

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**НИКОЛИН**  
**Денис Юрьевич**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНЬЮ И  
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ  
ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ.  
ПОДХОДЫ К СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА**

14.01.05 — Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —  
д-р мед. наук, проф.  
**АРХИПОВ Михаил Викторович**

Екатеринбург—2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Фибрилляция предсердий как фактор риска тромбоэмболических осложнений.....	14
1.1.1. Эпидемиология фибрилляции предсердий.....	14
1.1.2. Медицинское и социальное бремя последствий тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий.....	15
1.1.3. Подходы к стратификации риска тромбоэмболических событий среди пациентов с фибрилляцией предсердий. Преимущества и недостатки существующих методов.....	16
1.2. Проблемы стратификации риска и определения показаний для антикоагулянтной терапии у пациентов с одним баллом по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc.....	23
1.2.1. Пациенты с одним фактором риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc в эпидемиологических исследованиях и регистрах. Данные о риске тромбоэмболических и геморрагических осложнений.....	26
1.2.2. Отдельные факторы риска шкалы CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc. Их прогностическое значение.....	28
1.3. Современные представления об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с одним фактором риска по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc.....	29
1.4. Возможности повышения прогностической ценности шкалы. CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc с использованием дополнительных критериев...	30
1.5. Форма фибрилляции предсердий и тромбоэмболический риск.....	35

1.6. Современные представления о предсердной кардиомиопатии и ее роли в развитии тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий.....	37
1.6.1. Определение понятия. Эпидемиология, факторы риска, патогенез. Связь с повышением риска тромбоэмболических осложнений.....	37
1.6.2. Современные методы диагностики предсердной кардиомиопатии.....	39
1.6.3. N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа как маркер предсердной дисфункции. Его связь с выполнением с кардиоверсии.....	42
1.6.4. Показатели гемостаза и их прогностическое значение в определении риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений при ФП.....	44
1.6.5. Взаимосвязь различных методик диагностики предсердной кардиомиопатии. Их клиническая и прогностическая значимость	46
1.7. Заключение.....	47
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Дизайн исследования.....	48
2.1.1. Организация первого этапа исследования.....	48
2.1.2. Организация второго этапа исследования.....	50
2.1.3 Организация третьего этапа исследования.....	51
2.2. Методы исследования.....	52
2.2.1. Анализ данных анамнеза.....	52
2.2.2. Лабораторные исследования.....	56
2.2.3. Инструментальные исследования.....	56
2.2.3.1. Электрокардиограмма.....	56
2.2.3.2. Эхокардиографическое исследование.....	57
2.2.3.3. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.....	60

2.2.4. Специальные методы исследования.....	61
2.2.4.1. Лабораторные методы.....	61
2.2.4.2. Специальные методы анализа ЭКГ.....	64
2.2.4.3. Специальные методы оценки структуры и функции левого предсердия при ЭхоКГ.....	66
2.3 Статистическая обработка полученных данных.....	70
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	71
3.1. Результаты I этапа исследования.....	71
3.2. Результаты исследования «случай-контроль» в подгруппе пациентов с артериальной гипертонией.....	78
3.3. Сравнительный анализ структурно-функциональных характеристик левого предсердия и показателей гемостаза в зависимости от состояния стенки сонных артерий.....	81
3.4. Оценка динамики показателей гемостаза на фоне терапии Дабигатрана этексилатом.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире и самым распространённым нарушением ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В Европе ФП страдают более 6 миллионов человек, и на фоне старения населения её распространённость в ближайшие 50 лет как минимум удвоится. Распространённость встречаемости фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом от менее 0,5% в 40-50 лет до 5–15% — у лиц старше 80 лет с удвоением распространённости фибрилляции предсердий в каждой последующей возрастной декаде [33].

Во Франции число людей с фибрилляцией предсердий по различным оценкам колеблется от 600000 до 1 млн человек со средним возрастом постановки диагноза 75 лет. В Германии распространённость ФП составляет по крайней мере 1% населения, в Италии — 1,4% популяции соответственно. Согласно данным эхокардиографического скринингового исследования Англии (The Echocardiographic Heart of England Screeninf study), проведённом в 2012 году, распространённость фибрилляции предсердий в Великобритании в среднем в популяции составила 2%, колеблясь от 0,2% в возрастной группе 45-54 лет до 8% среди людей старше 75 лет.

По данным Российского эпидемиологического ретроспективного исследования, выполненного на базе ФГБУ «Поликлиника № 1», распространённость ФП составила 2,44% в 2002 г. и 3,78% в 2009 г., при этом ФП достоверно чаще встречалась среди мужчин, чем среди женщин. Согласно данным других исследований, распространённость ФП в РФ прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая максимального уровня в группе лиц 85 лет и старше. Пароксизмальная и персистирующая формы ФП встречаются чаще, чем постоянная форма аритмии, для которой в большей степени характерны развитие

тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и наличие поражения клапанов сердца. Исходя из вышесказанного, очевидно, что значение проблемы ФП и связанных с ней осложнений продолжает нарастать в связи с увеличением распространенности аритмии в популяции. ФП ассоциирована с высоким риском заболеваемости и смертности, который в значительной степени обусловлен риском развития ишемического инсульта у данной группы пациентов. [53].

Увеличение распространенности аритмии и, как следствие, вызванные ею осложнения, приводят к значительному росту финансовых расходов системы здравоохранения, направленных на лечение и реабилитацию данной группы пациентов.

ФП является независимым фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ) и кардиоэмболических осложнений, обуславливая при этом развитие 20-25% всех инсультов и являясь основной причиной кардиоэмболического инсульта. Каждый пятый инсульт ассоциирован с ФП и характеризуется большей тяжестью симптомов и худшим прогнозом по сравнению с атеротромботическим инсультом. Независимое увеличение риска развития ИИ с поправкой на возраст и другие факторы риска продемонстрировало увеличение риска инсульта от 2 до 7 раз у пациентов с ФП по отношению к лицам, не имеющим данного заболевания [82].

Риск смерти пациента с ИИ, ассоциированным с ФП, выше в 2 раза, а затраты на лечение — в 1,5 раза, чем у пациента, перенёвшего атеротромботический инсульт. Кроме того, пациенты, у которых зарегистрирована ФП, часто также имеют другие факторы кардиоваскулярного риска, структурные изменения сердца и сопутствующие заболевания, которые приводят к повышению смертности.

Руководство Европейского общества кардиологов по лечению ФП (2010 г. с дополнениями 2012 г.) [36] рекомендует использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc как более чувствительный инструмент для стратификации риска кардиоэмболических осложнений и ИИ у пациентов с неклапанной формой ФП. Согласно данной шкале, все факторы риска разделены на две категории, — так называемые большие и малые факторы риска. К большим факторам риска относили наличие указаний в

анамнезе на перенесенный инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию вне ЦНС и возраст 75 лет и старше. Указанные факторы в соответствии с балльной системой шкалы оценены в 2 балла. К группе малых факторов риска относятся сердечная недостаточность, особенно тяжёлая дисфункция левого желудочка, характеризующаяся снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее, артериальная гипертензия, указания на наличие сахарного диабета, женский пол, возраст в диапазоне 65-74 лет, наличие сосудистого заболевания (перенесённый в прошлом инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, доказанное заболевание периферических артерий). Значимость каждого из «небольших» факторов риска оценивается в 1 балл. Следует отметить, что риск развития кардиоэмболических осложнений, в том числе ИИ, закономерно прогрессивно возрастает с увеличением количества баллов.

Действующие руководства по лечению ФП содержат четкие рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений. При отсутствии дополнительных факторов риска тромбоемболий, помимо половой принадлежности, назначение антикоагулянтной терапии не показано, а при наличии 2-х и более не связанных с полом баллов, при оценке риска тромбоемболий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, назначение антикоагулянтной терапии показано. Для пациентов, имеющих только один фактор риска (мужчины — 1 балл, женщины — 2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), руководства дают возможность выбора с решением вопроса о назначении антикоагулянтной терапии в зависимости от индивидуальной оценки баланса потенциального снижения риска инсульта и геморрагического риска, а также предпочтений пациента. При этом отмечается существенная вариабельность имеющихся данных о риске инсульта и системных эмболий в этой популяции [53; 82]. Кроме того, современные рекомендации вступают в некоторое противоречие друг с другом: согласно Европейским рекомендациям, у пациентов с одним баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc предпочтение отдается ППОАК, при этом в качестве альтернативы может выступать Варфарин; Американские рекомендации предусматривают возможность

применения у пациентов данной группы АСК либо оральных антикоагулянтов, либо возможность отказа от назначения антитромботической терапии.

Стоит отметить, что группа пациентов с одним не связанным с полом баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc неоднородна как по самим факторам, обуславливающим повышение риска, так и по дополнительным характеристикам, которые могут влиять на вероятность тромбообразования в полости левого предсердия и развития тромбоэмболических осложнений, но не входят в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

При этом в последние годы стали появляться сведения об определенной пользе применения ППОАК с целью профилактики кардиоэмболических осложнений ФП у пациентов с низким риском CHDAS-VASc— 1 балл без учета половой принадлежности. В работах сразу нескольких коллективов авторов [57; 58; 71; 73; 81] была продемонстрирована польза в отношении снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с одним дополнительным фактором риска.

### **Цель исследования**

Разработать дифференцированный подход к стратификации риска инсульта и решить вопрос о назначении терапии пероральными антикоагулянтами для его профилактики у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc учетом их индивидуальных клинико-функциональных особенностей.

### **Задачи исследования**

1. Оценить значение изменений, характеризующих поражение сердечно-сосудистой системы, по данным эхокардиографического исследования и ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий как дополнительных предикторов риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не



связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

2. Выявить ассоциацию изменений, характеризующих поражение сердечно-сосудистой системы, по данным эхокардиографического исследования и ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий со структурными и функциональными признаками предсердной кардиомиопатии у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, обусловленным артериальной гипертонией.

3. Выявить ассоциацию изменений, характеризующих поражение сердечно-сосудистой системы, по данным эхокардиографического исследования и ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий с признаками повышения тромбогенного потенциала крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, обусловленным артериальной гипертонией.

4. Оценить динамику показателей гемостаза и активного тромбообразования на фоне терапии пероральным антикоагулянтом — Дабигатрана этексилатом у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией исследуемой категории риска в зависимости от наличия признаков поражения сердечно-сосудистой системы, продемонстрировавших независимое дополнительное влияние на риск развития ишемического инсульта.

### **Научная новизна**

Впервые показано дополнительное прогностическое значение увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий по данным ультразвукового сканирования и эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка для оценки риска развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью

фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Выявлена связь между состоянием стенки сонных артерий и электрокардиографическими изменениями, характеризующими наличие предсердной кардиомиопатии.

Показаны различия в состоянии гемостаза у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, обусловленным артериальной гипертонией, в зависимости от степени выраженности структурных изменений сердечно-сосудистой системы. Выявлено повышение тромбогенного потенциала крови при наличии утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий по данным ультразвукового сканирования и электрокардиографических критериев предсердной кардиомиопатии.

Показана недостаточная информативность эхокардиографических показателей, характеризующих функцию левого предсердия, для оценки наличия и степени выраженности предсердной кардиомиопатии и ассоциированных с ней нарушений гемостаза у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, обусловленным артериальной гипертонией.

Продемонстрирована возможность эффективной коррекции нарушений гемостаза, отмеченных на фоне структурных изменений стенки сонных артерий и признаков предсердной кардиомиопатии у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией, обуславливающей наличие единственного дополнительного к половой принадлежности фактора риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, с применением перорального антикоагулянта — Дабигатрана этексилата.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Данные, полученные при ультразвуковом сканировании сонных артерий и при эхокардиографическом исследовании, могут быть использованы для оценки

соотношения пользы и риска и уточнения показаний к назначению терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Целесообразно проведение подробного анализа электрокардиограммы для поиска признаков предсердной кардиомиопатии у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией указанной группы риска.

Применение перорального антикоагулянта — Дабигатрана этексилата — позволяет обеспечить эффективную и безопасную коррекцию нарушений гемостаза с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, обусловленным наличием артериальной гипертонии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий по данным ультразвукового сканирования и эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка ассоциируются с увеличением риска развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, в том числе обусловленным артериальной гипертонией. Увеличение толщины комплекса интима-медиа более 0,9 мм имеет независимое значение для риска инсульта в этой группе пациентов, по данным многофакторного анализа.

2. Структурные изменения, характерные для предсердной кардиомиопатии, и связанное с ними повышение тромбогенного потенциала крови могут рассматриваться в качестве механизмов реализации повышенного риска развития ишемического инсульта при наличии утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной

гипертонией, обуславливающей наличие единственного не связанного с половой принадлежностью фактора риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc.

3. Терапия пероральным антикоагулянтом — Дабигатрана этексилатом — у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией из данной группы риска оказывает дифференцированный эффект на процессы тромбообразования, в зависимости от их исходной активности, и позволяет существенно снизить эту активность при наличии повышенного риска развития ишемического инсульта, ассоциированного с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий.

4. Стратификация риска развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и одним не связанным с половой принадлежностью фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc с учетом состояния стенки сонных артерий может способствовать повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при профилактике тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий.

### **Апробация работы**

Материалы исследования доложены и подвергнуты обсуждению на различных конференциях, конгрессах, съездах, заседаниях, совещаниях, в том числе на Российской научно-практической конференции, посвященной году борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями «Профилактика полипатий в кардиологии» (г. Челябинск, 2015 г.); Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца Cardioslim-2016 (г. Санкт-Петербург, 2016 г.); I Всероссийском форуме АнтиКоагулянтной терапии (ФАКТ-2016) (г. Москва, 2016 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов-2016 (г. Екатеринбург, 2016 г.); III Конференции Европейской ассоциации по изучению инсульта (г. Прага, 2017 г.).

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практическую деятельность врачей-кардиологов городского аритмологического центра г. Екатеринбурга, функционирующего на базе кардиологического отделения ООО МО «Новая больница» — ГКБ № 33; применяются при обучении студентов УГМУ и врачей, проходящих курсы переподготовки и повышения квалификации на базе кафедры поликлинической терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Все результаты внедрения подтверждены соответствующими актами.

Стратификация риска ишемического инсульта у пациентов с ФП и АГ может быть использована врачами-кардиологами, неврологами, специалистами первичного звена для выявления дополнительных, за рамками стандартных шкал, показаний к терапии ППОАК у пациентов промежуточного риска.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано три печатные работы из них две — в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 21 таблицей, 8 рисунками, 13 формулами. Список литературы включает 82 источника, из которых 6 — отечественных авторов и 76 — зарубежных.

## Глава 1.

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Фибрилляция предсердий как фактор риска тромбоэмболических осложнений

#### 1.1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий является самым распространённым нарушением ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В Европе ФП страдают более 6 миллионов человек, и на фоне старения населения её распространённость в ближайшие 50 лет как минимум удвоится. Распространённость встречаемости фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом от менее 0,5% в 40-50 лет до 5—15% — у лиц старше 80 лет с удвоением распространённости фибрилляции предсердий в каждой последующей возрастной декаде [33].

Во Франции число людей с фибрилляцией предсердий по различным оценкам колеблется от 600000 до 1 млн человек со средним возрастом постановки диагноза — 75 лет. В Германии распространённость ФП составляет по крайней мере 1% населения, в Италии — 1,4% популяции. Согласно данным Эхокардиографического скринингового исследования, выполненного в Великобритании (The Echocardiographic Heart of England Screeninf study) в 2012; распространённость фибрилляции предсердий в Великобритании в среднем в популяции составила 2%, колеблясь от 0,2% в возрастной группе 45-54 лет до 8% среди людей старше 75 лет.

### **1.1.2 Медицинское и социальное бремя последствий тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий**

Фибрилляция предсердий является важнейшей медицинской и социальной проблемой, значение которой продолжает повышаться в связи с ростом распространенности аритмии в популяции. Увеличение количества людей, страдающих фибрилляцией предсердий и, как следствие, вызванных ею осложнений приводит к экспоненциальному росту финансовых расходов системы здравоохранения, направленных на лечение и реабилитацию данной группы пациентов. Риск смерти пациента с ишемическим инсультом, ассоциированным с фибрилляцией предсердий выше в 2 раза, а затраты на лечение — в 1,5 раза, чем у пациента, перенёвшего атеротромботический инсульт. Кроме того, пациенты, у которых зарегистрирована фибрилляция предсердий, часто также имеют другие факторы кардиоваскулярного риска, структурные изменения сердца и сопутствующие заболевания, которые приводят к повышению смертности. Фибрилляция предсердий ассоциирована с высоким риском заболеваемости и смертности, который в значительной степени связан с развитием ишемического инсульта у данной группы пациентов [53]. Фибрилляция предсердий является независимым фактором риска развития ишемического инсульта и кардиоэмболических осложнений. ФП является причиной 20-25% всех инсультов и основной причиной кардиоэмболического инсульта. Каждый пятый инсульт ассоциирован с ФП и характеризуется большей тяжестью симптомов и худшим прогнозом по сравнению с атеротромботическим инсультом. У пациентов с ФП по отношению к лицам, не имеющим данного заболевания, увеличение риска развития ишемического инсульта, ассоциированного только с ФП (с поправкой на возраст и другие факторы риска), составляет от 2 до 7 раз [82].

### **1.1.3 Подходы к стратификации риска тромбоэмболических событий среди пациентов с фибрилляцией предсердий. Преимущества и недостатки существующих методов**

Исследование и выявление факторов риска, ассоциированных с развитием тромбоэмболических осложнений и, в первую очередь, ишемического инсульта, у пациентов с фибрилляцией предсердий предоставили научные обоснования для разработки различных шкал, позволяющих стратифицировать риск развития указанных осложнений. Наиболее простой и удобной в использовании является шкала CHADS<sub>2</sub>, предложенная American College of Chest Physicians в основе этой шкалы лежит балльная оценка имеющихся факторов риска тромбоэмболических осложнений у пациента с неклапанной формой ФП. То есть за каждый имеющийся у пациента фактор риска присваивается определенное количество баллов, при этом сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст старше 75 лет, сахарный диабет, согласно шкале, оценены в 1 балл, а указания на перенесенный в прошлом ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку — в 2 балла. Использование данной шкалы позволяет в клинической практике легко и быстро подсчитать количество баллов у конкретного пациента, что является крайне важным для стратификации риска и решения вопроса о необходимости назначения такому пациенту терапии пероральными антикоагулянтами. При этом производится распределение пациентов в группу низкого, среднего и высокого риска в зависимости от количества баллов, полученных ими в соответствии с оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub>. Исходя из существующих рекомендаций, всем пациентам, имеющим 1 и более баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, рекомендуется проводить профилактику тромбоэмболических осложнений с применением оральные антикоагулянтов.

Руководство Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий (2010 г. с дополнениями 2012 г.) [36] приводит аналогичные рекомендации, при этом его авторы рекомендуют использовать для стратификации риска шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc как более чувствительный инструмент для



стратификации риска кардиоэмболических осложнений и ишемического инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий. Согласно этой шкале, все факторы риска разделены на две категории — большие и малые факторы риска. К большим факторам риска отнесли наличие указаний в анамнезе на перенесенный ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию вне ЦНС, возраст 75 лет и старше. Указанные факторы в соответствии балльной системой шкалы оценены в 2 балла. К группе малых факторов риска относятся сердечная недостаточность, особенно тяжёлая дисфункция левого желудочка, характеризующаяся снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее, артериальная гипертензия, указания на наличие сахарного диабета, а также ряд факторов, которые не были включены в шкалу CHADS<sub>2</sub> и доказательства значимости которых как факторов риска тромбоэмболических осложнений при ФП появились только в последнее время, среди них — женский пол, возраст в диапазоне 65-74 лет, наличие сосудистого заболевания (перенесённый в прошлом инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, доказанное заболевание периферических артерий), при этом значимость каждого из небольших факторов риска оценивается в 1 балл.

Следует отметить, что риск развития кардиоэмболических осложнений, в том числе ишемического инсульта, закономерно прогрессивно возрастает с увеличением количества баллов. Согласно принятым рекомендациям, при наличии двух и более баллов пациенту показано проведение антикоагулянтной терапии.

Валидизация шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была проведена в нескольких регионах мира на различных популяциях людей и показала высокую предсказательную способность. Наиболее значимыми, получившими широкое распространение, явились результаты, полученные на основе национального датского регистра пациентов с фибрилляцией предсердий, показавшие высокую предсказательную способность шкалы, превосходящую по своим параметрам CHADS<sub>2</sub> [81] в отношении выявления пациентов с действительно низким риском кардиоэмболических осложнений. Аналогичные результаты были получены в

Белградском обсервационном исследовании, проводившемся с 1996 по 2007 гг. [67], где также было продемонстрировано, что шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc позволяет идентифицировать пациентов с изолированной формой ФП и действительно низким риском кардиоэмболических осложнений.

