836.
298. NT-proBNP in "low risk" patients with atrial fibrillation [Text] / J. Kornej, S. Löbe, E. Efimova [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Jan. 20, Vol. 179. – P. 493–494. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.046.
299. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation - Validation of a multimarker approach [Text] / E. Svennberg, B. Lindahl, L. Berglund [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 223. – P. 74–81.
300. NT-proBNP provides incremental prognostic information in cardiac outpatients with and without echocardiographic findings [Text] / S. Toggweiler, O. Borst, F. Enseleit [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 34. – P. 183–188.

301. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Text] / W. Ageno, A.S. Gallus, A. Wittkowsky [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141(2 Suppl). – P. e44S–e88S.
302. Outcome and risk factors presented in old patients above 80 years of age versus younger patients after ischemic stroke [Text] / L. Bentsen, L. Christensen, A. Christensen [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23. – P. 1944–1948.
303. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) [Text] / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.
304. Outcome, Recurrence and Mortality after Non-Valvular Atrial Fibrillation Stroke: Long-Term Follow-Up Study [Text] / A. Arauz, F. Ruiz-Navarro, M.A. Barboza [et al.] // *J. Vasc. Interv. Neurol.* – 2017. – Dec., Vol. 9(6). – P. 5–11.
305. Ovbigele B: Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis [Text] / M. Lee, J.L. Saver, K.H. Chang [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – P.42–49.
306. Oxidative stress and suicidal erythrocyte death [Text] / F. Lang, M. Abed, E. Lang [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2013. – Vol. 21. – P. 138–153.
307. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association [Text] / W. Amara, T. Larsen, E. Sciaraffia [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – P. 151–155.
308. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial [Text] / D.R. Holmes, V.Y. Reddy, Z.G. Turi [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 534–542.

309. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial [Text] / V.Y. Reddy, S.K. Doshi, H. Sievert [et al.] // *Circulation*. – 2013. Vol. 127. – P. 720–729.
310. Persistent but not paroxysmal atrial fibrillation is independently associated with lower cognitive function [Text] / L.Y. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 1379–1380.
311. Physical and Chemical Processes and the Morphofunctional Characteristics of Human Erythrocytes in Hyperglycaemia [Text] / V.V. Revin, N.A. Klenova, N.V. Gromova [et al.] // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 606.
312. Plasma B-type natriuretic peptide as a predictor of cardiovascular events in subjects with atrial fibrillation: a community-based study [Text] / M. Nakamura, Y. Koeda, F. Tanaka [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. 181–243.
313. Poor reporting of multivariable prediction model studies: towards a targeted implementation strategy of the TRIPOD statement [Text] / P. Heus, JAAG Damen, R. Pajouheshnia [et al.] // *BMC Med.* – 2018. – Jul. 19, Vol. 16(1). – P.120.
314. Population- attributable risks for ischemic stroke in a community in South Brazil: a case-control study [Text] / A.B. Mallmann, S.C. Fuchs, M. Gus [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – e35680. doi: 10.1371/journal.pone.0035680.
315. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated [Text] / D.J. Gladstone, E. Bui, J. Fang [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 235–240.
316. Potpara, T.S. Sex-related differences in atrial fibrillation: can we discern true disparities from biases? [Text] / T.S. Potpara, C. Blomstrom-Lundqvist // *Heart*. – 2017. – Feb. 22. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310406/.
317. Pre-admission CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHADS2 Scores on Severity and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation [Text] / K. Tanaka, T. Yamada, T. Torii [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Jul., Vol. 24(7). – P. 1629–1635. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.036.