Как известно, обратной стороной назначения и широкого внедрения в клиническую практику антикоагулянтной терапии явился рост кровотечений. На сегодняшний день проблема прогнозирования риска развития кровотечений у различных групп пациентов стоит достаточно остро.

В последние годы стали появляться данные о влиянии различных биомаркеров на риск развития геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтов. Работа в этом направлении привела к созданию новой шкалы для оценки риска кровотечений, которая получила название ABC (от первых букв англ. слов Age — возраст, Biomarkers — биомаркеры и Clinical history — анамнез). Шкала была валидизирована в двух крупных исследованиях ARRESTOTEL и RELY и опубликована в журнале Lancet в 2016 г. [78]. Авторами показано превосходство данной шкалы над распространенными шкалами для оценки риска геморрагических осложнений, такими как HAS-BLED и ORBIT. На основании данных, полученных в исследовании ARRESTOTEL, в финальную версию шкалы были внесены только три биомаркера, показавшие наиболее сильную связь с риском кровотечений: 1) дифференцирующий фактор роста-15 (GDF-15), который является маркером оксидативного стресса; 2) тропонин Т, определяемый высокочувствительными методами анализа (вч-ТнТ); 3) гемоглобин. Шкала может быть использована для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и принятия решения о возможности ее продолжения. Однако существенным ограничением данной шкалы является необходимость лабораторной диагностики уровня биомаркеров и выполнение математических расчетов. Тем не менее авторы считают, что при современном развитии информационных технологий и вовлеченности врачей диагностика не составит существенного труда. Компания Roche планирует вывод на рынок специального «кита» для определения уровня GDF-15. Исследование же

высококочувствительных тропонинов получило достаточно широкое распространение к настоящему времени.

С другой стороны, большой научный интерес вызывает проблема эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. К настоящему времени завершены крупные рандомизированные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения ППОАК у пациентов с неклапанной формой ФП. Исследование RE-LY [24], посвященное изучению эффективности и безопасности применения Дабигатрана этексилата по сравнению с Варфарином, позволило доказать превосходство дозы Дабигатрана этексилата 150 мг при двукратном приеме в отношении снижения риска ишемического инсульта при сравнении с Варфарином риске больших кровотечений. При оценке эффективности дозы Дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в день получено сопоставимое с Варфарином снижение риска развития ишемического инсульта при меньшем риске геморрагических осложнений.

ROCKETAF [68] посвящен изучению Ривароксабана, который также продемонстрировал свою эффективность, что позволило рекомендовать его к использованию у пациентов с неклапанной формой ФП. Исследование ARISTOTLE [11] показало эффективность Апиксабана в отношении снижения риска ишемического инсульта и больших кровотечений, по сравнению с варфарином, и ENGAGEAF-TIMI 48, где изучался не зарегистрированный в настоящее время в РФ антикоагулянт-блокатор Ха фактора свертывания Эдоксабан.

Согласно данным мета-анализа о сравнительной эффективности ППОАК и варфарина, проведенного Ruff и соавт. [78], были проанализированы данные всех доступных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ППОАК и Варфарина в период с 2009 по 2013 гг. В том числе анализировались данные исследований RE-LY [24], ROCKETAF[10], ARISTOTLE [11] и ENGAGEAF-TIMI 48. Новые оральные антикоагулянты продемонстрировали существенное и статистически значимое снижение риска инсульта или системной эмболии вне ЦНС на 19%, по сравнению с Варфарином

(OR 0,81, 95% ДИ 0,73-0,91;  $p < 0,0001$ ); новые оральные антикоагулянты показали также уменьшение смертности (0,90, 95% ДИ 0,85-0,95;  $p = 0,0003$ ), но при этом — увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений (OR 1,25, 1,1-1,55;  $p = 0,04$ ). Таким образом, авторы сделали вывод, что на основании полученных данных целесообразно рассматривать возможность применения ППОАК как терапию, имеющую преимущества, по сравнению с Варфарином, в плане снижения риска инсульта и общей смертности при сравнимых по частоте больших кровотечениях.

Оральные антикоагулянты клинически значимо снижают риск ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение антагонистов витамина К у пациентов с неклапанной формой ФП снижает риск развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [38]. При этом прием антагонистов витамина К снижал относительный риск ишемического инсульта на 67%. Общая смертность у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К, также значительно снижалась на 26%, по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, имеются существенные препятствия на пути более широкого распространения оральных антикоагулянтов. Исторически Варфарин долгое время оставался, по сути, единственным пероральным антикоагулянтом, который с высокой эффективностью позволял снизить риск кардиоэмболического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Однако статус гипокоагуляции у пациентов, принимающих Варфарин, нуждался в постоянном тщательном мониторинге, чтобы избежать таких грозных осложнений, как внутричерепные кровотечения и геморрагический инсульт, которые часто оказывались фатальными. С этой целью был разработан стандартизованный международный показатель — международное нормализованное отношение (МНО), при этом терапевтический диапазон, позволяющий минимизировать риск геморрагических осложнений при одновременном сохранении максимальной эффективности в отношении профилактики тромбоемболических осложнений, был определён в интервале 2-3; снижение МНО менее 2,0 ассоциировано с увеличением

риска ишемического инсульта, а МНО выше 4, в свою очередь, — с риском больших кровотечений. Однако позднее, в результате наблюдений, были получены сведения о многочисленных межлекарственных взаимодействиях Варфарина, что могло привести к резким колебаниям МНО и, как следствие, снижало время нахождения в терапевтическом диапазоне. Кроме того, в настоящее время широко известны продукты, оказывающие клинически значимое влияние на эффективность терапии Варфарином (в первую очередь, продукты, богатые витамином К), что в значительной степени снижает эффективность терапии Варфарином и ожидаемую пользу от нее.

С целью оценки эффективности терапии Варфарином был введен термин «время нахождения в терапевтическом диапазоне» или TTR (time in the therapeutic range) [33], который очень удобен для оценки эффективности терапии Варфарином, при этом максимальное соотношение «эффективность/безопасность» достигается только в случае нахождения МНО в целевом диапазоне не менее 70% времени [65]. Однако даже в рандомизированных клинических исследованиях показатель TTR у большинства пациентов в более чем 30% находился ниже необходимого значения. Так, в проведенном итальянском исследовании из 112 пациентов, получавших терапию антагонистами витамина К, только 58% пациентов имели TTR выше 70%. Можно с большой долей вероятности утверждать, что в амбулаторных условиях время нахождения в целевом диапазоне является еще более низким, по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями.

Относительно новая группа оральных антикоагулянтов, призванная устранить недостатки, связанные с приемом антагонистов витамина К, — прямые пероральные антикоагулянты. Группа делится на два класса: 1) пероральные прямые ингибиторы тромбина; 2) пероральные прямые ингибиторы Ха фактора свёртывания крови. У пациентов, получающих терапию ППОАК, отмечена более низкая частота развития ишемического инсульта и внутричерепных кровоизлияний при некотором увеличении частоты желудочно-кишечных кровотечений. При этом не выявлено пищевых взаимодействий при приеме ППОАК, и значительно меньше,

по крайней мере к настоящему времени, по сравнению с Варфарином, определено межлекарственных взаимодействий.

Еще одним преимуществом, по сравнению с Варфарином, является более стабильный антикоагулянтный эффект данной группы препаратов и, как следствие, отсутствие необходимости амбулаторного контроля параметров коагуляции. Однако не стоит забывать, что данная группа препаратов может быть применена только у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий, отсутствием тяжелого поражения почек. Кроме того, данные препараты имеют более высокую стоимость, что в современных экономических условиях ограничивает их широкое распространение на территории Российской Федерации.

Широкое применение пероральных антикоагулянтов, в том числе у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, заставляет решать не менее важную проблему — проблему безопасности терапии. Перед назначением пероральных антикоагулянтов необходимо тщательно оценить соотношение риска инсульта и риска серьезного кровотечения, особенно внутричерепного, являющегося самым опасным и часто фатальным осложнением антикоагулянтной терапии.

Современные клинические рекомендации с целью оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП предлагают использовать шкалу HAS-BLED, которая имеет достаточно высокую предсказательную способность. Кроме того, она позволяет выявить факторы риска кровотечений, некоторые из них можно модифицировать до начала терапии пероральными антикоагулянтами. Согласно имеющимся данным, пациентам с количеством баллов по шкале HAS-BLED 3 и более нужно крайне осторожно подходить к вопросу о назначении антикоагулянтной терапии.

Большое количество исследований также посвящено вопросу соотношения «эффективность / безопасность» при применении новых пероральных антикоагулянтов. Согласно проведенному на территории США исследованию [31], основанному на данных ARISTOTLE, целью которого являлось сравнение соотношения эффективности и безопасности терапии Варфарином и Апиксабаном

у пациентов с фибрилляцией предсердий, было доказано, что при сопоставимых расходах на медикаменты ожидаемая продолжительность жизни у пациентов, получающих Апиксабан, была статистически достоверно выше (7,94 года против 7,54 дополнительных лет жизни). Кроме того, было показано, что суммарные расходы на обеспечение адекватной антикоагуляции при приеме Варфарина, с учетом расходов на тест-полоски либо лабораторное определение МНО в клинике, а также снижение риска кровотечений, достигаемое при приеме Апиксабана, снижают суммарную нагрузку на бюджет при систематическом использовании Апиксабана в качестве антикоагулянтной терапии.

Общими проблемами при назначении терапии пероральными антикоагулянтами являются возрастание риска кровотечений, в том числе внутричерепных, отсутствие на территории Российской Федерации в настоящее время специфических антидотов, необходимых при развитии urgentных ситуаций, требующих хирургического вмешательства, а также высокая стоимость ППОАК.

## **1.2 Проблемы стратификации риска и определения показаний для антикоагулянтной терапии у пациентов с одним баллом по шкале CHA2DS2-VASc**

Действующие руководства по лечению ФП содержат четкие рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений: при отсутствии дополнительных факторов риска тромбоэмболий, помимо половой принадлежности, назначение антикоагулянтной терапии не показано, а при наличии 2-х и более не связанных с полом баллов при оценке риска тромбоэмболий по шкале CHA2DS2-VASc назначение антикоагулянтной терапии безусловно показано. У пациентов, имеющих только один фактор риска (мужчины — 1 балл, женщины — 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc), руководства дают возможность выбора с решением вопроса о назначении антикоагулянтной терапии в зависимости от индивидуальной оценки баланса потенциального снижения риска инсульта и геморрагического риска, а также предпочтений пациента. При этом отмечается

существенная вариабельность имеющихся данных о риске инсульта и системных эмболий в этой популяции [53; 82]. Кроме того, современные рекомендации вступают в некоторое противоречие друг с другом: согласно Европейским рекомендациям, у пациентов с одним баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc предпочтение отдается ППОАК, при этом в качестве альтернативы может выступать Варфарин, в то время как Американские рекомендации утверждают, что в данном случае нет необходимости в антитромботической терапии, либо возможно назначение АСК, либо оральных антикоагулянтов.

Стоит отметить, что группа пациентов с одним не связанным с полом баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc неоднородна как по самим факторам, обуславливающим повышение риска, так и по дополнительным характеристикам, которые могут влиять на вероятность тромбообразования в полости левого предсердия и развитие тромбоэмболических осложнений, но не входят в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ФП европейского общества кардиологов, разработанных в сотрудничестве с Европейской Ассоциацией кардио-торакальной хирургии, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc является на сегодня наиболее простым и удобным инструментом, используемым практикующими врачами для стратификации риска ТИА, ишемического инсульта и кардиоэмболических осложнений вне ЦНС у пациентов с ФП [14] с момента своего первого упоминания в клинических рекомендациях в 2010 г. [33]. В настоящее время рекомендовано оценивать риск инсульта у пациентов с ФП на основании шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [14]. Как правило, пациенты без клинических ФР инсульта не нуждаются в антитромботической терапии, в то время как при наличии  $\geq 1$  балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для мужчин и  $\geq 2$  баллов для женщин вероятность тромбоэмболических осложнений возрастает и назначение ОАК сопровождается значительным терапевтическим преимуществом. Кроме того, в последнее время накоплены данные о наличии других влияющих на риск развития тромбоэмболических факторов. В настоящих рекомендациях к таким факторам отнесены: лабильно МНО у пациентов, получающих антагонисты витамина К, повышение уровня высокочувствительного тропонина Т, анемия, кровотечения в



анамнезе, повышение уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа.

Согласно данным проведённых исследований, польза от назначения ППОАК у пациентов, имеющих средний или высокий риск кардиоэмболических осложнений ФП, не вызывает сомнений. При этом в последние годы стали накапливаться сведения об определенной пользе применения ППОАК с целью профилактики кардиоэмболических осложнений ФП у пациентов с низким риском CHA<sub>2</sub>DAS<sub>2</sub>-VASc — 1 балл без учета половой принадлежности. В работах сразу нескольких коллективов авторов [57; 58; 71; 73; 81] была продемонстрирована польза в отношении снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с одним дополнительным фактором риска. Конечно, различия риска ТЭО у пациентов с 1 и 2 ФР обусловлены неоднородностью популяции, коагуляционным статусом и рядом других факторов. Кроме того, было показано, что женский пол не увеличивает риск инсульта и тромбоэмболических осложнений вне ЦНС при отсутствии других факторов риска. Следовательно, оценивать наличие показаний к назначению ОАК следует при наличии только дополнительных факторов риска помимо пола у женщин. В группе пациентов с одним дополнительным фактором риска, без учёта половой принадлежности, следует подходить индивидуально к вопросу назначения антикоагулянтной терапии с учетом желания пациента и оценки геморрагических рисков. Имеющиеся данные о влиянии дополнительных факторов риска, таких как повышение высокочувствительного тропонина Т, N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа и ряда других биомаркеров, продемонстрировавших связь с увеличением риска ТЭО у отдельных групп пациентов, необходимо использовать с целью повышения предсказательной способности шкалы для выявления тех пациентов с низким риском ТЭО, которым назначение ОАК принесет дополнительную пользу [12; 18; 55].

### **1.2.1 Пациенты с одним фактором риска развития тромбозмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc в эпидемиологических исследованиях и регистрах. Данные о риске тромбозмболических и геморрагических осложнений**

Пациенты, имеющие один балл по шкале CHA2DS2-VASc, представляют собой достаточно гетерогенную группу, и риск развития ишемического инсульта в этой популяции значительно варьирует в зависимости от того, каким фактором риска обусловлен имеющийся у пациента 1 балл. Так, согласно данным исследования, проведённого Tze-Fan Chao и соавторами [71], среди 12,935 мужчин с фибрилляцией предсердий, имеющих один дополнительный фактор риска по шкале CHA2DS2-VASc, ишемический инсульт в течение периода наблюдения ( $5,2 \pm 4,3$  года) перенесло 1858 человек, что составило 14,4%, при этом годовой риск развития инсульта в данной группе был 2,75%. Риск развития ишемического инсульта варьировал от 1,96% / год среди мужчин, у которых один балл был обусловлен наличием сосудистого заболевания, до 3,5% / год у тех, у кого риск был обусловлен наличием возраста в диапазоне 65-74 лет. Среди 7900 женщин, имеющих один дополнительный фактор риска развития ишемического инсульта в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc без учета половой принадлежности, частота развития инсульта в течение периода наблюдения составила 14,9%, при этом средний годовой риск развития инсульта был 2,55%. Частота развития ишемического инсульта увеличивалась с 1,99% / год среди женщин, у которых в качестве дополнительного фактора риска выступала артериальная гипертензия, до 3,34% / год с дополнительным баллом, обусловленным возрастом 65-74 года.

Таким образом, даже один дополнительный фактор риска развития ишемического инсульта может приводить к развитию ишемического инсульта, ассоциированного с фибрилляцией предсердий. Однако в настоящее время нет единого мнения о том, как лечить эту когорту пациентов. Согласно данным, приведенным в статье Gregory Y.H. Lip и соавторов [57], наличие одного дополнительного не связанного с половой принадлежностью балла по шкале

CHA2DS2-VASc (CHA2DS2-VASc = 1 [мужчина] = 2 [женщина]) среди пациентов, не получающих лечение оральными антикоагулянтами или АСК, увеличивало частоту развития ишемического инсульта в год до 1,55 на 100 человеко-лет, что представляет собой значительное увеличение в 3,01 раза, по сравнению с пациентами, не имеющими баллов согласно шкале CHA2DS2-VASc. При однолетнем наблюдении риск кровотечения у пациентов (CHA2DS2-VASc = 1 [мужчина] = 2 [женщина]), не получавших терапию оральными антикоагулянтами увеличился в 2,35 раза, а риск смерти — в 3,12 раза. Авторы в своей работе показали, что пациенты, имеющие один дополнительный не связанный с полом фактор риска развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc, имеют значительное увеличение риска развития ишемического инсульта, в некоторых случаях приводящего к развитию летального исхода, по сравнению с пациентами, не имеющими факторов риска в соответствии со шкалой (CHA2DS2-VASc = 0 [мужчина] = 1 [женщина]) в случае, если они не получают терапию оральными антикоагулянтами.

Согласно данным мета-анализа, включавшего 162 исследования, суммарная оценка годового риска развития ишемического инсульта, ассоциированного с фибрилляцией предсердий у пациентов, имеющих один дополнительный фактор риска по шкале CHA2DS2-VASc, составила 1,61%, превысив теоретический порог целесообразности назначения ППОАК, составляющий 0,9%, но оказавшись ниже порога целесообразности для назначения Варфарина, который составляет 1,7%. Суммарный риск развития ишемического инсульта, ассоциированного с ФП, составил 0,68% для пациентов, не имеющих факторов CHA2DS2-VASc = 0, и 2,49% — для пациентов CHA2DS2-VASc = 2. Таким образом, данные мета-анализа позволяют предположить, что пациенты, имеющие один дополнительный балл по шкале CHA2DS2-VASc, могут получить дополнительные преимущества от назначения ППОАК. Однако принятие решения о назначении или не назначении антикоагулянтной терапии значительно осложняется выраженной гетерогенностью данной группы и значительными различиями риска развития

ишемического инсульта в зависимости от того, каким фактором риска обусловлен один балл, что делает необходимым поиск дополнительных маркеров стратификации риска ишемического инсульта, позволяющих облегчить принятие решения в данной ситуации.

### **1.2.2 Отдельные факторы риска шкалы CHA2DS2-VASc.**

#### **Их прогностическое значение**

Согласно данным шведского когортного исследования, посвящённого фибрилляции предсердий, прослеживается следующая ассоциация между различными факторами риска, составляющими шкалу CHA2DS2-VASc, и их удельным вкладом в риск развития ишемического инсульта у пациентов, не получающих терапию оральными антикоагулянтами. Среди 90 490 человек, у которых была диагностирована фибрилляция предсердий в период с 01 июля 2005 г. по 31 декабря 2008 г., наблюдавшихся в последующем проспективно в течение 1,5 лет и не получавших антикоагулянтной терапии, был проведён мультифакторный анализ, позволивший продемонстрировать удельный вес в формировании риска развития ишемического инсульта отдельных факторов риска, составляющих шкалу CHA2DS2-VASc. Статистически значимая ассоциация была выявлена в отношении заболевания периферических артерий (ОШ 1,22 (95% ДИ 1,12-1,32)), предшествующего инфаркта миокарда (ОШ 1,09 (95% ДИ 1,03-1,15)) и женского пола (ОШ 1,17 (95% ДИ 1,11-1,22)), при этом предшествующие эмболические события, внутричерепные кровотечения, гипертония, сахарный диабет и почечная недостаточность также выступили в качестве независимых предикторов композитной конечной точки — тромбоэмболических осложнений.

В другом исследовании авторы продемонстрировали аналогичные результаты. Согласно опубликованным ими данным, основанным на результатах проспективного наблюдения за пациентами с вновь выявленной ФП, наиболее значимыми факторами риска инсульта и смерти, ассоциированными с

тромбоэмболическими осложнениями, являлись возраст и артериальная гипертензия [53].

Важными сведениями, подтверждающими неоднородный вклад ФР в формирование риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, явились данные регистра GARFIELD-AF [69]. В регистре учувствовали 28628 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 2-х лет, у которых оценивалась частота развития сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с ФП. Смерть явилась наиболее частым исходом у пациентов с впервые зарегистрированной ФП, который по частоте превосходил более чем в три раза развитие инсульта системной эмболии и в пять раз большие кровотечения. В процессе наблюдения было выявлено большое количество разнообразных факторов, оказывающих влияние на риск одной или нескольких конечных точек. Было продемонстрировано влияние на риск тромбоэмболических событий, факторов, являющихся компонентами шкалы CHA2DS2-VASc: сердечной недостаточности, сосудистого заболевания. Также была показана существенная роль хронической болезни почек в повышении как тромбоэмболических, так и геморрагических рисков у данной группы пациентов.

### **1.3 Современные представления об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с одним фактором риска по шкале CHA2DS2-VASc**

Согласно проведённому субанализу характеристик, участвующих в исследовании RE-LY 18112 пациентов, получавших антикоагулянты, количество пациентов, имеющих 0-1 балл по шкале CHADS2, составило 5775 человек. Годовое количество основных сердечно-сосудистых исходов (инсульт/системная эмболия) вне ЦНС в этой группе пациентов 3,86%. Годовое количество других исходов было следующим: большие кровотечения — 2,26%; внутричерепные кровотечения — 0,31%; смерть от сердечно-сосудистых событий — 1,35% ( $P < 0,001$  для всех параметров).

К настоящему времени все ППОАК, представленные в Российской Федерации, изучены в клинических исследованиях и по своей эффективности не уступают антагонистам витамина К, обладая при этом лучшим профилем безопасности с воспроизводимым снижением частоты внутричерепных кровотечений.

#### **1.4 Возможности повышения прогностической ценности шкалы CHA2DS2-VASc с использованием дополнительных критериев**

К настоящему времени в литературе накоплено достаточно данных, свидетельствующих о влиянии по крайней мере нескольких не учитываемых шкалой CHA2DS2-VASc факторах, повышающих риск тромбоэмболических осложнений при ФП. Среди них наиболее широко обсуждается почечная дисфункция, повышение уровня N-концевого натрийуретического пептида рго-В-типа, диастолическая дисфункция левого желудочка, ожирение, утолщение КИ и ряд других.

Почечная дисфункция тесно ассоциируется с компонентами шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc. Формальная валидизация дополнительной роли почечной дисфункции как независимого фактора риска инсульта потребует больших проспективных массивов данных. Одной из возможностей является неформальное использование буквы с в шкале CHA2DS2VASc для добавления 1 балла при наличии почечной дисфункции, оцененной по клиренсу креатинина, СКФ или наличию протеинурии.

Согласно имеющимся в настоящее время доступным литературным данным, хроническая болезнь почек также, как и ФП, ассоциирована с увеличением смертности, при этом сочетание ХБП и ФП драматически увеличивают смертность в этой когорте пациентов.

В ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что среди более чем 1 миллиона пациентов с ФП, зарегистрированном в системе здравоохранения США, 5,1% имеют хроническую болезнь почек 3-5 стадии, и

годовой риск смерти у этих пациентов составляет 35,6% в то время, как у пациентов с ФП без ХБП — 20,7%. Отношение шансов смерти для пациентов с ХБП и вновь выявленной ФП составило 1,14 (95%, ДИ 1,00-3,00). При этом для пациентов с ХБП 1 и 2 стадий отношение шансов соответствовало 1,27 (95% ДИ 1,20-1,35), по сравнению с пациентами с вновь выявленной ФП, не имеющих ХБП. Также была продемонстрирована ассоциация увеличения смертности у пациентов с ХБП и ФП с возрастом. Наиболее высокий уровень смертности отмечен в группе пациентов 66-69 лет (ХБП 1 и 2 стадиями ОР 1,69; для пациентов с ХБП 3-5 ст. 1,80 соответственно). При этом у пациентов, которые не имели ХБП ОР смерти составлял 0,90 по сравнению с пациентами с ХБП 1 и 2 ст. и 0,89 по сравнению с пациентами, имевшими ХБП 3-5 стадий в возрастной группе старше 85 лет.

В другом исследовании среди 387 пациентов [21] с ФП было продемонстрировано неблагоприятное влияние как снижения СКФ, так и увеличения баллов по шкале CHADS2 на риск сердечно-сосудистой смертности. Оба эти фактора являлись независимыми предикторами всех случаев смерти (ОР 3,57 и 3,16 соответственно) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 3,33 и 5,53 соответственно) при проведении мультивариантного анализа.

В недавно опубликованном подисследовании RE-LY, посвященном изучению влияния уровня биомаркеров на риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, включавшем 6189 пациентов со средним периодом наблюдения 2,2 года, авторами продемонстрировано достоверное повышение уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа и высокочувствительного тропонина I и проведён анализ возможных корреляционных связей [18]. Показано, что частота развития инсульта была независимо связана с повышением уровня высокочувствительного тропонина I (2,09% / год — у пациентов с TnI  $\geq$  0,040 мкг/л против 0,84% / год—с TnI < 0,010 мкг/л; (ОР = 1,99 (95% ДИ 1,17-3,39)) и уровнем N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа (2,30% / год в группе пациентов, попавших в верхний квартиль, против 0,92%/год в группе пациентов в наименьшем квартиле (ОР=2,40 (95% ДИ 1,41-4,07))). Аналогичные результаты были продемонстрированы относительно

сосудистой смертности как для сTnI (6,56%/год в группе пациентов сTnI  $\geq$  0,040 мкг/л против 1,04%/году пациентов сTnI  $<$  0,01 мкг/л (OR = 4,38, (95% ДИ 3,05-6,29)), так и для N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа (5,00%/год в группе пациентов в верхнем квартиле против 0,61%/год в группе пациентов отнесенных в наименьший квартиль (OR = 6,73, (95% ДИ 3,95-11,49)). При этом только высокочувствительный TnI был достоверно ассоциирован с повышением риска кровотечений. Годовая частота кровотечений составила 1,72% у пациентов, у которых не определялся высокочувствительный (ВЧ) TnI, и возростала до 4,38% у пациентов, у которых уровень ВЧ TnI составлял  $\geq$  0,040 мкг/л (OR 2,01 (95% ДИ 1,39-2,90)). Не было продемонстрировано статистически значимой разницы риска кровотечений в зависимости от определяемого уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа.

Таким образом, в исследовании было продемонстрировано, что вч. Тропонин I и N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа N могут принести дополнительную информацию, позволяющую более тонко оценивать, как кардиоэмболические, так и геморрагические риски у пациентов с фибрилляцией предсердий у пациентов с 0-1 баллом по шкале CHADS2, и позволят выявлять пациентов действительно низкого риска, которым назначение антикоагулянтной терапии не принесет пользы. Кроме того, использование высокочувствительного тропонина I позволяет повысить предсказательную способность шкал, используемых для оценки риска геморрагических осложнений, что нашло свое отражение в разработанной к настоящему времени шкале ABC.

Согласно данным субанализа пациентов, принимавших участие в исследовании RE-LY, продемонстрирована потенциальная возможность использования Д-димера как маркера тромбоемболических осложнений у пациентов с ФП и одновременно прогнозирования у них риска геморрагических осложнений [18; 21]. Исходный уровень Д-димера был статистически достоверно ассоциирован с риском развития инсульта, сердечно-сосудистой смерти и больших кровотечений. В исследовании было проанализировано 6202 пациента с ФП, участвовавших в исследовании RE-LY, получавших как Варфарин, так и



Дабигатран. Проанализировано влияние терапии антикоагулянтами на уровень Д-димера у 2567 пациентов. Исходный уровень Д-димера был ассоциирован с риском развития инсульта/системной эмболии вне ЦНС. Риск увеличивался от 0,64% в группе пациентов, составивших первый квартиль (Q1, используемый как референсный) (Д-димер < 298 мкг/л), 1,38 % Q2 (Д-димер 298-473 мкг/л), 1,71 % Q3 (Д-димер 474-822 мкг/л) и 2,00 % в Q4 (Д-димер > 822 мкг/л) ( $p=0,0007$ ). Аналогичная ассоциация была продемонстрирована для риска сердечно-сосудистой смерти и больших кровотечений. Дабигатран показал более существенное снижение уровня Д-димера, чем Варфарин, по отношению к уровням до начала терапии

Стоит отметить, что проводились исследования, целью которых было определить является ли ожирение независимым фактором риска кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Так, в работе Boriani G., Laroche C., Diemberger I. [16] было продемонстрировано, что среди женщин ожирение ассоциировано с лучшим прогнозом в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациенток с ФП, независимо от степени выраженности ожирения, что получило название «парадокс ожирения», при этом среди мужчин такого влияния ожирения не отмечено. В регистре EORP-AF участвовало 2540 пациентов, среди которых 38,95% составили женщины, средний возраст — 69 лет. Наблюдение продолжалось в течение года. 720 пациентов (28,3%) имели нормальный ИМТ, тогда как 1,084 (42,7%) — избыточный вес, 736 (29,0%) страдали ожирением. Пациенты с ожирением были моложе, в этой группе отмечено большее распространение гипертонии и сахарного диабета ( $P<0,001$ ). Наблюдаемые в течение года исходы продемонстрировали, что смертность от всех причин имела статистически достоверные различия среди женщин в зависимости от показателя ИМТ (9,3% — при нормальном ИМТ, 5,3% — у пациенток с избыточной массой, и 4,3% — с ожирением;  $p = 0,023$ ), при этом различий среди пациентов по уровню риска кровотечений не было продемонстрировано ( $p = 0,748$ ). Композитная конечная точка тромбоэмболических осложнений и смерти также статистически достоверно различалась, будучи ниже среди женщин с ожирением ( $p = 0,035$ ).

Среди мужчин кровотечения возникали достоверно чаще у пациентов с ожирением ( $p = 0,035$ ). В мультивариантном анализе, Кокс-анализе ИМТ не был независимо ассоциирован со всеми случаями смертности. Аналогичные данные об отсутствии взаимосвязи между ожирением у пациентов с фибрилляцией предсердий и риском тромбоэмболических осложнений были продемонстрированы в статье Younghoon K., Faye L. Paul N., изучавших влияние курения, злоупотребления алкоголем и ожирения у пациентов с ФП на сердечно-сосудистые исходы [13].

В исследованиях продемонстрирована тесная взаимосвязь обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий, доказано увеличение частоты фибрилляции предсердий у пациентов с ФП [13]. Согласно данным проспективного исследования, выполненного в период с 2000-ого по 2010 гг., в котором приняли участие 2699 пациентов с впервые выявленным обструктивным апноэ сна, у данной когорты пациентов достоверно увеличивается частота ишемического инсульта и фибрилляции предсердий. Так, в качестве сравнения было подобрано 13490 пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на СОАС-синдром. Наблюдение продолжалось в течение года. Было показано, что в сравнении с пациентами, не имеющими СОАС, частота больших сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с СОАС в 1,95 раза выше, также распространенность СН выше в 2,75, по сравнению с когортой пациентов без СОАС синдрома (95% ДИ 1,76-4,29;  $p < 0,001$ ). Наиболее частым сердечно-сосудистым событием в когорте пациентов с СОАС являлся инсульт с увеличением риска в 1,75 раза (95% ДИ 1,37-2,0)  $p < 0,001$ . Группа СОАС также продемонстрировала увеличение распространённости ФП и была выше примерно в 1,63 раза (95% ДИ 0,78-3,40),  $p = 0,193$ .

Также доказана связь между утолщением КИМ и развитием ишемического инсульта у пациентов с ФП. Так, Bekwelem W., Jensen P.N., Norby F.L. в своей работе провели изучение частоты развития инсульта у пациентов с ФП и выявленным утолщением КИМ либо наличием атеросклеротической бляшки. Был зарегистрирован 81 (11.2%) случай развития ишемического инсульта среди наблюдаемых 724 пациентов, средний период наблюдения составил 8,5 года. Увеличение толщины КИМ и наличие атеросклеротической бляшки было

статистически достоверно ассоциировано с увеличением риска инсульта. Добавление КИМ + наличие атеросклеротической бляшки к шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc повышало предсказательную способность шкалы, оценённую с применением метода С-статистики с 0,685 (95% ДИ 0,623-0,747) до 0,698 (95% ДИ 0,638-0,759) приводя к повышению дискриминационной способности шкалы при приличии утолщения КИМ и атеросклеротической бляшки с 0,091 (95% ДИ 0,012-0,170) до 0,101 (95% ДИ 0,002-0,226) соответственно.

### **1.5 Форма фибрилляции предсердий и тромбоэмболический риск**

Фибрилляция предсердий является независимым фактором риска. Согласно клиническим рекомендациям риск развития инсульта не зависит от формы фибрилляции предсердий; также количество и длительность приступов ФП не должны учитываться при решении вопроса о назначении или не назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП. Однако в рекомендациях при этом имеются указания на наличие некоторых данных, свидетельствующих в пользу того, что длительность приступа и, следовательно, форма ФП оказывают влияние на риск развития тромбоэмболических осложнений. Так, согласно данным мета-анализа, проведённого австралийскими учёными, опубликованного в Европейском кардиологическом журнале, были проанализированы данные 12 исследований, посвящённых различным аспектам, ассоциированным с ФП, в которых участвовало в общей сложности 99996 пациентов [37]. Отношение рисков развития тромбоэмболических осложнений для пациентов с непароксизмальной формой ФП против пароксизмальной формой ФП составило 1,355 (95% ДИ 1,169-1,571;  $p < 0,001$ ). В исследовании, в котором пациенты не получали терапию ОАК, отношение рисков было 1,689 (95% ДИ 1,151-2,480;  $p = 0,007$ ). Более того, значение отношения шансов, по результатам проведённого мультивариантного анализа, для тромбоэмболических осложнений составило 1,384 (95% ДИ 1,191-1,608;  $p < 0,001$ ). Отношение рисков для смерти от всех причин также было рассчитано и составило 1,462 (95% ДИ 1,255-1,703;  $p < 0,001$ ). Отношение шансов для смерти от всех причин

составило, соответственно, 1,217 (95% ДИ 1,085-1,365;  $p < 0,001$ ). Частота кровотечений была сравнима в группах пароксизмальной и непароксизмальной форм ФП. Отношение рисков ОР — 1,00 (95% ДИ 0,919-1,087;  $p = 0,994$ ) и отношение шансов ОШ — 1,025 (95% ДИ 0,898-1,170;  $p = 0,715$ ). Полученные данные позволили авторам сделать вывод об ассоциации непароксизмальной формы ФП с более высоким риском развития ишемического инсульта, а также смертности от всех причин, что заставляет задуматься о поиске новых методов предупреждения прогрессирования естественного течения заболевания и перехода ФП в постоянную форму.

Данные приведенного выше исследования согласуются и с результатами, представленными в журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова [6]. На основании проанализированных данных 1626 амбулаторных карт и историй болезней пациентов с неклапанной ФП за период 2009-2015 гг. в Москве. Согласно полученным авторами данным среди пациентов, имеющих постоянную форму фибрилляции предсердий, чаще встречались люди старшей возрастной группы, которые имели более высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Среди больных с пароксизмальной и персистирующей ФП было выявлено соответственно на 13,1 и 28,9% меньше пациентов, перенесших ОНМК (в том числе повторных), чем при постоянной форме ФП. Не было обнаружено связи между длительностью ФП и частотой ОНМК. Частота применения антикоагулянтов составила 10,8% у амбулаторных и 42,8% — у стационарных пациентов. Больным с постоянной формой ФП, перенесшим ОНМК, антикоагулянты назначали реже, чем при менее устойчивых формах ФП. Представленные данные позволили авторам сделать заключение о том, что постоянная форма ФП ассоциирована с более высоким риском ОНМК.

В свою очередь, согласно данным еще одного исследования [42], были проанализированы 3304 пациента, среди которых пароксизмальную форму имели 1588 пациентов и 1716 — персистирующую форму фибрилляции предсердий. В качестве конечной было выбрано развитие ишемического инсульта или системной эмболии вне ЦНС во время периода наблюдения, который в среднем составил 24,9

месяца. В результате проведённого многофакторного анализа было продемонстрировано, что риск инсульта значительно ниже среди пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем среди пациентов, имеющих персистирующую форму. При этом оценивались как пациенты, получающие терапию оральными антикоагулянтами, так и не получавшие таковую; статистических различий между группами, перенесшими и не переносившими инсульт, по данному параметру получено не было. В мультифариантном анализе было показано, что пароксизмальная форма ФП является независимым фактором, ассоциированным с меньшей частотой развития ишемического инсульта, по сравнению с персистирующей формой.

## **1.6 Современные представления о предсердной кардиомиопатии и ее роли в развитии тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий**

### **1.6.1 Определение понятия. Эпидемиология, факторы риска, патогенез. Связь с повышением риска тромбоэмболических осложнений**

Согласно консенсусу экспертов EHRA / HRS / APHRS/SOLAECE по предсердной кардиомиопатии, под термином «предсердная кардиопатия» принято понимать любой комплекс структурных, архитектонических, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на функцию левого предсердия с потенциальной возможной клинической манифестацией [67].

Известно, что многие заболевания способны приводить к развитию кардиомиопатии предсердий. Среди них наиболее широко распространены артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет и миокардит. Развитие патофизиологических процессов, приводящих к развитию предсердной кардиомиопатии, может изменяться со временем у одного и того же пациента. Кроме того, один и тот же фактор может по-разному влиять на процессы, происходящие в миокарде предсердий в зависимости от индивидуальных генетических особенностей организма. Кроме того, факторами, приводящими к

формированию кардиомиопатии, необязательно являются заболеваниями, к ним можно также отнести процессы избирательно поражающие предсердия, например, ремоделирование левого предсердия при ФП, большинство кардиомиопатий предсердий при этом в большей или меньшей степени вовлекают в процесс также желудочки сердца.

В настоящее время нет общепринятой патофизиологической классификации кардиомиопатии предсердий, однако эксперты EHRA предлагают выделять 4 класса предсердной кардиомиопатии, используя критерии EHRAS (for EHRA / HRS / APHRS / SOLAECE):

I — преимущественно изменения в кардиомиоцитах предсердий *principal cardiomyocytes changes* [11; 31; 38, 65].

II — преимущественно фибротические изменения *principally fibrotic changes* [14; 31; 68].

III — комбинированные изменения кардиомиоцит-фиброз (*combined cardiomyocytes-pathology / fibrosis*) [11; 24; 38].

IV — в основном неколлагеновая инфильтрация с или без изменений кардиомиоцитов (*primarily non-collagenin filtration*) [33, 71; 81].

Еще 150 лет назад Р.Л. Вирхов предложил триаду нарушений, приводящих к формированию тромбоза, среди них — нарушения сосудистой стенки, замедление сосудистого кровотока и нарушение нормального состава крови. В отношении ФП, нарушение состояния сосудистой стенки, как причина тромбоэмболических осложнений, доказывается ассоциацией тромбоэмболических осложнений со структурными заболеваниями сердца, например, со стенозом митрального клапана.

В дополнение к классической триаде Р.Л. Вирхова, факторы, способствующие повышенному тромбообразованию в левом предсердии при фибрилляции предсердий, впервые были продемонстрированы в исследовании SPAFu пациентов, не получающих антикоагулянты [82].

Более свежие исследования третьей фазы по изучению антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий продемонстрировали прогностическое значение увеличения уровня Д-димера, тропонина Т, N-концевого

натрийуретического пептида pro-B-типа, а также новых биомаркеров, таких как GDF15. Однако эти исследования были проведены на селективных когортах пациентов, и необходимы исследования в реальной практике с целью получения дополнительных доказательств прогностической способности данных параметров.

Эндокардиальные процессы повреждения в предсердиях, являющиеся потенциально тромбогенными, вызываются оксидативным стрессом и приводят к формированию тромбоцитарных сгустков в левом предсердии, в основном — в ушке левого предсердия. Кроме того, продемонстрировано влияние класса ФП, оцененного в соответствии со шкалой EHRA, и внутрисердечного повреждения, приводящего к инициации тромбообразования. При этом известно, что длительность ФП не коррелирует со степенью выраженности предсердной кардиомиопатии.

### **1.6.2 Современные методы диагностики предсердной кардиомиопатии**

С целью выявления предсердной кардиомиопатии, в настоящее время используются дополняющие друг друга методики [67]. Наиболее простой и доступной методикой, а потому наиболее распространённой, по-прежнему, остается ЭКГ. С помощью стандартной ЭКГ, записанной в 12-ти отведениях, возможно предположить наличие предсердной кардиомиопатии; критерии предсердной кардиомиопатии определены EHRA и указаны выше. Следующим методом, также широко используемым в реальной клинической практике, является ЭХО-КГ, которая позволяет оценить объемные и структурные параметры предсердий, а также выявить нарушение их функции. Хорошо известно, что объем предсердия ассоциирован с возрастанием частоты сердечно-сосудистых событий, и, в частности, ишемического инсульта. Увеличение объема левого предсердий наиболее часто обусловлено перерастяжением стенки предсердия в ответ на увеличение давления в нем, при этом нарушение функции предсердия является вторичным по отношению к развитию предсердной кардиомиопатии.