318. Predictive Factors for Excellent or Extremely Poor Functional Outcome in Initial Atrial Fibrillation-Related Cardioembolic Stroke [Text] / K. Tanaka, T. Yamada, T. Torii [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2016. – Vol. 76(3-4). – P. 105–111.
319. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function [Text] / A. Mayr, J. Mair, M. Schocke [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 147. – P. 118–123.
320. Predictors of Cardioembolic Stroke in Japanese Patients with Atrial Fibrillation in the Fushimi AF Registry [Text] / K. Yasuda, S. Fukuda, M. Nakamura [et al.] // *Cerebrovasc. Dis. Extra.* – 2018. – May 22, Vol. 8(2). – P. 50–59. doi: 10.1159/000488206.
321. Pretorius, E. A Comprehensive Review on Eryptosis [Text] / E. Pretorius, J.N. du Plooy, J. Bester // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 39(5). – P. 1977–2000.
322. Prevalence and antithrombotic management of atrial fibrillation in hospitalised patients [Text] / D. Berti, E. Moors, P. Moons [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101. – P. 884–893. doi:10.1136/heartjnl-2014-307059.
323. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the CardiovascularHealth Study) [Text] / C.D. Furberg, B.M. Psaty, T.A. Manolio [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 236–241.
324. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study [Text] / R.C. Davis, F.D. Hobbs, J.E. Kenkre [et al.] // *Europace.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1553–1559.
325. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature [Text] / M.N. Di Minno [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 115. – P. 663–677.
326. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study [Text] / J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman [et al.] // *Euro. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(8). – P. 949–953.
327. Prevalence, incidence and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480,687 adults [Text] / W. Wang, B. Jiang, H. Sun [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135(8). – P. 759–771.

328. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates [Text] / W.B. Kannel, P.A. Wolf, E.J. Benjamin [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82(8A). – P. 2N–9N.
329. Procoagulant and prothrombotic activation of human erythrocytes by phosphatidic acid [Text] / J.Y. Noh, K.M. Lim, O.N. Bae [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. H347–H355.
330. Prognostic Role of Molecular Forms of B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure [Text] / T. Suzuki, M.Z. Israr, L.M. Heaney [et al.] // *Clin. Chem.* – 2017. – Vol. 63(4). – P. 880–886.
331. Progression of device-detected subclinical atrial fibrillation and the risk of heart failure [Text] / J.A. Wong, D. Conen, I.C. Van Gelder [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – P. 2603–2611.
332. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial [Text] / D.R.Jr. Holmes, S. Kar, M.J. Price [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1–12.
333. Pugh, D. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review [Text] / D. Pugh, J. Pugh, G.E. Mead // *Age Ageing.* – 2011. – Vol. 40. – P. 675–683.
334. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review [Text] / G. Thrall, D. Lane, D. Carroll [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 448.e1–448.e19.
335. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology [Text] / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18(12). – P. 1440–1463.
336. Recurrence risk after noncardioembolic mild ischemic stroke in a Japanese population [Text] / Y. Kono, S. Yamada, K. Kamisaka [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – Vol. 31. – P. 365–372. doi: 10.1159/000323233.

337. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [Text] / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 263–272.
338. Relation between soluble ST2, growth differentiation factor-15, and high-sensitivity troponin I and incident atrial fibrillation [Text] / M. Rienstra, X. Yin, M.G. Larson [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167, N 2. – P. 109–115.
339. Relationship between three-year survival and functional outcome at discharge from acute-care hospitals in each subtype of first-ever ischemic stroke patients [Text] / Y. Suto, H. Kowa, H. Nakayasu [et al.] // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50. – P. 1377–1383.
340. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC) [Text] / D. Rusinaru, C. Tribouilloy, C. Berry; MAGGIC Investigators // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14(10). – P. 1139–1146.
341. Relative and absolute risks of all-cause and cause-specific deaths attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly community dwellers [Text] / M. Ohsawa, T. Okamura, K. Ogasawara [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 692–698.
342. Renal function and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: An observational cohort study [Text] / A.N. Bonde, G.Y. Lip, A.L. Kamper [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – P. 2707–2713.
343. Risk assessment for incident heart failure in individuals with atrial fibrillation [Text] / R.B. Schnabel, M. Rienstra, L.M. Sullivan [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P. 843–849.
344. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation [Text] / J.P. Bassand, G. Accetta, W.Al. Mahmeed [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Jan., Vol. 25, N 13(1). – P. e0191592.