Доказано наличие связи между размером левого предсердия и развитием фибрилляции предсердий и ишемического инсульта, увеличения смертности при инфаркте миокарда, а также повышения риска смерти и госпитализации у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и большими сердечно-сосудистыми событиями или смертью у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Увеличение размера левого предсердия является маркером как тяжелой, так и хронической диастолической дисфункции и возрастанием колебаний давления в левом предсердии. ЭХО-КГ является методом выбора для проведения скринингового обследования и динамического наблюдения у пациентов с заболеваниями, оказывающими влияние на морфологию и функцию левого предсердия.

Для оценки размеров предсердия наиболее широко используется линейное измерение в парастернальной позиции по длинной оси с использованием М-режима [67]. Измерение объема левого предсердия при использовании двухмерного изображения наиболее точно можно определить, используя алгоритм суммирования дисков, так как он позволяет делать меньше допущений и более точно учитывать индивидуальную форму левого предсердия.

Появление трехмерного ЭХО-КГ-исследования повысило точность измерений объема левого предсердия. Данные, полученные при использовании методики с применением 3-D, хорошо коррелируют с результатами, полученными при проведении компьютерной томографии сердца и магнитно-резонансной томографии. По сравнению с 2-D оценкой объема левого предсердия, 3-D методика также имеет превосходящую предсказательную способность и точность оценки. Рекомендуемый верхний предел нормального индекса левого предсердия — 34 мл/м<sup>2</sup> независимо от пола, данное значение наиболее точно отражает значимое возрастание риска развития сердечно-сосудистого события в случае, если индекс левого предсердия превышает указанный норматив.

Функция левого предсердия может быть оценена также с использованием Доплера при проведении ЭХО-КГ. В нескольких исследованиях была продемонстрирована возможность использования позднего диастолического



наполнения левого предсердия как маркера функциональной состоятельности левого предсердия. Возможность использования в качестве маркера предсердной кардиомиопатии скорости обратного тока крови по легочным венам при применении цветной доплерографии была также продемонстрирована в целом ряде исследований. При наличии нарушения расслабления ЛЖ и повышенного давления наполнения сокращение предсердий приводит к значительному возрастанию скорости обратного тока крови по легочным венам. Исследования также показали, что доплеровская томография тканей может использоваться как точный маркер предсердной функции.

Компьютерная томография сердца может быть использована для точной оценки объемов предсердий. Объемные данные, полученные при проведении компьютерной томографии сердца, коррелируют с данными, полученными при проведении МРТ сердца или 3-DЭХО-КГ, и превосходят по информативности 2-D методику. Компьютерная томография сердца может быть использована, кроме того, как скрининговая методика для выявления внутрисердечного тромбообразования. Диагностическая способность данной методики была оценена в систематическом обзоре 19 исследований, в которых участвовало 2955 пациентов. Продемонстрирована ее 96%-ая чувствительность и 92%-ая специфичность. При этом показана 41%-ая позитивная предсказательная способность и 99%-ая негативная отрицательная предсказательная способность.

Магниторезонансная томография левого предсердия. В последние годы МРТ сердца было использовано в нескольких клинических исследованиях как золотой стандарт для оценки объемных показателей при структурной оценке камер сердца. Ограничениями для повсеместного использования данной методики являются стоимость проведения МРТ и наличие существенного количества противопоказаний к проведению методики, по сравнению с ЭХО-КГ. МРТ сердца с контрастным усилением с применением гадолиния использовалась как методика для оценки предсердного фиброза. Однако наличие точных алгоритмов проведения методики и широкая вариабельность результатов, зависящая от опыта проведения исследования, особенностей выполнения методики в конкретной клинике, не

позволяют широко применять данную методики в настоящее время. Тем не менее, полученные данные позволяют показать сильную корреляционную связь между степенью предсердного фиброза и развитием фибрилляции предсердий. Так, риск возрастает от 15% при первой степени фиброза (10% массы предсердной стенки) до 69% при IV степени фиброза (когда 30 и более % стенки поражено фиброзом). Jichao Z. и соавт. [81] предположили, что МРТ может также быть использована как методика, позволяющая выявлять предикторы развития дисфункции синусового узла, риска развития инсульта и перехода пароксизмальной формы ФП в персистирующую. Однако в настоящее время целый ряд проведённых исследований продемонстрировали, что необходимо получение более сильных доказательств и стандартизации методики для того, чтобы в будущем ее можно было внедрить в рутинную клиническую практику.

Электроанатомическое картирование полостей сердца является стандартным для выявления предсердной кардиомиопатии при проведении инвазивных вмешательств по поводу фибрилляции предсердий.

Используемые различные методики позволяют быстро получить характеристики и воспроизвести предсердную анатомию с формированием трёхмерной проекции предсердия на мониторе. Вариации анатомии легочных вен, включая остеум и добавочные вены, также могут быть выявлены с помощью данных методик. Программное обеспечение позволяет провести точную оценку объёмов и линейных размеров предсердий. Эндокардиальные исследования позволяют выявить электрический субстрат для развития дисфункции синусового узла.

### **1.6.3 N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа как маркер предсердной дисфункции. Его связь с выполнением кардиоверсии**

Данные, опубликованные бразильскими учеными [56], в отношении рецидива ФП после электрической кардиоверсии и ассоциации такого исхода с исходным уровнем N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа,

свидетельствуют в пользу того, что N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа может рассматриваться как маркер предсердной кардиомиопатии.

Было проанализировано 19 исследований, удовлетворяющих критериям включения, доступных в PubMed. Доказано статистически достоверное существенное повышение исходного уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа в группе пациентов, у которых развился рецидив ФП по сравнению с группой пациентов, у которых наблюдалось стойкое удержание синусового ритма после кардиоверсии (ОШ - 0,70 (95% ДИ-0,82-0,58). Полученные результаты позволили предположить, что уровень N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа ассоциирован с удержанием синусового ритма и исходные его значения могут рассматриваться как предиктор рецидива ФП после успешной электрической кардиоверсии.

В другом исследовании [17] доказано, что среди 199 пациентов с персистирующей формой ФП, у 181 из которых была выполнена успешная кардиоверсия, только 91 пациент удерживал синусовый ритм к 30-му дню после кардиоверсии. Рецидив ФП зарегистрирован у 108 пациентов. В качестве оптимального диагностического критерия риска рецидива ФП после кардиоверсии был получен уровень N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа 500 нг/л (ОШ 2,94 (95% ДИ 1,30-6,63). В мультивариантном анализе с поправкой на пол, возраст, артериальную гипертензию и лечение группа показала еще более убедительные результаты (ОШ 3,56 (ДИ 95% 1,44-8,81). После анализа ROC кривой для исходного уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа и развития ФП в 30-дневный период после кардиоверсии был получен результат 0,57. Таким образом, уровень N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа как предиктор рецидива ФП в 30-дневный период после успешной электрической кардиоверсии, может быть рассмотрен как практический инструмент для оценки риска развития рецидива ФП и принятия соответствующих решений по коррекции терапии, не имея определенных ограничений.

Также имеются данные о большей прогностической значимости уровня BNP, по сравнению с уровнем N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа [17].

В исследовании участвовало 43 пациента, подвергнутых успешной электрической кардиоверсии. Средняя длительность ФП составила 2,3 недели. Пациенты не имели симптомов сердечной недостаточности и у них была сохранена систолическая функция левого желудочка. Образцы крови для исследования уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа забирались дважды за 24 часа до и после электрической кардиоверсии. Методом логистической регрессии была проведена оценка предсказательной способности уровней BNP и N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа. Исходные уровни N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа и BNP возрастали у пациентов с персистирующей формой ФП (290,9 +/- 257,2 пг/мл и 148,4 +/- 111,4 пг/мл соответственно) по сравнению с подобранной группой пациентов, не имеющих ФП (47,8 +/- 80,6 пг/мл;  $p = 0,0001$  и 74,9 +/- 81,7 пг/мл;  $p = 0,01$ ). Уровень BNP в плазме снижался через 24 часа после кардиоверсии (с 148,4 +/- 111,4 до 106,4 +/- 74,7 пг/мл;  $p = 0,0045$ ), в то время, как уровень N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа не изменялся (исходно 290,9 +/- 257,2, после кардиоверсии 262,7 +/- 185,6 пг/мл; статистически недостоверные различия). В течение периода наблюдения, который составлял 18 месяцев, 21 (49%) пациент сохранял синусовый ритм. Ни уровень BNP, ни уровень N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа ни NT-proBNP не являлись предикторами удержания синусового ритма.

#### **1.6.4 Показатели гемостаза и их прогностическое значение в определении риска тромбообразования и тромбоэмболических осложнений при ФП**

Первые исследования, направленные на изучение возможностей по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, были посвящены исследованию уровней биомаркеров, отражающих параметры коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, которые могут быть ассоциированы с повышением риска развития тромбоэмболических осложнений при ФП [22; 40; 41; 62].

Известно, что концентрация уровня Д-димера в плазме коррелирует с процессом образования фибрина. У пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация Д-димера возрастает сравнению с лицами, сохраняющими синусовый ритм [22; 40; 41; 62]. Концентрация Д-димера ассоциирована с накоплением клинических факторов риска тромбозных осложнений, и повышение концентрации Д-димера плазмы ассоциировано с возрастанием риска формирования тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) [7; 27; 60; 61].

На основании нескольких небольших исследований с ограниченными возможностями для оценки ко-фаундеров было продемонстрировано, что увеличение концентрации Д-димера плазмы ассоциировано с возрастанием риска ишемического инсульта [39; 70]. Концентрация Д-димера плазмы снижается на фоне антикоагулянтной терапии у большинства пациентов, получающих лечение; уменьшение концентрации Д-димера также ассоциировано с лучшими исходами [41]. Взаимосвязь между концентрацией Д-димера плазмы и риском тромбозных событий и кровотечений была доказана 14878 пациентами, принимавшими участие в ARISTOTLE. Как ожидалось, концентрация уровня Д-димера в плазме была существенно ниже у пациентов, получавших терапию оральными антикоагулянтами. С поправкой на количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, исходная концентрация Д-димера была статистически значимо ассоциирована с увеличением риска инсульта или системной эмболии вне ЦНС. Однако назначение оральные коагулянты и снижение на этом фоне уровня Д-димера приводили к возрастанию рисков, обусловленных взаимосвязью между смертностью и большими кровотечениями до двукратного увеличения крупного кровотечения, и примерно в 4 раза увеличивали риск смерти по сравнению с верхними и нижними квартилями, скорректированными на основании баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>.

Аналогичные результаты были недавно представлены на основании субанализа 6202 пациентов, проведенном с использованием данных исследования RE-LY [26]. Основываясь на этих данных, можно предполагать, что концентрация

Д-димера может быть клинически полезным маркером риска тромбоэмболических осложнений при ФП. Однако концентрация Д-димера демонстрирует большую вариабельность, а также неспецифическое повышение как маркер острой фазы воспаления, что умоляет пользу от его рутинного применения для дополнительной стратификации риска тромбоэмболических осложнений. Кроме того, существует несколько различных методов измерения концентрации Д-димера, что создает трудности для его использования в рутинной практике. Будущие исследования должны быть направлены на преодоление этих трудностей.

### **1.6.5 Взаимосвязь различных методик диагностики предсердной кардиомиопатии. Их клиническая и прогностическая значимость**

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование сердца (ЭЭФИ), в отличие от МРТ, КТ или эхокардиографии, требует катетеризации полостей сердца и проведения длительного и трудоемкого процесса картирования. Однако несмотря на последние достижения в области методов МРТ, которые позволяют иметь широкие возможности для визуализации предсердного фиброза и микрорубцевания стенок предсердий, данные, получаемые при построении изображений в результате проведения ЭЭФИ, возможно, имеют большое клиническое значение и все необходимые возможности для получения изображения и определения субстрата фибрилляции предсердий, понимания механизмов, которые приводят к развитию фибрилляции предсердий. Консенсус по мультимодальной визуализации для пациентов с фибрилляцией предсердий предоставляет подробные алгоритмы обследования, описывает возможности и ограничения, накладываемые каждой методикой, и является подробным справочным материалом.

## 1.7 Заключение

В настоящее время получена большая доказательная база об эффективности и безопасности применения ППОАК у пациентов с «неклапанной» формой фибрилляции предсердий. Необходимость данной терапии у пациентов с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений не вызывает сомнений. Кроме того, накоплены данные, что даже у пациентов с относительно низким риском (1 балл) без учета половой принадлежности применение ППОАК приносит пользу и снижает общее количество неблагоприятных исходов.

Существенной проблемой до настоящего времени остается выявление пациентов действительно низкого риска, у которых назначение ППОАК не принесет пользы и, возможно, приведет к увеличению риска геморрагических осложнений. О важности этого вопроса свидетельствует большое количество исследований, проведенных за последние годы. Стоит отметить, что к настоящему времени накапливаются сведения о вероятной пользе, которую может принести рутинное использование некоторых биомаркеров для стратификации риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Существующие схемы, предложенные для стратификации риска тромбоэмболических обложений, не учитывают отдельные факторы риска, показавшие свое влияние на частоту развития тромбоэмболических осложнений; клинические руководства не дают однозначных рекомендаций по методам их применения в клинической практике. Также нет однозначного ответа и единства в рекомендациях относительно незнания антикоагулянтной терапии у пациентов с одним дополнительным фактором риска ТЭО без учета половой принадлежности.

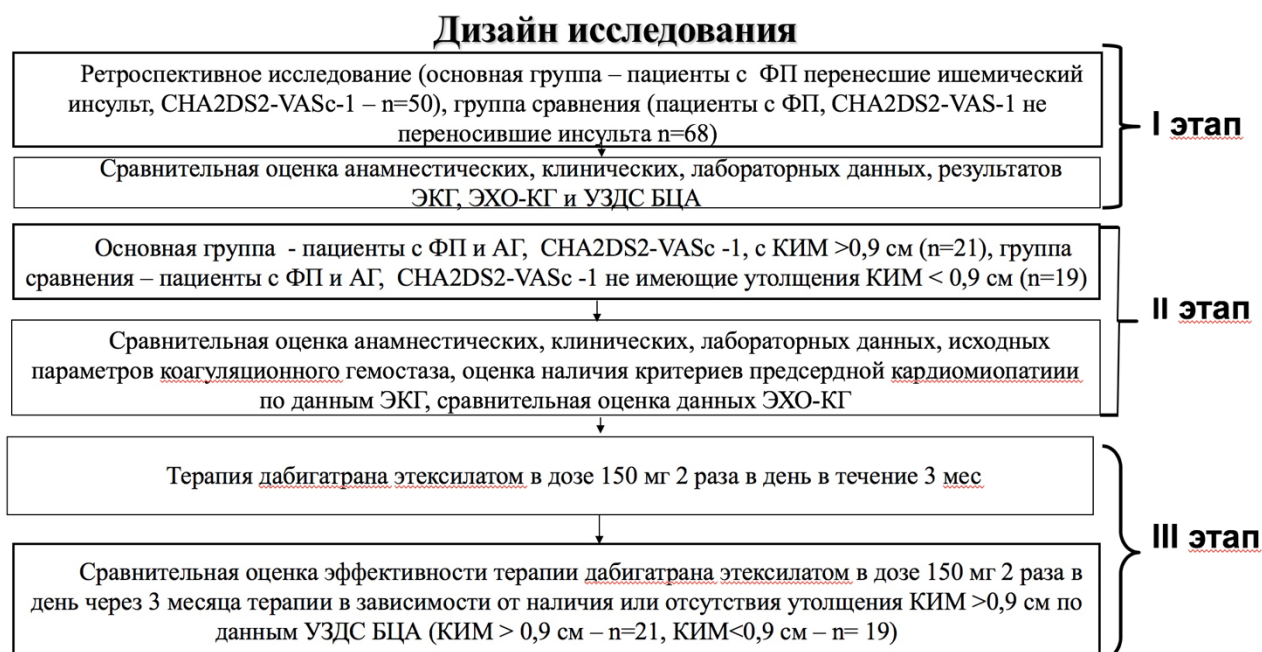
## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кардиологического и неврологического отделений ООО «Медицинское объединение Новая больница», город Екатеринбург (генеральный директор — Лившиц Вадим Романович).

#### 2.1. Дизайн исследования

Исходя из поставленных задач, дизайн исследования включал три этапа



##### 2.1.1 Организация первого этапа исследования

На первом этапе исследования с целью выявления независимых факторов, влияющих на риск ишемического инсульта, у пациентов с 1 дополнительным баллом по шкале CHA2DS2-VASc без учета половой принадлежности было проведено ретроспективное исследование. Для формирования группы случаев нами проведен анализ 2262 историй болезней пациентов с ишемическим



инсультом, проходивших лечение в условиях неврологического отделения ООО «МО Новая больница» в период с 01 января 2012 года по 31 декабря 2014 года.

Критерии включения в группу:

1. Указание в анамнезе на наличие неклапанной ФП, независимо от ее формы, или впервые зарегистрированная на момент госпитализации ФП.
2. Наличие одного балла при расчете риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин и одного балла при расчете риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в дополнение к половой принадлежности у женщин. Число баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc оценивалось на основании анамнестических данных, относящихся к периоду, непосредственно предшествующему развитию инсульта.

Критерии исключения:

- ревматическое поражение клапанов сердца;
- протезы клапанов сердца;
- инфекционный эндокардит;
- тиреотоксикоз в настоящее время или в анамнезе;
- ХСН  $\geq$  II функциональный класс по NYHA;
- ФВ ЛЖ  $\leq$  40%.

В качестве группы сравнения были подобраны сопоставимые по демографическим характеристикам пациенты с неклапанной ФП с одним не связанным с полом фактором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, не переносившие инсультов и системных эмболий, не имевшие вышеуказанных критериев исключения, прошедшие лечение в условиях кардиологического отделения ООО «МО Новая больница» в период с 01 января 2012 года по 31 декабря 2014 года.

У пациентов, включенных в исследование, ретроспективно анализировали данные анамнеза, результаты инструментальных методов исследования — электрокардиографического (ЭКГ), эхокардиографического (ЭхоКГ) и ультразвукового дуплексного сканирования артерий брахиоцефальной зоны (УЗДС БЦА).

### 2.1.2 Организация второго этапа исследования

На втором этапе исследования с целью выявления связи между определенными на первом этапе дополнительными, не входящими в шкалу CHA2DS2-VASc, независимыми факторами риска ишемического инсульта, структурными и функциональными изменениями левого предсердия последовательно была набрана группа пациентов с неклапанной ФП и артериальной гипертонией, не переносивших ишемического инсульта, соответствующих указанным выше критериям включения и исключения, проходивших лечение в условиях кардиологического отделения ООО «МО Новая больница» в период с 01.06.2015 г. по 01.06.2016 г. Дополнительными критериями включения являлись следующие условия:

- достижение во время стационарного лечения у пациента стойкого восстановления и удержания синусового ритма в период менее 48 часов от развития пароксизма фибрилляции предсердий;
- отсутствие постоянной терапии пероральными антикоагулянтами до поступления в стационар.

Пациенты, включенные во второй этап исследования, были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия выявленного на первом этапе исследования наиболее сильного дополнительного независимого фактора риска ишемического инсульта.

У пациентов, включенных во второй этап исследования, нами проводился сбор и анализ данных анамнеза, выполнялись лабораторные и инструментальные исследования.

Лабораторные исследования включали:

- общеклинический анализ крови;
- общий анализ мочи с исследованием протеинурии;

– биохимический анализ крови: глюкозу, общий холестерин, аланин-аминотрансферазу, креатинин с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гоулта.

– параметры гемостаза — Д-димер, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, антитромбин III (АТIII).

– оценку исходного уровня N-концевого натрийуретического пептида pro-B-типа.

Инструментальные исследования включали:

- электрокардиографическое исследование (ЭКГ);
- эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ);
- ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий брахиоцефальной зоны (БЦЗ).

### **2.1.3 Организация третьего этапа исследования**

После обсуждения вопроса о профилактике тромбоэмболических осложнений ФП с использованием терапии пероральными антикоагулянтами и риске, связанном с этой терапией, всем пациентам, включенным во второй этап исследования, выразившим согласие на прием антикоагулянтной терапии и подписавшим информированное согласие, была назначена терапия Дабигатрана этексилатом (Прадакса, Берингер Ингельхайм) в дозе 150 мг 2 раза в день для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП.

С целью оценки эффективности терапии, в зависимости от наличия дополнительных независимых факторов риска ишемического инсульта в изученной нами группе пациентов, участники второго этапа исследования, согласившиеся продолжить наблюдение и начавшие прием Дабигатрана этексилата, были вновь разделены на две группы в зависимости от наличия или

отсутствия выявленного на первом этапе исследования наиболее сильного дополнительного независимого фактора риска ишемического инсульта.

Через 3 месяца после начала антикоагулянтной терапии у всех пациентов, включенных в третий этап исследования, проводилась оценка изменений показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (Д-димер), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, антитромбин III (АТ III) в сравнении с исходным уровнем.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Анализ данных анамнеза**

На первом и втором этапах нашей работы у всех включенных в исследование пациентов проводили анализ следующих анамнестических данных:

1. Семейный анамнез ССЗ. Критерием наличия семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний служило преждевременное (в возрасте до 55-ти лет у мужчин и до 65-ти лет у женщин) развитие сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников пациента (родители, братья, сестры, дедушки, бабушки). Учитывалось преждевременное развитие острых нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, стенокардии, проведение коронарной реваскуляризации.

2. Курение в настоящее время.

3. Гиперлипидемия определялась нами как превышение хотя бы одного параметра липидограммы по отношению к оптимальным для соответствующей категории сердечно-сосудистого риска значениям липидных параметров, представленным в Рекомендациях РКО по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза V пересмотра (табл. 1).

Таблица 1 — Оптимальные значения липидных параметров (в ммоль/л)  
в зависимости от категории риска

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
ХС ЛПНП	$\leq 3,5$	$\leq 3,0$	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
ХС ЛПВП	$>1,0$ $>1,2$	$>1,0$ $>1,2$	$>1,0$ $>1,2$	$>1,0$ $>1,2$
ТГ	$\leq 1,7$	$<1,7$	$<1,7$	$<1,7$

4. Факторы риска тромбоэмболических осложнений, обуславливающие наличие 1 дополнительного балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:

а) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) определялась как синдром, для которого характерны определенные симптомы (одышка, отеки лодыжек, утомляемость) и клинические признаки (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких, смещение верхушечного толчка влево), возникшие в результате нарушения структуры или функции сердца; при оценке риска тромбоэмболических осложнений с использованием шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ХСН учитывалась при наличии в анамнезе недавней (в течение ближайших 6 месяцев) госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности [2]; в наше исследование мы не включали пациентов со сниженной (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка и / или имеющих клинические проявления ХСН в рамках II и выше функционального класса по классификации NYHA;

б) артериальная гипертензия; ее наличие в соответствии с рекомендациями по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 [3] определялось на основании результатов самоконтроля пациента и / или данных СМАД, и / или результатов, полученных при измерении АД на приеме у врача; для анализа использовались данные, полученные при изучении первичной медицинской документации пациентов (амбулаторная карта, история болезни, данные СМАД); о наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствовало среднесуточное АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях АД —  $\geq 135/85$  мм рт. ст. и при измерении медицинским работником АД —  $\geq 140/90$  мм рт. ст. (табл. 2).

Таблица 2 — Пороговые уровни АД (в мм рт. ст.) для диагностики АГ по данным различных методов измерения

Показатель	Систолическое АД	и/или	Диастолическое АД
Клиническое или офисное АД	≥ 140	и/или	≥ 90
Домашнее АД	≥ 135	и/или	≥ 85
<b>Амбулаторное АД</b>			
Дневное АД (бодрствование)	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (сон)	≥ 120	и/или	≥ 70
Суточное	≥ 130	и/или	≥ 85

с) сахарный диабет; в качестве критерия наличия данного диагноза нами использовались диагностические критерии сахарного диабета в соответствии с клиническими рекомендациями по оказанию специализированной медицинской помощи больным (6-й пересмотр ассоциации эндокринологов ФГБУ Эндокринологический научный центр) [1] (табл. 3).

Таблица 3 — Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2006, Российский национальный консенсус по гестационному сахарному диабету, 2012)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль / л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>НОРМА</b>		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	<5.6	<6.1
	<7.8	<7.8
<b>Сахарный диабет</b>		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ или случайное определение	≥ 6,1	≥7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натощак (если определяется) И через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	<7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7, 8	<7,8

5. Сердечно-сосудистые заболевания: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (АПАНК), осложненные атеросклеротические бляшки в аорте. Наличие перенесенного в прошлом инфаркта миокарда определялось в соответствии с данными, полученными при расспросе пациента. АПАНК определялось как клинические симптомы ишемии, проявляющиеся развитием перемежающейся хромоты при ходьбе у пациентов, имеющих подтвержденные УЗДС, стенозирующие поражения артерий нижних конечностей.

6. Оценка формы ФП. Любой впервые диагностированный эпизод ФП расценивался как впервые выявленная фибрилляция предсердий. Форма ФП определялась как пароксизмальная, если длительность пароксизма не превышала 7-ми суток (как правило, с самопроизвольным восстановлением синусового ритма, обычно в течение первых 48 часов). Персистирующая ФП — продолжительность нарушения ритма составляла более 7-ми дней, и для ее устранения применялась медикаментозная или электрическая кардиоверсия. Диагноз длительно-персистирующей ФП устанавливался, если ФП сохранялась на протяжении  $\geq 1$  года, и лечащим врачом была выбрана стратегия контроля ритма сердца. Постоянная форма ФП определялась как ФП, при которой пациент и врач считали возможным сохранение аритмии, и вмешательства, направленные на контроль ритма, не предпринимались [2].

7. Предшествующая терапия антикоагулянтами учитывалась, если по данным, полученным от самого пациента или при анализе первичной медицинской документации (амбулаторная карта, история болезни), имелись указания, что пациенту в течение 3-х месяцев, предшествующих госпитализации (для первого этапа исследования), или 3-х месяцев, предшествующих включению в исследование (для второго и третьего этапов исследования), назначались или применяются в настоящее время с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП парентеральные антикоагулянты (Гепарин, Эноксапарин, Фраксипарин, Дельтапарин) или пероральные антикоагулянты (Варфарин, Дабигатрана этексилат, Ривароксабан, Аписксабан).

8. Предшествующая антитромбоцитарная терапия учитывалась, если по данным, полученным от самого пациента или при анализе первичной медицинской документации (амбулаторная карта, история болезни), имелись указания, что пациенту в течение 3-х месяцев, предшествующих госпитализации (для первого этапа исследования), или 3-х месяцев, предшествующих включению в исследование (для второго и третьего этапов исследования), назначались или применяются в настоящее время препараты АСК, Клопидогрель, Тикагрелор.

### 2.2.2 Лабораторные исследования

Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Micros 60 в соответствии со стандартной клинической практикой.

Клинический анализ мочи проводили в соответствии со стандартной клинической практикой с применением анализатора LabUReader Plus, 77 Elektronika (Венгрия).

Исследование биохимических параметров выполняли на аппарате Интегра 400+ (Hoffmann–La Roche, Швейцария).

Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Кокрофта–Гаулта (Cockcroft-Gault) [23]:

$$\text{Клиренс креатинина}^* = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \quad (1). \\ \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$$

Прим.: \* — для женщин результат умножался на 0,85.

### 2.2.3 Инструментальные исследования

#### 2.2.3.1 Электрокардиограмма

ЭКГ выполняли в соответствии со стандартной клинической практикой; регистрировали ЭКГ в 12 отведениях со скоростью записи 50 мм/сек. В качестве



ЭКГ-критериев гипертрофии левого желудочка использовали индекс Соколова-Лайона ( $SV1 + RV5/RV6 > 35$  мм у лиц старше 40 лет и  $> 45$  мм — у лиц моложе 40 лет) и Корнельский вольтажный индекс ( $RaVL + SV3 > 28$  мм — у мужчин и  $> 20$  мм — у женщин).

### **2.2.3.2 Эхокардиографическое исследование**

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Vivid 3 (General Electric, США) в соответствии с руководством по ЭХО-КГ на основании рекомендаций по количественной оценке структуры и функции сердца Европейской эхокардиографической ассоциации от 2006 года; использовали датчик 3S. Внутренний размер ЛЖ, а также толщину МЖП и задней стенки измеряли в конце диастолы и в конце систолы в двухмерном или М-режиме в 3-х сердечных циклах и рассчитывали среднее арифметическое значение.

Для измерения объемов выполняли ручное обведение границ эндокарда. При обведении папиллярные мышцы исключались из объёма полости. Для точного измерения проводили оптимальную визуализацию границ эндокарда, чтобы минимизировать необходимость в экстраполяции. При обведении границ базальной части ЛЖ соединяли точки прикрепления створок митрального клапана на латеральной и септальной границах митрального кольца в четырёхкамерной позиции прямой линией. Аналогичным образом прямой линией соединяли точки прикрепления митрального клапана на передней и нижней границах митрального кольца при измерении в двухкамерной позиции. Конец диастолы предсердий определяли по началу комплекса QRS, анализировали кадр, следующий за началом закрытия митрального клапана, или кадр с максимальным размером полости. В качестве констатации окончания систолы использовали кадр, предшествующий открытию митрального клапана, или кадр с минимальным размером полости при нормальном сердце.

В двухкамерной позиции движение митрального клапана в качестве конца диастолы и конца систолы были использованы кадры с максимальным и

минимальным размерами полости. Линейные показатели, полученные при проведении трансторакальной ЭХО-КГ, были нами использованы для оценки систолической функции и оценки массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ).

Согласно алгоритму вычисления ММЛЖ, независимо от использования для измерений М-режима, двухмерного или трёхмерного режимов, выполняли вычитание объёма полости ЛЖ из объёма, образованного эпикардом, с получением объёма миокарда ЛЖ или «скорлупы». При умножении объёма миокарда на площадь миокарда получали значение ММЛЖ. Расчёт ММЛЖ выполняли на основании линейных измерений, полученных непосредственно из В-режима. Проводили расчёт ММЛЖ по формуле, предложенной Американским эхокардиографическим обществом (ASE) [29; 66], которое рекомендует для оценки ММЛЖ формулу, основанную на линейных измерениях:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0.6 \text{ грамм} \quad (2).$$

Данная формула может быть использована у пациентов без существенного изменения геометрии ЛЖ, например, при артериальной гипертензии, что соответствует характеристикам пациентов, включенных в исследование.

Индекс массы миокарда левого желудочка оценивали по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}(\text{м}^2) \quad (3).$$

В качестве порогового значения гипертрофии миокарда левого желудочка нами приняты ИИМЛЖ для мужчин — 115 г/м<sup>2</sup>, для женщин — 95 г/м<sup>2</sup> [30].

Систолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью линейных измерений из М- или В-режима. Доказана хорошая воспроизводимость этих данных с низкой внутри- и межисследовательской вариабельностью измерений. Фракция укорочения волокон среднего слоя рассчитывалась в М-режиме с использованием математической модели, включающей конечно-диастолический и конечно-систолический размеры, а также толщину стенок ЛЖ:

$$\text{Внутренняя «оболочка»} = [(KDP + TMJPD/2 + TZCD/2)^3 - KDP^3 + KCP^3]^{1/3} - KCP(4)$$

$$\text{Фракция укорочения средних волокон} = ([KDP + TMJPD/2 + TZCD/2] - [KCP + \text{внутренняя «оболочка»}]) / (KDP + TMJPD/2 + TZCD/2) * 100 \quad (5).$$

Для измерения объёмов ЛЖ использовали биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме. В основе метода лежит принцип, согласно которому объём ЛЖ рассчитывается путем сложения объёмов ряда дисков эллиптической формы. Высота каждого диска рассчитывается как часть (обычно 1/20) длинной оси ЛЖ по результатам наибольшего измерения в четырех-и двухкамерной позициях. Площадь каждого диска рассчитывается, исходя из двух диаметров, полученных из 4-х- и 2-камерной позиций. В случае, когда не удавалось получить качественное изображение ЛЖ в двух ортогональных позициях, использовали только одно из них (в этом случае предполагалось, что поперечное сечение ЛЖ представляет из себя круг).

Альтернативным способом вычисления объёмов ЛЖ при сложностях определения эндокарда верхушки являлся метод «площадь-длина». Поперечное сечение ЛЖ вычисляли планиметрическим способом из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ. Длину ЛЖ измеряли от середины фиброзного кольца митрального клапана до верхушки ЛЖ из апикальной четырехкамерной позиции. Данные измерения выполняли в конце диастолы и в конце систолы, после чего рассчитывали объемы по формуле:

$$\text{Объем} = [5 * (\text{площадь}) * (\text{длина})] / 6 \quad (6).$$

Для индексирования объемных показателей (расчета индекса массы миокарда левого желудочка) использовали площадь поверхности тела (ППТ) в м<sup>2</sup>.

Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы определяли одним из вышеописанных методов. После этого рассчитывали фракцию выброса (ФВ) по формуле:

$$\text{ФВ} = (KDO - KCO) / KDO \quad (7).$$

### 2.2.3.3. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахицефальных артерий

Исследование брахицефальных артерий, оценку комплекса интима-медиа (КИМ) и процента стеноза сонных артерий выполняли на аппарате Vivid 3 (General Electric, США) в соответствии с Национальными рекомендациями РКО по кардиоваскулярной профилактике 2011 года [4]. Использовали датчик высокого разрешения 7,5L. Определяли толщину комплекса интима-медиа: (КИМ) СА (мм) в трех точках — на 10 мм — до луковицы общей сонной артерии (ОСА), на 10 мм — от входа в луковицу и 10 мм — после бифуркации — внутренней сонной артерии (ВСА). За повышение толщины КИМ принимали значения более 0,9 и менее 1,3 мм. Локальные утолщения более 1,3 считали свидетельством присутствия АСБ. Оценку степени стеноза сонных артерий проводили с использованием критериев ECST-метод (European Carotid Surgery Method), при котором степень стеноза бифуркации общей сонной артерии вычисляется как отношение разности величины максимального и свободного просвета сосуда к величине максимального диаметра сосуда, выраженное в процентах [35].

Степень стеноза ВСА определяли, исходя из соотношения диаметра артерии на уровне максимального сужения к диаметру «референтного» сегмента сосуда (критерии рандомизированного исследования ECST).

На рисунке 1 представлены анатомические места измерений на сонной артерии для расчета процента стеноза методом ECST (Европейское исследование по каротидной хирургии), В — диаметр внутренней сонной артерии в области стеноза, D — нормальный диаметр общей сонной артерии, С — оценочный диаметр внутренней сонной артерии без учета стеноза в зоне расположения атеросклеротической бляшки [20]. Большинство используемых в качестве референсных зон сегментов ВСА анатомически значительно отличаются от дистальной ее части. В качестве референсного метода нами были использованы критерии, предложенные ECST.

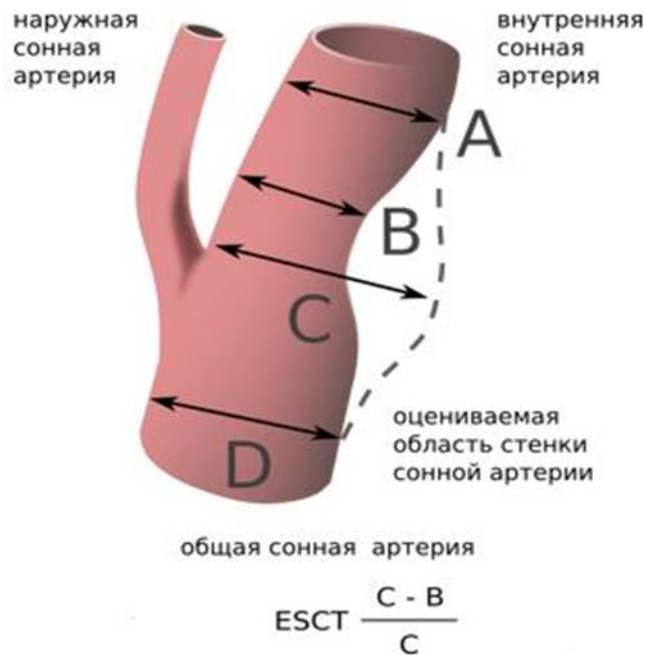


Рисунок 1 — Оценка степени стенозирования внутренней сонной артерии по методике ESCT (European Carotid Surgery Method)

## 2.2.4 Специальные методы исследования

### 2.2.4.1 Лабораторные методы

Определение параметров тромбоцитарного и плазменного гемостаза выполняли на базе МАУ «Клинико-диагностический центр» (г. Екатеринбург). Исследование проводили строго натощак, кровь забирали непосредственно в лаборатории в период с 08:00 до 09:00 часов. Кровь для исследования забирали с помощью игл, использовали иглу двустороннюю VACUETTEVISIOPUS 21G\*1.5 (Австрия).

Для определения количества тромбоцитов кровь забирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА, 2 мл (Amplab, Германия). Для тестирования плазменного гемостаза кровь забирали в пробирки вакуумные VACUETTETUBE с натрия цитратом 3,2% (0,109 M), 4,5 мл 13\*75 мм (Австрия). Центрифугирование проводили на центрифуге CENTRIFUGE BR4 imultifunction (Франция). Использовали режим центрифугирования для получения богатой

тромбоцитами плазмы 150 g, центрифугирование — в течение 6 мин.; для получения бедной тромбоцитами плазмы — 2000g, центрифугирование — 15 мин.

Определение протромбинового времени (ПТВ) проводили с использованием плазмы крови. Кровь забирали в пробирку с цитратом натрия, который связывал кальций в образце крови. Кровь осторожно перемешивали, затем выполняли центрифугирование на центрифуге CENTRIFUGE BR4i multifunction (Франция) для отделения клеток крови от плазмы. Далее анализ выполняли автоматически при температуре 37<sup>0</sup>C с применением клоттингового метода коагуляции с использованием реагента Thromborel S; использовали калибратор PT-MultiCalibrator (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия); применяли контрольные материалы Control N, Control P (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Исследование выполняли на аппарате Sysmex CS-5100 (Япония).

ПТИ (%) рассчитывали, как отношение ПТВ контрольной плазмы к ПТВ исследуемой плазмы пациента.

МНО рассчитывали, как отношение ПТВ пациента к нормальному ПТВ, возведённое в значение (международный индекс чувствительности для реагентов) МИЧ, использованное при тесте реагента:

$$\text{МНО} = (\text{ПТВ пациента} / \text{ПТВ норма})^{\text{МИЧ}} \quad (8).$$

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяли с использованием клоттингового метода коагуляции, применяли реагент Pathromtin SL, Calcium Chloride Solution (CaCl<sub>2</sub>) производства Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (Германия); использовали контрольные материалы Control N, Control P производства Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (Германия). Исследование выполняли на аппарате Sysmex CS-5100 японского производства. Проводили инкубацию исследуемой плазмы с активатором внутреннего пути свертывания в комплексе с фосфолипидами. Регистрировали время от момента добавления ионов кальция до момента образования сгустка.

Концентрацию фибриногена определяли клоттинговым методом коагуляции с применением реагента Dade Thrombin Reagent; использовали калибратор Standart Human Plasma, Siemens Health care Diagnostics Products GmbH (Германия). В качестве контрольных использовали материалы Control N, Control P производства Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (Германия). Исследование выполняли на аппарате Sysmex CS-5100 (Япония). Определение концентрации фибриногена проводили на основе измерения времени свертывания разбавленной плазмы после добавления избытка тромбина. Концентрацию фибриногена определяли по калибровочному графику, построенному с использованием плазмы с известным содержанием фибриногена.

Тромбиновое время (ТВ) определяли клоттинговым методом коагуляции с применением реагента Реагент-Test Thrombin Reagent, Siemens Health care Diagnostics Products GmbH (Германия). В качестве контрольных использовали материалы Control N, Control P производства Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (Германия). Исследование выполняли на аппарате Sysmex CS-5100 (Япония). Определение ТВ выполняли путем определения времени образования фибринового сгустка при добавлении к исследуемой плазме раствора тромбина.

Для определения антитромбина III (АТ III) использовали хромогенный метод. В качестве реагента применяли Berichrom Antithrombin III, использовали калибратор-Standart Human Plasma, Siemens Health care Diagnostics Products GmbH (Германия). Исследование выполняли на аппарате Sysmex CS-5100 (Япония). Активность АТIII определяли в плазме при добавлении к ней избытка тромбина. При этом происходит ингибирование тромбина комплексом АТIII—гепарин пропорционально количеству АТIII в плазме. Оставшееся количество тромбина катализирует отщепление пара-нитроанилина (pNA) от синтетического хромогенного субстрата. Абсорбция свободного pNA, определяемая при 405 нм, обратно пропорциональна активности АТIII.

Концентрацию Д-димера определяли с применением иммунологического (иммунотурбидиметрического метода); использовали реагент Innovance D-Dimer, применяли калибратор Innovance D-Dimer, Siemens Health care Diagnostics Products

GmbH (Германия). В качестве контрольной системы выступала Innovance D-Dimer control, Siemens Health care Diagnostics Products GmbH (Германия). Исследование выполняли на аппарате Sysmex CS-5100 (Япония). При этом частицы полистирола, ковалентно покрытые моноклональным антителом, агрегируют при смешивании с образцами, содержащими Д-Димер. Область сшивки Д-димера имеет стереосимметричную структуру, то есть эпитоп для моноклонального антитела происходит дважды. Следовательно, одного антитела достаточно для того чтобы вызвать реакцию агрегации, которая измеряется турбидиметрически через увеличение мутности.