345. Risk Factors for Poststroke Cognitive Decline: The REGARDS Study (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) [Text] / D.A. Levine, V.G. Wadley, K.M. Langa [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Apr., Vol. 49(4). – P. 987–994. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018529.
346. Risk of cardiovascular events and incident atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation: Implications for expanding the indications for anticoagulation [Text] / X. Yao, B.J. Gersh, L.R. Sangaralingham [et al.] // *Am. Heart J.* – 2018. – May, Vol. 199. – P. 137–143.
347. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation [Text] / D. Conen, C.U. Chae, R.J. Glynn [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 2080e–2087e.
348. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation [Text] / A. Ruigomez, S. Johansson, M.A. Wallander [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2002. – Vol. 2. – P. 5.
349. Risk of stroke and heart failure attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people: Results from a five-year prospective cohort study of Japanese community dwellers [Text] / M. Ohsawa, T. Okamura, K. Tanno [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2017. – Aug., Vol. 27(8). – P. 360–367. doi: 10.1016/j.je.2016.08.012.
350. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials [Text] / A.H. Abdul-Rahim, A.C. Perez, R.L. MacIsaac [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 742–750.
351. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial [Text] / R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl [et al.] // *European Stroke Journal*. – 2016. – Vol. 1. – P. 146–154.
352. ROCKET AF Investigators. Collaborators (1236). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation [Text] / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891.

353. Role of atrial fibrillation burden in assessing thromboembolic risk [Text] / P. Zimetbaum, J.W. Waks, E.R. Ellis [et al.] // *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 1223–1229.
354. Roy-O'Reilly, M. Sex differences in stroke: the contribution of coagulation [Text] / M. Roy-O'Reilly, L.D. McCullough // *Exp. Neurol.* – 2014. – Sep., Vol. 259. – P. 16–27. doi:10.1016/j.expneurol.2014.02.011.
355. Sandhu, R.K. Screening for undiagnosed atrial fibrillation. / R.K. Sandhu, J.S. Healey // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2018. - Vol. 16(8). –P.591-598.
356. Schulz, K.F. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [Text] / K.F. Schulz, D.G. Altman, D. Moher; CONSORT Group // *BMJ.* – 2010. – Mar. 23, Vol. 340. – P. 332.
357. Screening for atrial fibrillation in primary care [Text] / N.M. Wheeldon, D.I. Tayler, E. Anagnostou [et al.] // *Heart.* – 1998. – Vol. 79(1). – P. 50–55.
358. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review [Text] / N. Lowres, L. Neubeck, J. Redfern [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 110. – P. 213–222.
359. Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke - 5-Year Single-Center Observational Study [Text] / K. Toyoda, M. Koga, H. Yamagami [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Apr. 25, Vol. 82(5). – P. 1443–1450. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1310.
360. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors [Text] / C. Bogiatzi, D.G. Hackam, A.I. McLeod [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Nov., Vol. 45(11). – P. 3208–3213. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006536.
361. Seet, R.C. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause [Text] / R.C. Seet, P.A. Friedman, A.A. Rabinstein // *Circulation.* – 2011. – Vol. 26. – P. 477–486.
362. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin [Text] / B.F. Gage, C. van Walraven, L. Pearce [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(16). – P. 2287–2292.

363. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes [Text] / M.J. Reeves, C.D. Bushnell, G. Howard [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 915–926.
364. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration [Text] / J.F. Cohen, D.A. Korevaar, D.G. Altman [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – Nov. 14, Vol. 6(11). – P. e012799.
365. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease [Text] / J.B. Olesen, G.Y. Lip, A.L. Kamper [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 625–635.
366. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation [Text] / R. Pisters [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76. – P. 2289–2304.
367. Stroke associated with atrial fibrillation—incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study [Text] / N. Hannon, O. Sheehan, L. Kelly [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 29. – P. 43–49.
368. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making [Text] / G. Lip, B. Freedman, R. De Caterina [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2017. – Jun., Vol. 117(7). – P. 1230–1239.
369. Strokes in paroxysmal atrial fibrillation have more favorable outcome than in permanent atrial fibrillation [Text] / J. Staszewski, B. Brodacki, K. Tomczykiewicz [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2009. – May, Vol. 119(5). – P.325–331. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01100.x.
370. Struijker-Boudier, H.A.J. Mikrokrążenie i hemodynamika nadciśnienia tętniczego [Text] / H.A.J. Struijker-Boudier, E. Agabiti-Rosei // *Chor. Serca i Naczyń.* – 2009. – Vol. 6(1). – P. 1–3.
371. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke [Text] / J.S. Healey, S.J. Connolly, M.R. Gold [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – 366. – P. 120–129.
372. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins [Text] / A.C. Pinho-Gomes, S. Reilly, R.P. Brandes [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1268–1285.

373. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham [Text] / J. Wang, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // Heart Study Circulation. – 2003. – Vol. 107(2003). – P. 2920–2925.
374. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care [Text] / D.A. Lane, F. Skjøth, G.Y.H. Lip [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Apr. 28, Vol. 6(5). – P. e005155.
375. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation [Text] / Z. Hijazi, J. Lindbäck, J.H. Alexander [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1582–1590.
376. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling [Text] / M.U. Yalcin, K.M. Gurses, D. Kocyigit [et al.] // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2015. – Vol. 26(6). – P. 635–640.
377. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke [Text] / F. Pistoia, S. Sacco, C. Tiseo [et al.] // Cardiol. Clin. – 2016. – May, Vol. 34(2). – P. 255–268. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.002.
378. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective [Text] / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
379. The impact of atrial fibrillation and its treatment on dementia [Text] / A. Kanmanthareddy [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. – 2014. – Vol. 16. – P. 519. doi:10.1007/s11886-014-519-y.
380. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis [Text] / A.N. Ganesan, D.P. Chew, T. Hartshorne [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1591–1602.
381. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first [Text] / M.D. Smit, M.L. Moes, A.H. Maass [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 1030–1040.
382. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [Text] / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53(4). – P. 695–699.

383. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis [Text] / Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1750–1757.
384. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study [Text] / J.B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M.L. Hansen [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1172–1179.
385. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study [Text] / C. Martinez, A. Katholing, C. Wallenhorst [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2016. – Jan., Vol. 115(1). – P. 31–39. doi: 10.1160/TH15-04-0350.
386. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction [Text] / U.M. Mogenson, P.S. Jhund, W.T. Abraham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 2490–2500.
387. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: A substudy from the PROFESS trial [Text] / D. Toni, E. Di Angelantonio, M.T. Di Mascio [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2014. – Oct., Vol. 9(7). – P. 873–878. doi: 10.1111/ijvs.12150.
388. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications [Text] / K.C. Siontis, B.J. Gersh, J.M. Killian [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13. – P.1418–1424.
389. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review [Text] / I.M. Ogilvie, N. Newton, S.A. Welner [et al.] // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123. – P. 638–645.
390. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study [Text] / V.L. Feigin, R.V. Krishnamurthi, P. Parmar [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2015. – Vol. 45. – P. 161–176.
391. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke [Text] / B.F. Gage, A.D. Waterman, W. Shannon [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285(22). – P. 2864–2870.

392. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study [Text] / J.B. Olesen, G.Y. Lip, M.L. Hansen [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. 142.
393. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent [Text] / V.V. Olavarria, I. Delgado, A. Hoppe [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – P. 62–68.
394. Variability of the Left Atrial Appendage in Human Hearts [Text] / R. Kamiński, A. Kosiński, M. Brala [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10(11). – P. e0141901. doi:10.1371/journal.pone.0141901.
395. Verma, S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist [Text] / S. Verma, T.J. Anderson // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 546–549.
396. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [Text] / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.
397. Working, G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review [Text] / G. Working // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 546–554.
398. World Health Organization. Facts about aging [Cited 4 Nov. 2015] [Electronic resource] Available from URL: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>.
399. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study [Text] / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 837–847.