Оценку агрегации тромбоцитов с АДФ проводили с применением турбидиметрического метода; использовали реагент АДФ-Chrono-Log, Corporation (США). Исследование выполняли на оптическом агрегометре Chronolog-570. Для определения агрегации тромбоцитов с АДФ исследуемую плазму, обогащенную тромбоцитами, смешивали с индуктором (АДФ) в кювете агрегометра и регистрировали графически, путем записи агрегатограммы, возрастание светопропускания в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, образующихся под действием индукторов. По агрегатограмме определяли степень агрегации.

Гематокрит определяли расчетным методом с применением системы TEST point 3 in1 (ABN2, ABN1, Norm), ADVIA120, Siemens Health care Diagnostics Ltd (США). Исследование проводили на аппарате ADVIA120, Bayer Health Care (США).

#### **2.2.4.2 Специальные методы анализа электрокардиограммы**

С целью выявления кардиомиопатии левого предсердия нами были использованы следующие показатели ЭКГ: интервал PR (PR-interval), отклонение терминального отрезка Р-зубца (P-wave terminal force), длительность Р-зубца (P-wave duration) и дисперсия Р-зубца (P-wave dispersion).



Интервал PR определяли на ЭКГ как расстояние от начала зубца P до начала зубца R в отведении от конечностей, в котором продолжительность этого интервала наибольшая, обычно во II стандартном отведении. В качестве критерия предсердной кардиомиопатии нами принято значение, превышающее 200 мсек. [25].

Оценку показателя, характеризующего степень выраженности отклонения терминального концевго участка зубца P (P-wave terminal force), проводили в отведении V1 на ЭКГ, записанной в 12 отведениях со стандартной скоростью 50 мм/с, и рассчитывали как произведение длительности отрицательного колена зубца P в данном отведении в миллисекундах на глубину в милливольтгах отрицательного колена зубца P в этом же отведении (рис. 2). В качестве критерия наличия предсердной кардиомиопатии нами принято значение, превышающее 40 ед. [34; 72].

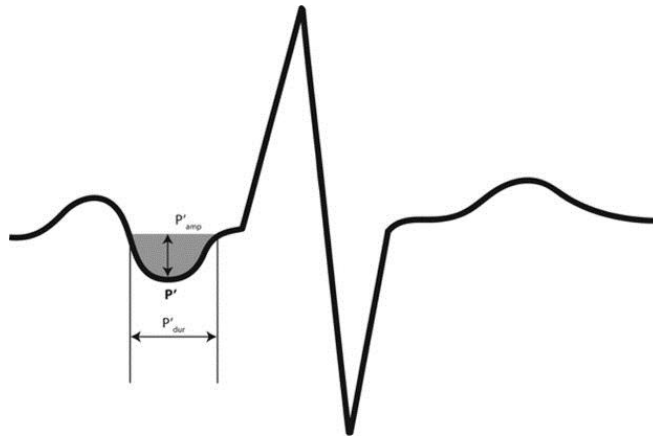


Рисунок 2 — Оценка отклонения терминального отрезка зубца P в отведении V1 на ЭКГ [34; 72]

Определение максимальной длительности зубца P проводили в отведениях II, III, aVF и V1. Измерение выполняли от начала до окончания зубца P на ЭКГ и выбирали максимальное значение длительности зубца P среди указанных выше отведений. В качестве критерия предсердной кардиомиопатии нами было принято значение, превышающее 110 мсек. [63].

Дисперсию зубца Р вычисляли путем определения максимальной и минимальной длительности зубца Р в стандартных 12 отведениях ЭКГ, в последующем дисперсию определяли как разницу минимального и максимального значения в миллисекундах (рис. 3). В качестве критерия предсердной кардиомиопатии нами использовано значение дисперсии зубца Р более 40 мсек. [9; 76].

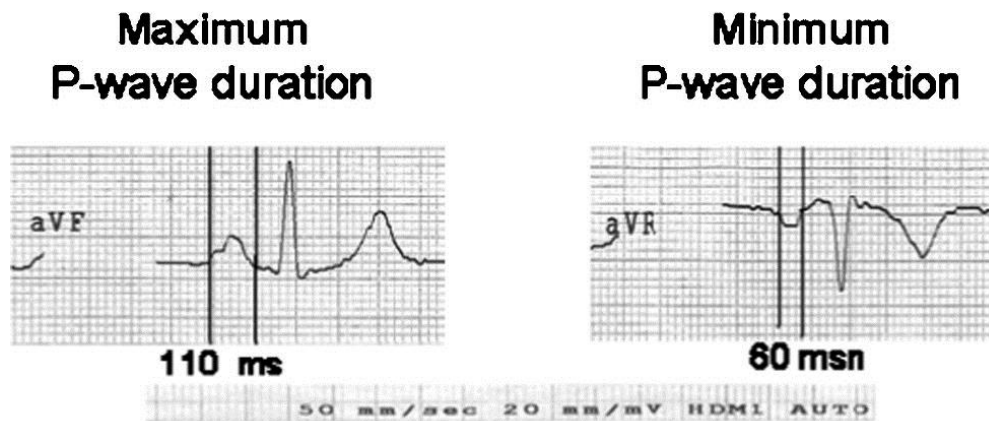


Рисунок 3 — Дисперсия зубца Р определяемая на ЭКГ как разница между максимальной минимальной длительностью зубца, на ЭКГ в 12 отведениях [64]

#### 2.2.4.3 Специальные методы оценки структуры и функции левого предсердия при эхокардиографии

Рутинно, только при проведении ЭХО-КГ, определяли максимальный объем левого предсердия. Однако измерения минимального объема левого предсердия и пре-А объема левого предсердия могут быть использованы для описания фазированной функции левого предсердия.

В качестве эхокардиографических критериев кардиомиопатии левого предсердия нами были проанализированы объемы левого предсердия (минимальный и максимальный объемы левого предсердия, Пре-А объем левого предсердия), индекс левого предсердия, значение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка ( $E_{mv}$ ), значение пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана ( $E'_{mv}$ ), отношение пиковой скорости ранне-диастолического

наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана ( $E/E'mv$ ), определение времени замедления ( $Emv$ ), (deceleration time пика ( $Emv$ ), отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка ( $Emv$ ) к скорости распространения потока раннего наполнения ( $Vp$ )) ( $Emv/Vp$ ).

Измерение объемов нами проводилось с использованием методики эллипсоида по методу Симпсона [15; 45], позволяющей наиболее точно рассчитать объемы левого предсердия. Эллипсоидная модель предполагает, что ЛП может быть адекватно представлено в виде вытянутого эллипса с объёмом, равным  $4\pi/3 * (L/2) * D(1/2) * (D2/2)$ , где  $L$  — длина длинной оси (эллипсоид);  $D1$  и  $D2$  — ортогональные поперечные размеры ЛП. Объем ЛП рассчитывали по биплановой формуле «диаметр — длина», где передне-задний размер ЛП из парастернальной позиции по длинной оси соответствует  $D1$ , медиально-латеральный размер по парастернальной короткой оси —  $D2$  и верхне-нижний размер ЛП из четырёхкамерной апикальной позиции —  $L$  [44; 77; 80]. При использовании метода Симпсона, легочные вены не включались в контур. Нижняя граница измерения проходила по плоскости кольца митрального клапана. Оценка минимального объема левого предсердия, максимального объема левого предсердия, а также пре-А объема левого предсердия проходила по стандартной методике с использованием записи, синхронизированной с ЭКГ. Запись ЭКГ осуществляли параллельно с выполнением ЭХО-КГ в стандартных отведениях от конечностей. Минимальный объем левого предсердия оценивали по кадру Эхо-КГ, на котором четко визуализировали закрытые створки митрального клапана, что соответствовало промежутку от окончания зубца Р до начала комплекса QRS на ЭКГ. Референсным значением минимального объема левого предсердия, полученного при оценке камер сердца у лиц, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, является  $9 \pm 4$  мл/м<sup>2</sup>. В качестве критерия предсердной кардиомиопатии нами использовано значение минимального объема левого предсердия, превышающее 20 мл. Максимальный объем левого предсердия определяли в фазу максимального расслабления предсердий, что соответствует окончанию зубца Т на ЭКГ. Пре-А

объем левого предсердия оценивали по кадру, предшествующему началу зубца R на ЭКГ. Для учета влияния размеров тела на размеры ЛП нами был использован индексированный объем левого предсердия, который рассчитывался как отношение максимального объема ЛП к наиболее часто используемому конституциональному параметру — площади поверхности тела, — данная методика широко описана в литературе [43; 46].

$$\text{Индекс ЛП} = \text{Макс. объем ЛП} / \text{Площадь поверхности тела (ППТ)} \text{ (м}^2\text{)} \quad (9).$$

В клинической практике использование индексированного объема левого предсердия, то есть использование индекса левого предсердия, позволяет учесть различия в конституции пациентов. Основываясь на рекомендациях ESC по лечению ХСН 2016 года, а также на результатах исследования ENGAGEAF-TIMI 48 [48], нами в качестве критерия предсердной кардиомиопатии принято значение, превышающее 29 мл/м<sup>2</sup>. Для оценки функции ЛП рассчитывали следующие показатели:

Фракцию изгнания левого предсердия (ФИ ЛП) определяли как:

$$\text{ФИ ЛП} = (\text{Макс. объем ЛП} - \text{Мин. объем ЛП}) / \text{Макс. объем ЛП} \quad (10).$$

Пассивную фракцию изгнания ЛП рассчитывали по формуле:

$$\text{ПФИ ЛП} = (\text{Макс. Объем ЛП} - \text{Пре-А объем ЛП}) / \text{Макс. Объем ЛП} \quad (11).$$

Активную (контрактильную) фракцию изгнания ЛП определяли по формуле:

$$\text{АФИ ЛП} = (\text{Пре-А объем ЛП} - \text{Мин. объем ЛП}) / \text{Пре-А объем ЛП} \quad (12).$$

В качестве признака снижения сократительной функции левого предсердия считали снижение общей фракции изгнания менее 45% [48]. Дополнительно для выявления предсердной кардиомиопатии использовали индекс экспансии ЛП, определяемый по формуле:

$$\text{ИЭ ЛП} = (\text{Макс. Объем ЛП} - \text{Мин. объем ЛП}) / \text{Мин. объем ЛП} \quad (13).$$

В качестве нормального значения, основываясь на данных исследования ENGAGE AF-TIMI 48 [48], нами использовалось значение, превышающее 90%.

В качестве исходных значений объемов левого предсердия с целью снижения возможной ошибки, вызванной погрешностью измерения, брались значения, полученные при оценке параметров в трех последовательных сердечных циклах.

С целью оценки диастолического наполнения левого и правого желудочков регистрировали трансмитральный и транстрикуспидальный потоки, анализировали показатели тканевой доплерографии. При оценке трансмитрального кровотока использовали режим импульсно-волнового доплера, регистрацию проводили в верхушечной четырехкамерной позиции. С помощью режима импульсно-волнового доплера регистрировали следующие параметры диастолической функции левого желудочка:

– пиковую скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка ( $E_{mv}$ ), (м/с);

– пиковую скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка ( $A_{mv}$ ), (м/с);

– отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка ( $E/A_{mv}$ ), (усл. ед.).

С помощью режима тканевой доплерографии регистрировали следующие параметры диастолической функции левого желудочка:

– пиковую скорость раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана ( $E'_{mv}$ ) (м/с);

– отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана ( $E/E'_{mv}$ ), (усл. ед.) [80].

Также определяли время замедления пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка ( $E_{mv}$ ), (deceleration time (DT)), отражающего степень диастолической дисфункции ЛЖ. Для этого в апикальной

четырёхкамерной позиции измеряли пиковую скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (Emv) и определяли время ее замедления (рис. 4).

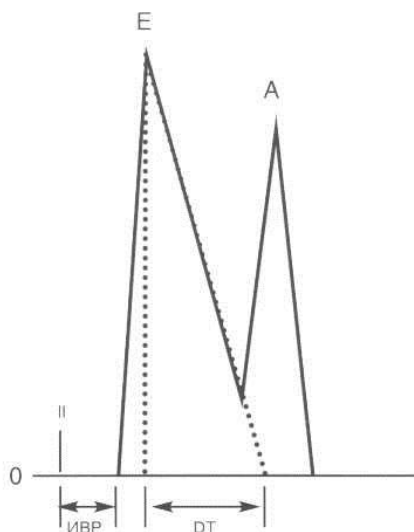


Рисунок 4 — Определение времени замедления пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Emv) (Deceleration time (DT))

### 2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с применением пакета IBM SPSS Statistics 18. При анализе вида распределения, с использованием критерия Колмогорова-Смирнова для анализируемых данных, гипотеза нормального распределения была отвергнута. Для количественных переменных вычисляли среднее значение с указанием стандартного отклонения, для качественных переменных — относительную частоту проявления признака в процентах. При сравнении количественных переменных использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении качественных переменных — двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки связи качественных признаков, по которым были выявлены значимые различия между группами, с вероятностью развития инсульта проводили однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Глава 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты I этапа исследования

Нами было проанализировано 2262 истории болезни пациентов, перенесших инсульт и имеющих указания на наличие фибрилляции предсердий. В соответствии с указанными выше критериями (см. гл. 2) были отобраны 72 пациента, которые имели 1 дополнительный фактор риска инсульта, обуславливающий наличие 1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (3,18% от всех проанализированных историй болезни). 22 пациента исключены из анализа, так как в историях болезни отсутствовали сведения о выполнении эхокардиографии или ультразвукового дуплексного сканирования брахицефальных артерий. В результате в основную группу были включены 50 пациентов, из них 34 мужчины (68%) и 16 женщин (32%), удовлетворяющих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Группу сравнения составили 68 пациентов с ФП, не переносивших инсультов и системных эмболий, релевантных по полу и возрасту пациентам основной группы; среди них 42 мужчины (61,8%) и 26 женщин (38,2%).

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнительная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и одним дополнительным фактором риска тромбэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, переносивших и не переносивших ишемический инсульт

Показатель	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 68)	p
Возраст, лет, (СО)	62,44±6,94	61,8±7,56	0,53
Мужчины, n (%)	34 (68)	42 (61,8)	0,56
Женщины, n (%)	16 (32)	26 (38,2)	0,56
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	5 (9,6)	9(13)	0,78
Курение, n (%)	20 (38,5)	27 (39,1)	1,0
Гиперлипидемия, n (%)	32 (61,5)	39 (56,5)	0,71
Факторы риска, обуславливающие наличие 1 дополнительного балла по шкале CHA2DS2-VASc			
АГ, n (%)	29 (55,8)	46 (66,7)	0,26
Сахарный диабет, n (%)	2 (3,8)	2 (2,9)	1,0
Сердечно-сосудистое заболевания (перенесенный в прошлом ИМ, АПАНК, осложнение атеросклеротические бляшки в аорте), n (%)	0 (0)	1 (1,4)	1,0
ХСН, n (%)	0 (0)	2 (2,9)	0,51
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	15 (28,8)	16 (23,2)	0,53
Число баллов по CHA2DS2-VASc, (СО)	1,23±0,42	1,38±0,49	0,23
Число баллов по HAS-BLED, (СО)	0,71±0,45	0,77±0,49	0,10
Постоянная форма ФП, n (%)	24 (48)	16 (23,9)	0,01
Терапия пероральными антикоагулянтами, n (%)	7 (13,5)	13 (19,1)	0,47
Антиромбоцитарная терапия	17 (34)	3 (4,4)	0,006
Предшествующая антиаритмическая терапия	10 (20)	30 (44,1)	0,007
Протеинурия	14 (28)	14 (20,6)	0,51



Как следует из таблицы 4, статистически значимых различий между группами по демографическим параметрам не наблюдалось. Не отмечено также различий в распространенности отдельных ФР, обуславливающих наличие одного дополнительного балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Наиболее распространенными из этих ФР в обеих группах были АГ (55,8% и 66,7% соответственно) и возраст  $\geq$  65 лет (28,8% в основной группе и 23,2% в группе сравнения). Между группами не наблюдали статистически значимых различий по распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, не входящих в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: наличие отягощённого по сердечно-сосудистой патологии семейного анамнеза, курение, гиперлипидемия. По частоте выявляемости протеинурии различий между группами не отмечено (28% пациентов основной и 20,6% пациентов контрольной группы;  $p = 0,51$ ). Степень риска кровотечений, оцениваемая по шкале HAS-BLED, также не имела статистически достоверных различий. Пациенты основной группы чаще принимали антитромбоцитарные препараты (Ацетилсалициловую кислоту, Клопидогрель, Тикагрелор или их комбинации) до индексной госпитализации, чем пациенты группы сравнения (34% и 4,4% соответственно;  $p = 0,006$ ). В то же время частота приема антикоагулянтной терапии значимо не различалась (13,5% — в основной группе и 19,1% — в группе сравнения;  $p = 0,47$ ). Статистически значимые различия выявлены в частоте приема антиаритмических препаратов. Отмечена более высокая частота их применения в группе сравнения (44,1% против 20% в основной группе;  $p = 0,007$ ). Постоянная форма ФП в группе пациентов, переносивших инсульт, выявлялась достоверно чаще, чем в группе пациентов, не переносивших инсульт (48% против 23,9% соответственно;  $p = 0,01$ ).

Результаты инструментальных исследований, проведённых пациентам основной группы и группы сравнения, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты инструментальных исследований

Показатель	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 68)	p
Толщина МЖП, мм, (СО)	1,2±0,13	1,1±0,20	0,003
Толщина ЗСЛЖ, мм, (СО)	1,14±0,24	1,09±0,21	0,008
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , (СО)	124,23±23,33	106,36±29,49	< 0,0001
КДРЛЖ, см, (СО)	4,88±0,66	4,97±0,58	0,31
КСРЛЖ, см, (СО)	3,35±0,78	3,34±0,68	0,77
ФВ ЛЖ по Симпсон, %, (СО)	54,38±7,32	55,26±7,12	0,66
ФВ ЛЖ по Тейхольц, %, (СО)	63,38±7,2	62,22±7,16	0,27
Ширина ЛП, см, (СО)	4,27±0,58	4,22±0,54	0,55
Длина ЛП, см, (СО)	6,05±1,01	5,82±0,79	0,12
Объем ЛП, мл, (СО)	73,63±26,77	70,19±24,65	0,38
Толщина КИМ, мм, (СО)	1,00±0,15	0,9±0,13	<0,0001

Как следует из таблицы 5, при сравнении групп выявлены статистически значимые различия показателей, характеризующих степень выраженности гипертрофии левого желудочка. Так, в группе пациентов, переносивших инсульт, толщина МЖП составила 1,2±0,13 см, а в группе пациентов, не переносивших инсульта, — 1,1±0,20 см; p = 0,003. Толщина ЗСЛЖ была больше в основной группе и составила 1,14±0,24 см, тогда как в группе сравнения она соответствовала значению 1,09±0,21 см; p = 0,008. Значение ИММЛЖ составило 124,23±23,33 г/м<sup>2</sup> в основной группе и 106,36±29,49 г/м<sup>2</sup> в группе сравнения, соответственно; p<0,0001.

При анализе эхокардиографических показателей, отражающих размеры левого желудочка, статистически значимых различий между группами не отмечено. Значение КДР левого желудочка в основной группе составило 4,88±0,66 см, в то время как в группе сравнения — 4,97±0,58 см; p = 0,31. КСР ЛЖ в основной группе был 3,35±0,78 см, а в группе сравнения — 3,34±0,68 см; p = 0,77. Фракция выброса левого желудочка, оцененная по методу Симпсона, также не имела

статистически достоверных различий между группами. В группе пациентов, переносивших инсульт, ее значение составило  $54,38 \pm 7,32\%$ , в группе пациентов, не переносивших инсульта, —  $55,26 \pm 7,12\%$ ;  $p = 0,66$ . Аналогичные результаты были получены при оценке ФВ ЛЖ по методу Тейхольца: в основной группе ФВ ЛЖ была  $63,38 \pm 7,2\%$ ,  $62,22 \pm 7,16\%$  — в группе сравнения;  $p = 0,27$ .

Ширина ЛП в основной группе составила  $4,27 \pm 0,58$  см, а в группе сравнения значение этого показателя было  $4,22 \pm 0,54$  см;  $p = 0,55$ . Аналогичные данные получены в отношении длины ЛП. Средние значения в группе пациентов, переносивших ИИ, хотя и превышали аналогичный показатель в группе пациентов, не переносивших ИИ ( $6,05 \pm 1,01$  см против  $5,82 \pm 0,79$  см соответственно), статистически значимых различий между группами при этом выявлено не было;  $p = 0,12$ . Объем ЛП также существенно не отличался у пациентов основной группы и группы сравнения и составил  $73,63 \pm 26,77$  мл и  $70,19 \pm 24,65$  мл соответственно;  $p = 0,38$ .

При сопоставлении результатов УЗДС БЦА между группами выявлены статистически достоверные различия. Толщина КИМ в основной группе была достоверно выше —  $1,00 \pm 0,15$  мм против  $0,9 \pm 0,13$  мм в группе сравнения;  $p < 0,0001$ .

Частота встречаемости клинически значимых изменений органов-мишеней, по данным инструментальных методов исследования, представлена на рисунке 5.

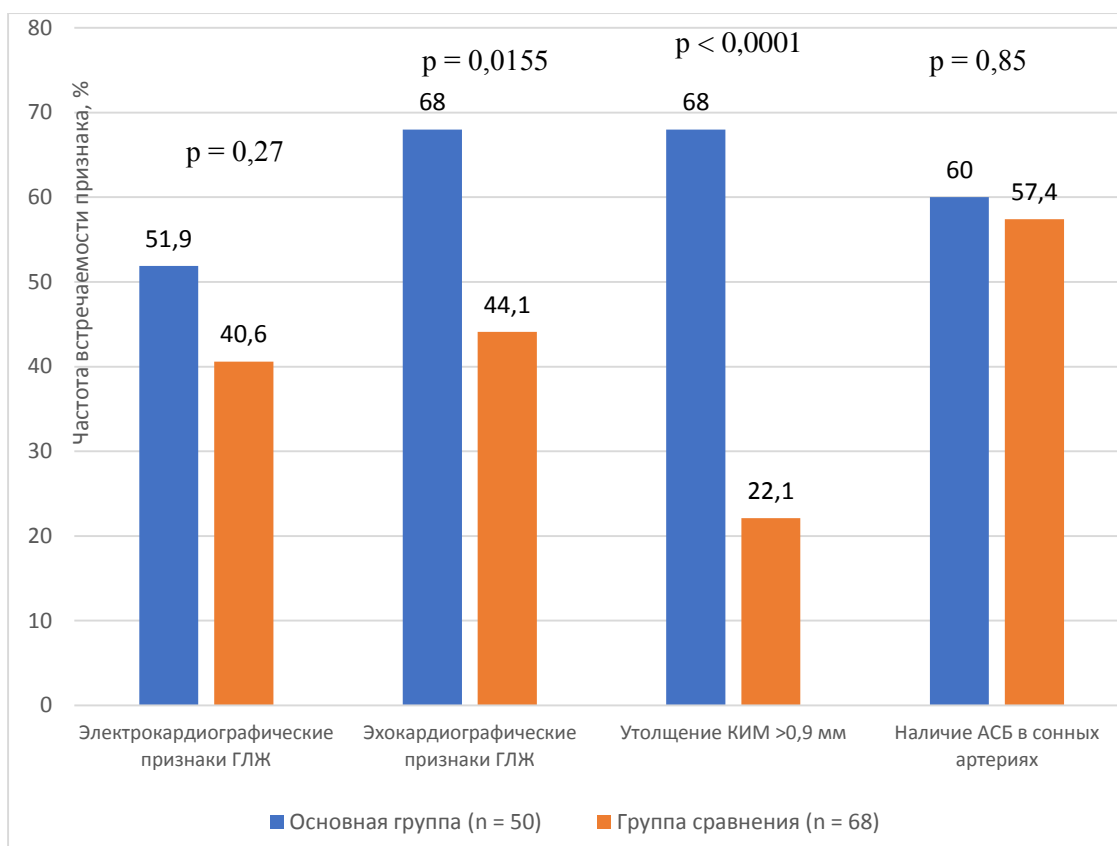


Рисунок 5 — Частота встречаемости клинически значимых изменений органов мишеней по данным инструментальных методов исследования

Как показано на рисунке 1, частота выявления электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ в исследованных группах значимо не различалась: 26 пациентов (51,9 %) в основной группе и 28 пациентов (40,6%) в группе сравнения;  $p = 0,27$ . Наличие эхокардиографических признаков ГЛЖ значимо чаще отмечалось в группе пациентов, переносивших ИИ: 34 (68%) против 30 (44,1%) у пациентов, не переносивших ИИ;  $p = 0,015$ .

При оценке результатов УЗДС БЦА в качестве порогового нами принято значение толщины КИМ сонных артерий 0,9 мм. В основной группе количество пациентов, у которых толщина КИМ превышала указанное значение, составило 34 человека (68%), а в группе сравнения — только 15 пациентов (22,1%);  $p < 0,0001$ . Однако по частоте выявления АСБ в сонных артериях различия между группами были статистически недостоверными. В основной группе АСБ выявлена у 30 (60%) пациентов против 39 (57,4%) в группе сравнения;  $p = 0,85$ .

На основании полученных данных, мы провели оценку ассоциации показателей, не учитываемых шкалой CHA2DS2-VASc, с риском развития ИИ. Результаты расчета отношения шансов для качественных переменных, не входящих в шкалу CHA2DS2-VASc, при проведении однофакторного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Отношение шансов для качественных переменных, не входящих в шкалу CHA2D2S-VASc

Фактор	ОШ	95 % ДИ
Семейный анамнез ССЗ	0,71	0,22-2,26
Курение	0,97	0,46-2,04
Гиперлипидемия	1,23	0,59-2,56
Постоянная форма ФП	2,552	1,233 - 5,281
ГЛЖ по данным ЭхоКГ	2,673	1,252 - 5,709
Утолщение КИМ сонных артерий	5,536	2,643 - 11,594
Наличие АСБ в сонных артериях	0,863	0,445 - 1,675

Как следует из таблицы 6, значимая ассоциация с риском ИИ выявлена для постоянной формы ФП, ГЛЖ по данным эхокардиографии (увеличение ИММЛЖ), увеличения толщины КИМ сонных артерий. Статистически значимой связи между отягощённым по сердечно-сосудистым заболеваниям семейным анамнезом, гиперлипидемией, курением, наличием АСБ в сонных артериях не выявлено.

Для выявления независимых факторов, влияющих на риск развития ИИ, не входящих в шкалу CHA2DS-2VASc, проведен многофакторный анализ, по результатам которого следует, что независимыми переменными, ассоциированными с увеличением ОШ ИИ, являются постоянная форма ФП и увеличение толщины КИМ сонных артерий > 0,9 мм. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Многофакторные отношения шансов для качественных переменных, не входящих в шкалу CHA2DS2-VASc

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Постоянная форма ФП	3,47	1,48-8,42
Утолщение КИМ сонных артерий	6,00	2,54-15,49

### 3.2 Результаты исследования «случай-контроль» в подгруппе пациентов с артериальной гипертонией

Как следует из представленных выше данных, основные различия между группами были выявлены в отношении показателей, отражающих состояние органов-мишеней АГ. В связи с этим нами был проведён отдельный сравнительный анализ групп пациентов, переносивших и не переносивших ИИ, у которых в качестве ФР, обуславливающего 1 дополнительный к полу бал в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc, выступала АГ.

Основную группу составили 37 пациентов, удовлетворяющих критериям включения и не имеющих критериев исключения, из них 27 мужчин (73%) и 10 женщин (27%). Группа сравнения включала 48 пациентов, 29 мужчин (60,42%) и 19 женщин (39,58%), удовлетворяющих всем критериям включения и не имевших критериев исключения. У всех пациентов в обеих группах были доступны для анализа данные ЭКГ, ЭХО-КГ и УЗДС БЦА.

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Сравнительная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и одним дополнительным фактором риска тромбэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, обусловленным артериальной гипертонией, переносивших и не переносивших ишемический инсульт

Показатель	Основная группа (n = 37)	Группа сравнения (n = 48)	p
Возраст, лет, (СО)	60,15±6,13	60,15±4,85	0,98
Мужчины, n (%)	27 (73,0)	29 (60,42)	0,22
Женщины, n (%)	10 (27,0)	19 (39,58)	0,22
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	4 (10,81)	9 (18,75)	0,30
Курение, n (%)	14 (37,84)	20 (41,67)	0,72
Гиперхолестеринемия, n (%)	24 (64,86)	30 (62,50)	0,82
Персистирующая форма ФП, n (%)	18 (48,65)	7 (14,58)	0,001
Терапия пероральными антикоагулянтами, n (%)	6 (16,22)	15 (31,25)	0,1
Антитромбоцитарная терапия, n (%)	2 (5,41)	11 (22,92)	0,76

В соответствии с данными, представленными в таблице 8, между группами не наблюдалось статистически значимых различий по демографическим параметрам, распространенности ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Частота приема антикоагулянтной терапии в основной группе была количественно ниже, чем в группе сравнения, однако различия не достигали статистической значимости. Постоянная форма ФП в группе пациентов, переносивших ИИ, выявлялась достоверно чаще, чем в группе сравнения (48,65% и 14,58% соответственно;  $p = 0,001$ ).

Результаты инструментальных исследований, проведенных пациентам основной группы и группы сравнения, представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Результаты инструментальных исследований

Показатель	Основная группа (n = 37)	Группа сравнения (n = 48)	p
МЖП (СО), мм	1,20±0,14	1,13±0,19	0,029
Толщина ЗСЛЖ (СО), мм	1,13±0,27	1,11±0,22	0,77
ИММЛЖ (СО), г/м <sup>2</sup>	125,73±23,50	103,60±27,62	0,0001
ФВ ЛЖ по Симпсон (СО), %	54,69±7,48	57,31±6,79	0,09
Ширина ЛП, (СО), мм	4,28±0,64	4,23±0,54	0,75
Длина ЛП (СО), мм	6,08±1,10	5,72±0,83	0,1
Объем ЛП, (SD), мл	76,61±29,77	69,56±24,44	0,24
Толщина КИМ (СО), мм	1,04±0,14	0,87±0,13	<0,0001

Как следует из данных, представленных в таблице 9, сразу несколько показателей, свидетельствующих о наличии и степени выраженности ГЛЖ, в основной группе имели более высокие значения. Толщина МЖП была значимо больше в группе пациентов, перенесших ИИ: 1,20±0,14 см против 1,13±0,19 см в группе сравнения;  $p = 0,029$ . При этом по толщине ЗСЛЖ различий между группами не отмечалось — 1,13±0,27 см и 1,11±0,22 см соответственно;  $p = 0,77$ . ИММЛЖ был значимо выше среди пациентов основной группы (125,73±23,50 г/м<sup>2</sup>), чем у пациентов в группе сравнения (103,60±27,62 г/м<sup>2</sup>;  $p = 0,0001$ ). При анализе данных ЭХО-КГ, отражающих размеры и объем ЛП, в основной группе

отмечено более выраженное увеличение ЛП, однако без статистически значимых различий между группами.

При анализе данных, полученных при проведении УЗДС БЦА, также выявлены достоверные различия между группами в отношении толщины КИМ сонных артерий:  $1,04 \pm 0,14$  мм — в основной группе и  $0,87 \pm 0,13$  мм — в группе сравнения;  $p < 0,0001$ .

Частота встречаемости клинически значимых изменений органов-мишеней, по данным инструментальных методов обследования, представлена на рисунке 6.

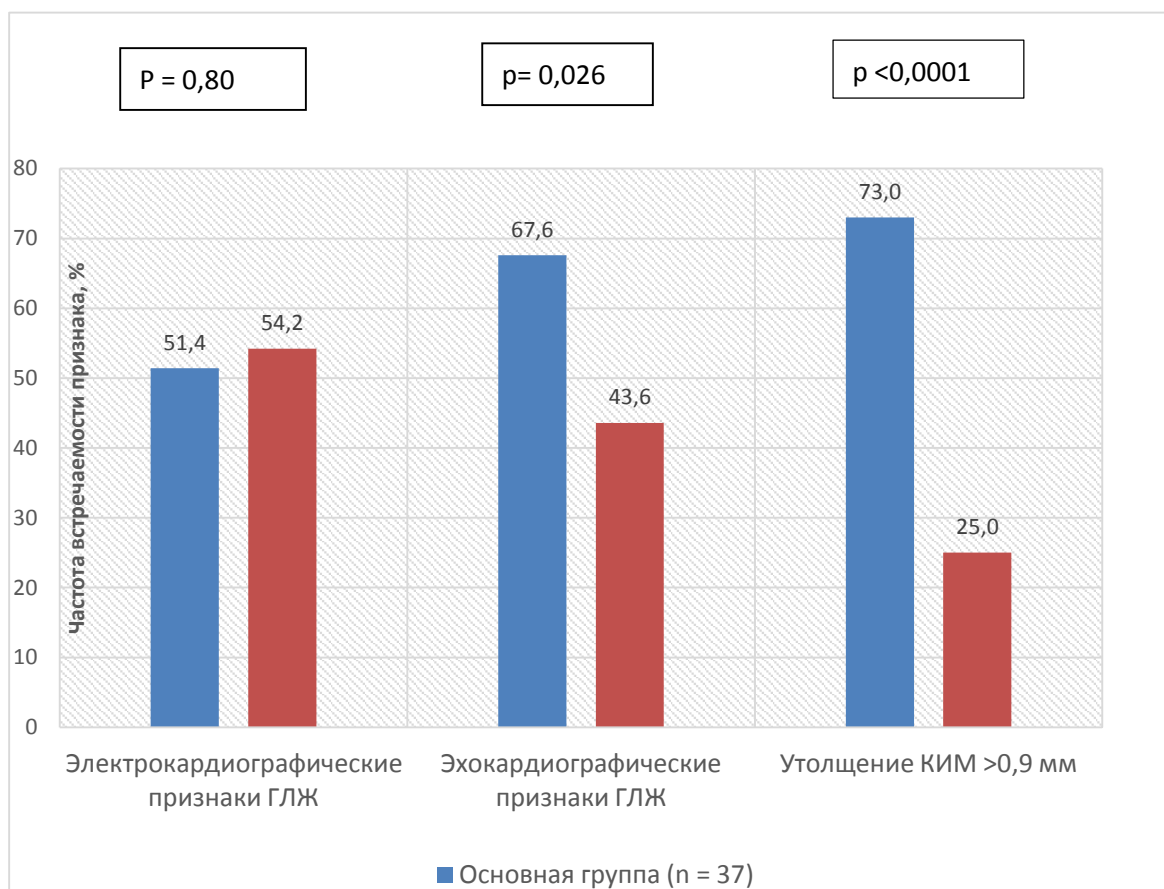


Рисунок 6 — Частота встречаемости клинически значимых изменений органов-мишеней по данным инструментальных методов обследования

Как показано на рисунке 6, частота регистрации ЭКГ-критериев ГЛЖ в основной и группе сравнения статистически значимо не различалась — 19 (51,4%) и 26 (54,2%) соответственно;  $p=0,80$ . При этом частота выявления ГЛЖ по Эхо-КГ критериям была достоверно выше в группе пациентов, переносивших ИИ: 25



(67,6%) — в основной группе и 21 (43,65%) — в группе сравнения;  $p = 0,026$ . Утолщение КИМ  $> 0,9$  мм также выявлялось значимо чаще в основной группе пациентов: 27 (73%) против 12 (25%) в группе сравнения;  $p < 0,0001$ .

Результаты однофакторного анализа связи качественных переменных, не входящих в шкалу CHA2DS2-VASc, с риском ИИ представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Отношение шансов для качественных переменных, не входящих в шкалу CHA2DS2-VASc

Фактор	ОШ	95 % ДИ
Семейный анамнез ССЗ	0,51	0,14-1,82
Курение	0,82	0,34-1,34
Гиперлипидемия	1,23	0,59-2,56
Постоянная форма ФП	5,28	1,88 - 14,80
ГЛЖ по данным ЭхоКГ	2,81	1,15 - 6,91
Утолщение КИМ сонных артерий	7,88	2,96 - 20,94

Как следует из таблицы 10, статистически значимая ассоциация с возрастанием риска ИИ у пациентов с ФП выявлена для постоянной формы ФП, ЭХО-КГ признаков ГЛЖ, увеличения толщины КИМ. При этом связи между отягощённым по сердечно-сосудистым заболеваниям семейным анамнезом, гиперлипидемией и курением не выявлено.

### **3.3 Сравнительный анализ структурно-функциональных характеристик левого предсердия и показателей гемостаза в зависимости от состояния стенки сонных артерий**

При проведении первого этапа исследования в качестве факторов, не входящих в шкалу CHA2D2S-VASc и оказывающих независимое влияние на риск ИИ у пациентов с 1 дополнительным к полу баллом при оценке по данной шкале, были идентифицированы постоянная форма ФП и увеличение толщины КИМ сонных артерий  $> 0,9$  мм. С учетом полученного для увеличения толщины КИМ сонных артерий при проведении многофакторного анализа наибольшего значения

ОШ ИИ, именно этот показатель был использован нами в качестве критерия для разделения пациентов с ФП, включенных во второй этап исследования, на группы для сравнения структурных и функциональных изменений ЛП и параметров гемостаза.

Основную группу составил 21 пациент с пароксизмальной формой неклапанной ФП и АГ, у которых, по данным УЗДС БЦА, определялось утолщение КИМ > 0,9 мм и которые согласились принимать в качестве профилактики ИИ Дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг 2 раза в день. Группу сравнения составил 19 пациентов, которые также имели пароксизмальную форму неклапанной ФП и АГ, у которых, по данным УЗДС БЦА, толщина КИМ была менее 0,9 мм.

Основные исходные клинико-демографические характеристики групп пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Исходные клинико-демографические характеристики групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 19)	p
Возраст, лет, (СО)	59±5,95	56,42±6,55	0,16
Вес, кг, (СО)	94,78±17,27	93,4±22,19	0,56
Рост, м, (СО)	1,73±0,08	1,71±0,09	0,41
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , (СО)	31,75±6,02	32,37±9,13	0,49
ППТ, м <sup>2</sup> , (СО)	2,13±0,21	2,09±0,24	0,62
Длительность ФП, лет, (СО)	1,44±1,10	0,76±1,03	0,008
Стаж АГ лет, (СО)	10,48±9,56	11,21±10,64	0,91
Максимальное систолическое АД, мм рт ст, (СО)	175,48±23,18	181,84±32,75	0,49
Максимальное диастолическое АД, мм рт ст, (СО)	99,05±9,44	100,00±15,28	0,88
Класс EHRA, n (%)			0,14
0	5 (23,81%)	2 (10,53%)	
1	15 (71,43%)	12 (63,16%)	
2	1 (4,76%)	5 (26,32%)	

В результате последовательного набора пациентов, в основную группу было включено 14 мужчин (66,67%) и 7 женщин (33,33%). Группу сравнения составили 7 мужчин (36,84%) и 12 женщин (63,16%), значимых различий по половому составу между группами не бы отмечалось ( $p=0,117$ ). Средний возраст пациентов в основной группе составил  $59\pm 5,95$  года, а в группе сравнения —  $56,42\pm 6,55$  года, таким образом группы не имели различий по возрастному составу;  $p=0,156$ . Между группами также не было выявлено значимых различий по основным антропометрическим показателям. Также не было отмечено различий в отношении риска кровотечений, рассчитанного с применением шкалы HAS-BLED. В целом риск кровотечений у включенных в исследование пациентов был расценен как низкий. В группе пациентов с утолщением КИМ сонных артерий лишь 5 пациентов имели 1 балл, в группе контроля — только 1 пациент (23,8% против 5,26% соответственно;  $p = 0,186$ ). В остальных случаях ФР риска кровотечений по шкале HAS-BLED не выявлялось. Между группами не было выявлено достоверных различий как по длительности анамнеза АГ, так и по уровню максимального систолического и диастолического АД, который оценивался на основании сведений, полученных при опросе пациентов о результатах амбулаторного самоконтроля АД. Как следует из таблицы 8, средний стаж АГ в основной группе составил  $10,48\pm 9,56$  года, в группе сравнения —  $11,21\pm 10,64$  года;  $p = 0,91$ . Максимальный уровень систолического АД в основной группе был  $175,48\pm 23,18$  мм рт. ст., в группе сравнения несколько выше —  $181,84\pm 32,75$  мм рт. ст.;  $p = 0,49$ . В отношении максимального уровня диастолического АД были получены аналогичные результаты: максимальный уровень диастолического АД среди пациентов основной группы составил  $99,05\pm 9,44$  мм рт. ст., в то время как в группе в группе сравнения  $100,00\pm 15,28$  мм рт. ст.;  $p = 0,88$ . Степень выраженности клинических проявлений ФП при оценке по шкале EHRA также значимо не различалась между группами. Длительность анамнеза ФП у пациентов основной группы была достоверно большей, чем у пациентов группы сравнения:  $1,44\pm 1,10$  года против  $0,76\pm 1,03$  года соответственно;  $p = 0,008$ .

Показатели ЭКГ, характеризующие наличие предсердной кардиомиопатии, представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Изменения ЭКГ, характеризующие наличие предсердной кардиомиопатии

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 19)	p
Частота сердечных сокращений, в мин., (СО)	71,33±8,43	67,47±10,17	0,2
Длительность PR интервала на ЭКГ, мсек, (СО)	172,71±21,68	168,16±31,15	0,32
Конечный отрезок зубца Р в отведении V1 на ЭКГ, мсек*мм, (СО)	55,71±24,81	32,63±19,96	0,004
Максимальная длительность зубца Р на ЭКГ, мсек, (СО)	131,90±28,22	112,11±19,32	0,015
Дисперсия зубца Р на ЭКГ, мсек, (СО)	55,24±21,82	26,32±15,35	0,005

Как следует из таблицы 12, между группами не было продемонстрировано значимых различий в отношении частоты сердечных сокращений, которая в основной группе составила  $71,33 \pm 8,43$  ударов в минуту, а в группе сравнения —  $67,47 \pm 10,17$  ударов в минуту;  $p = 0,2$ . Длительность интервала PR на ЭКГ не имела отличий между основной группой пациентов и группой сравнения; его продолжительность в основной группе составила  $172,71 \pm 21,68$  мсек, а в группе сравнения —  $168,16 \pm 31,15$  мсек;  $p = 0,32$ . При этом в отношении других параметров ЭКГ, свидетельствующих о наличии предсердной кардиомиопатии, между группами были обнаружены статистически значимые различия. Значение конечного отрезка зубца Р на ЭКГ в отведении V1 в основной группе составило  $55,71 \pm 24,81$ , тогда как в группе сравнения —  $32,63 \pm 19,96$ ;  $p = 0,004$ . Максимальная длительность зубца Р в основной группе составила  $131,9 \pm 28,22$  мсек и  $112,11 \pm 19,32$  мсек — в группе сравнения;  $p = 0,015$ . Дисперсия зубца Р также имела статистически достоверные различия между группами: в основной группе ее значение соответствовало  $55,24 \pm 21,82$  мсек, тогда как в группе сравнения — только  $26,32 \pm 15,35$  мсек;  $p = 0,005$ .

В дальнейшем нами была выполнена оценка встречаемости ЭКГ критериев ГЛЖ и критериев предсердной кардиомиопатии. Результаты проведенного анализа представлены на рисунке 7.

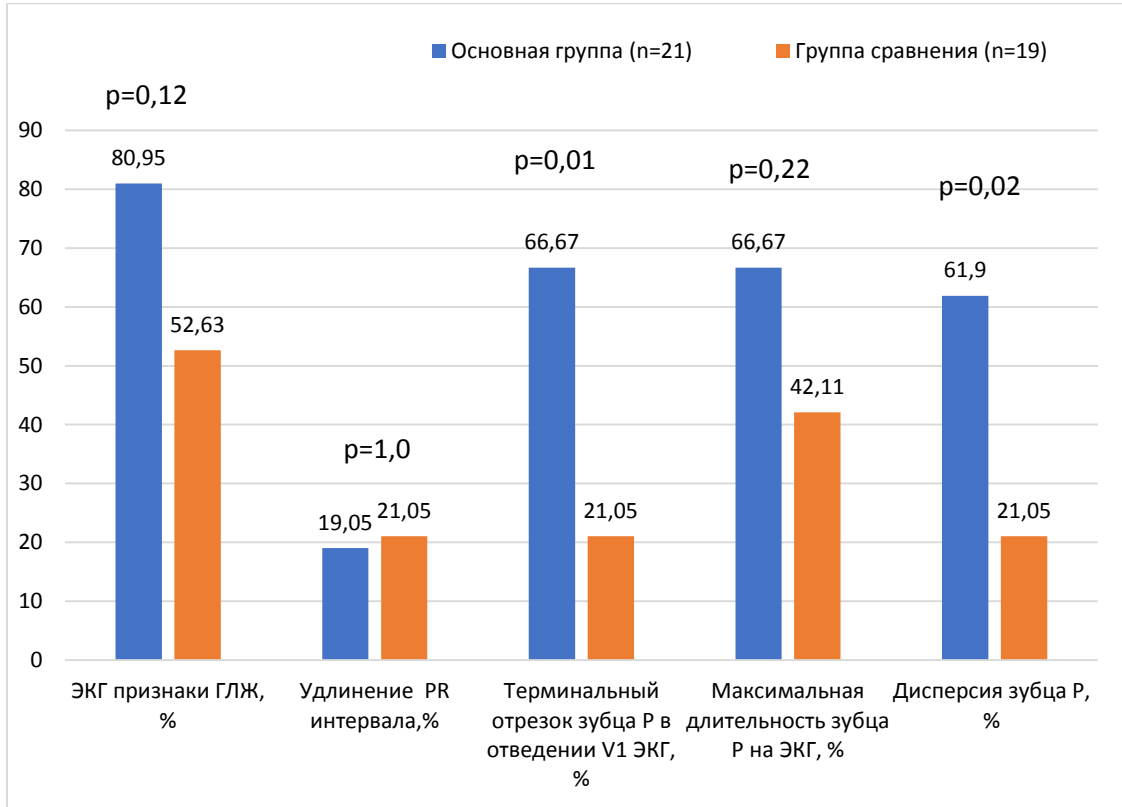


Рисунок 7 — Частота выявления ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭКГ-критериев предсердной КМП

Как видно на рисунке 7, между группами были выявлены различия по частоте выявляемости такого критерия предсердной кардиомиопатии, как терминальный отрезок зубца Р в отведении V1 ЭКГ. Среди пациентов основной группы этот маркер был выявлен у 14 человек (66,67%), тогда как у пациентов группы сравнения он встречался в 4 случаях (21,05%);  $p=0,010$ . Также были показаны различия между группами по частоте встречаемости патологической длительности зубца Р, определяемой на ЭКГ. Среди пациентов, имеющих утолщение КИМ, по данным УЗДС БЦА, значения этого параметра превышали нормативные у 13 пациентов (61,90%), тогда как среди пациентов группы сравнения — только у 4 пациентов (21,05%);  $p=0,022$ . В отношении других показателей, характеризующих

наличие предсердной кардиомиопатии, различий между группами продемонстрировано не было.

Результаты сравнительного эхокардиографического исследования групп, отражающих параметры предсердной кардиомиопатии, представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Результаты эхокардиографического исследования

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 19)	p
МЖП, мм, (СО)	1,21±0,13	1,08±0,18	0,07
Толщина ЗСЛЖ, мм, (СО)	1,15±0,10	1,03±0,16	0,012
ММЛЖ гр, (СО) – надо поменять местами	228,44±38,57	206,19±65,02	0,20
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , (СО)	107,97±17,55	98,05±26,62	0,05
КДР ЛЖ, см, (СО)	4,93±0,37	5,02±0,63	0,57
КСР ЛЖ, см, (СО)	3,24±0,34	3,21±0,64	0,21
КДО ЛЖ, мл, (СО)	97,67±19,00	93,89±25,69	0,34
КСО ЛЖ, мл, (СО)	41,33±15,05	40,68±20,47	0,42
Давление в легочной артерии, мм рт. ст. (СО)	23,29±6,25	24,95±8,64	0,50
Фракция выброса ЛЖ по Симпсон, %, (СО)	59,38±9,82	59,05±6,77	0,65
Ширина ЛП, см, (СО)	4,12±0,48	4,01±0,48	0,48
Длина ЛП, см, (СО)	5,76±0,56	5,61±0,95	0,56
Индекс ЛП, (СО)	31,27±6,05	30,08±9,04	0,63
Минимальный объем ЛП, мл, (СО)	46,05±11,17	41,42±16,27	0,31
Максимальный объем ЛП, мл, (СО)	73,19±14,96	67,26±24,74	0,37
пре -А объем ЛП, мл, (СО)	55,62±12,52	49,53±18,87	0,24
Фракция изгнания ЛП %, (СО)	37,02±7,99	38,26±7,36	0,61
Пассивная фракция изгнания ЛП %, (СО)	23,67±9,27	25,97±8,77	0,42
Активная фракция изгнания ЛП %, (СО)	17,50±2,73	16,56±2,63	0,28
Индекс экспансии ЛП %, (СО)	61,38±21,69	64,28±20,63	0,67
Пик E, м/с, (СО)	0,73±0,17	0,72±0,13	0,84
Пик E', м/с, (СО)	0,10±0,012	0,09±0,018	0,34
Отношение E/E', усл. ед., (СО)	7,49±1,47	8,14±2,59	0,75

Е/Vp, усл. ед., (СО)	114,86±29,49	134,79±41,71	0,09
Длительность нисходящего колена пика Е, мсек, (СО)	264,10±49,75	238,79±65,38	0,18
Ширина ПП, см, (СО)	3,70±0,80	3,57±0,58	0,69
Длина ПП, см, (СО)	4,91±0,51	4,85±0,81	0,78
Объем ПП, мл, СО	42,85±15,16	41,80±12,20	0,91
Правый желудочек (проксимальный D RVOT), см, (СО)	2,99±0,30	2,90±0,30	0,26
Срединный размер ПЖ, см, (СО)	3,24±0,18	3,22±0,25	0,40
Толщина передней стенки ПЖ, см, (СО)	0,42±0,10	0,39±0,08	0,21
Ширина восходящей аорты, см, (СО)	3,52±0,25	3,34±0,32	0,052

Как следует из данных, представленных в таблице 13, несколько показателей, характеризующих степень выраженности гипертрофии левого желудочка, в основной группе превосходят таковые в группе сравнения. Толщина ЗСЛЖ в основной группе составила  $1,15 \pm 0,10$  см, а в группе сравнения —  $1,03 \pm 0,16$  см;  $p=0,012$ . Кроме того, различия на грани статистической значимости выявлены между группами в отношении ИММЛЖ: в основной группе —  $107,97 \pm 17,55$  г/м<sup>2</sup>, в группе сравнения —  $98,05 \pm 26,62$  г/м<sup>2</sup>;  $p=0,05$ .

При анализе эхокардиографических показателей, отражающих размеры левого желудочка, различий между группами, позволяющих говорить об их статистической значимости, выявлено не было. Так, КДР ЛЖ в основной группе составил  $4,93 \pm 0,37$  см, а в группе сравнения —  $5,02 \pm 0,63$ ;  $p=0,57$ . КСР ЛЖ также не имел достоверных различий между группами: в основной группе его значение составило  $3,24 \pm 0,34$  см, в то время как в группе сравнения —  $3,21 \pm 0,64$  см;  $p=0,21$ . Аналогичные данные были получены и в отношении объемных показателей левого желудочка. В основной группе КДО ЛЖ составил  $97,67 \pm 19,00$  мл, в группе сравнения —  $93,89 \pm 25,69$  мл;  $p=0,34$ . КСО ЛЖ также не имел существенных различий между группами. Основное его значение составило  $41,33 \pm 15,05$  мл, в группе сравнения —  $40,68 \pm 20,47$  мл;  $p=0,34$ . Фракция выброса левого желудочка,

оцененная по методу Симпсона, практически не отличалась между основной группой и группой сравнения. Среди пациентов основной группы значение данного показателя составило  $59,38 \pm 9,82\%$ , в группе пациентов, не имеющих утолщения КИМ, —  $59,05 \pm 6,77\%$ ;  $p=0,65$ .

Параметры, отражающие линейные размеры предсердий, оценённые методом эхокардиографии, практически не имели различий между группами пациентов. Ширина ЛП в основной группе пациентов составила  $4,12 \pm 0,48$  см, в группе сравнения —  $4,01 \pm 0,48$  см;  $p=0,48$ . Аналогичные результаты получены в отношении длины ЛП. Средние значения длины ЛП хотя и были незначительно выше в основной группе пациентов ( $5,76 \pm 0,56$  см), статистически достоверных различий по сравнению с группой сравнения ( $5,61 \pm 0,95$  см) не имели;  $p=0,56$ . Индекс левого предсердия был несколько выше в основной группе, однако различия также не достигали статистической значимости. В основной группе его значение составило  $31,27 \pm 6,05$ , в контрольной группе —  $30,08 \pm 0,04$ ;  $p=0,63$ .

Помимо вышеописанных показателей, нами была проведена оценка таких показателей, характеризующих наличие предсердной кардиомиопатии, как минимальный и максимальный объёмы ЛП, пре-А объём ЛП, фракция изгнания ЛП, ее активная и пассивная фазы, а также индекс экспансии ЛП, однако достоверных различий по этим параметрам выявлено не было. Среднее значение минимального объёма ЛП в основной группе составило  $46,05 \pm 11,17$  мл, в группе сравнения —  $41,42 \pm 16,27$  мл;  $p=0,31$ . Аналогичные результаты были получены и в отношении среднего значения максимального объёма ЛП:  $73,19 \pm 14,96$  мл — в основной группе и  $67,26 \pm 24,74$  мл — в группе сравнения;  $p=0,37$ . Согласно полученным нами данным, хотя среднее значение пре-А объёма ЛП было несколько ниже в группе пациентов, не имеющих признаков утолщения КИМ, его значения не имели статистически достоверных различий по сравнению с группой пациентов, у которых по данным УЗДС БЦА, выявлялось утолщение КИМ свыше 0,9 мм. В основной группе значение пре-А объёма ЛП составило  $55,62 \pm 12,52$  мл, а в группе сравнения —  $49,53 \pm 18,87$  мл;  $p=0,24$ . В отношении параметров сократимости ЛП нами были получены следующие результаты: фракция изгнания



ЛП составила в основной группе  $37,02 \pm 7,99\%$ , в то время как в контрольной группе ее значение было  $38,26 \pm 7,36\%$ ;  $p=0,61$ . Аналогичные данные продемонстрированы и в отношении ее активной и пассивной фаз. Пассивная компонента фракции изгнания левого предсердия хотя и была несколько выше в группе сравнения, не имела достоверных отличий от ее величины в основной группе:  $25,97 \pm 8,77\%$  и  $23,67 \pm 9,27\%$  соответственно;  $p=0,42$ . Активная составляющая фракции изгнания ЛП, наоборот, была несколько выше в основной группе, при этом статистически значимых отличий по этому параметру между группами выявить также не удалось. Значение активной фазы фракции изгнания ЛП в основной группе составило  $17,5 \pm 2,73\%$ , в группе сравнения —  $16,56 \pm 2,63\%$ ;  $p=0,28$ . Индекс экспансии ЛП в основной группе был несколько ниже по сравнению с группой сравнения:  $61,38 \pm 21,69\%$  — в основной группе и  $64,28 \pm 20,63\%$  — в группе сравнения;  $p=0,67$ .

Нами были проанализированы эхокардиографические параметры, характеризующие объемные показатели ПП. Ширина ПП была несколько больше в основной группе пациентов  $3,70 \pm 0,80$  см, в контрольной группе ее среднее значение составило  $3,57 \pm 0,58$  см, статистически значимых различий между группами выявлено не было;  $p=0,70$ . Схожие результаты были получены и в отношении длины ПП. Среди пациентов основной группы ее значение составило  $4,92 \pm 0,51$  см и  $4,85 \pm 0,81$  см — в группе сравнения;  $p=0,78$ . Объем ПП хотя имел несколько большие значения в основной группе пациентов, статистически значимо не отличался от группы сравнения —  $42,85 \pm 15,16$  мл и  $41,80 \pm 12,20$  мл соответственно;  $p=0,91$ .

В отношении срединного размера ПЖ между группами не было выявлено достоверных различий, в основной группе пациентов его значение равнялось  $3,24 \pm 0,18$  см, а в группе сравнения —  $3,22 \pm 0,25$ ;  $p=0,40$ . Толщина передней стенки ПЖ также не имела достоверных различий между группами, хотя и была несколько больше в основной группе пациентов —  $0,42 \pm 0,10$  см и  $0,39 \pm 0,08$  см — в группе сравнения;  $p=0,21$ .

Частота выявления эхокардиографических показателей, характеризующих наличие гипертрофии ЛЖ и предсердной кардиомиопатии, в основной группе и в группе сравнения представлена на рисунке 8.

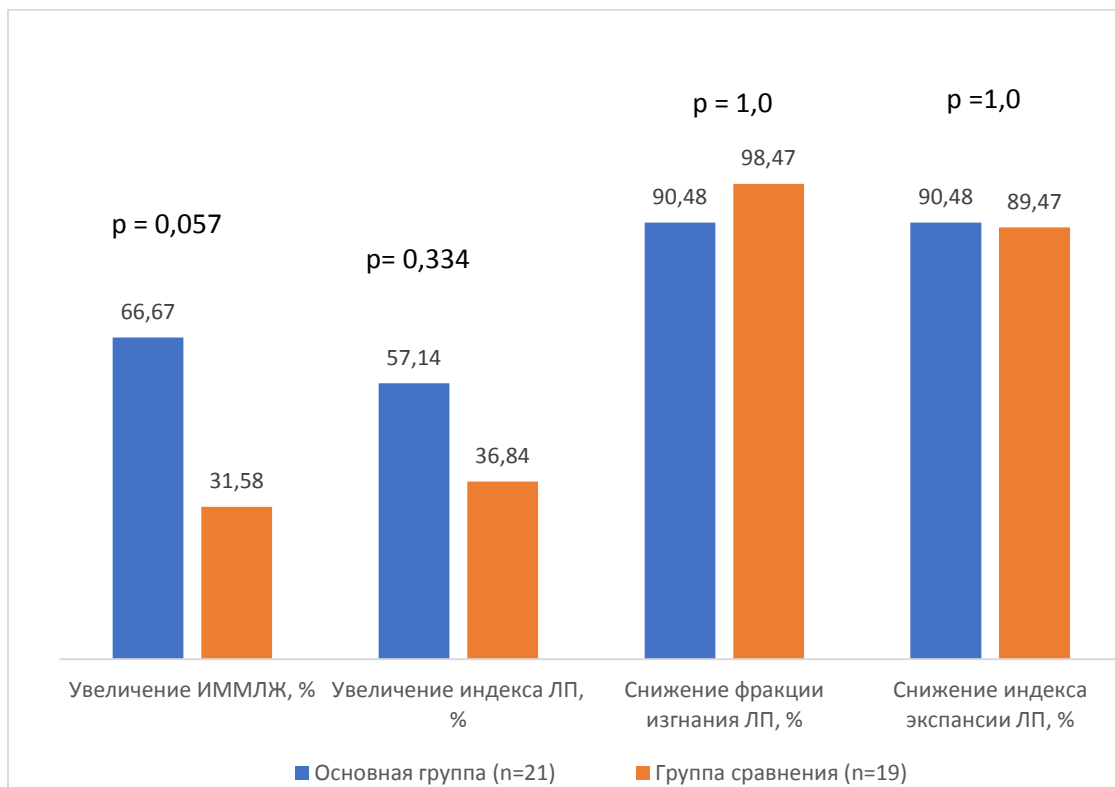


Рисунок 8 — Эхокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ и предсердной кардиомиопатии у пациентов с утолщением и без утолщения КИМ сонных артерий

Как показано на рисунке 8, имеется не достигающая статистической значимости тенденция к большей распространенности ГЛЖ, диагностированной на основании увеличения ИММЛЖ. В основной группе повышенное значение ИММЛЖ выявлено у 14 (66,67%) пациентов, при этом в группе сравнения увеличение ИМТ выше порогового значения отмечено у 6 (31,58%) больных;  $p=0,057$ .

В отношении частоты выявления эхокардиографических признаков, характеризующих наличие предсердной кардиомиопатии между группами, не было выявлено достоверных различий. Патологические значения фракции изгнания ЛП среди пациентов, имеющих утолщение КИМ, были зарегистрированы несколько

чаще: у 19 (90,48%) пациентов против 17 (89,47%) в группе сравнения, достоверных различий между группами выявлено не было;  $p=1,0$ . Аналогичные результаты получены и в отношении категориального параметра индекса экспансии левого предсердия: снижение показателя отмечено у 19 (90,48%) пациентов основной группы и у 17 (89,47%) пациентов группы сравнения;  $p=1,0$ . Таким образом, у большей части пациентов обеих групп отмечены нарушения сократимости и эластичности ЛП, характерные для предсердной кардиомиопатии.

Результаты лабораторного обследования пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Результаты лабораторных методов исследования

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 19)	p
Гемоглобин, г/л, (СО)	146,20±11,18	142,84±10,84	0,34
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л, (СО)	235,86±49,99	240,37±46,88	0,77
Протеинурия, п, %	7 (33,33)	5 (26,32)	0,37
Глюкоза, ммоль/л, (СО)	5,65±0,78	5,72±0,56	0,84
Холестерин, ммоль/л, (СО)	5,61±1,15	5,28±1,55	0,46
Наличие гиперлипидемии п,%	2 (9,52)	2 (10,53)	0,22
Na, ммоль/л, (СО)	138,43±3,37	139,21±3,66	0,35
K, ммоль/л, (СО)	4,51±0,49	4,46±0,50	0,78
Cl, ммоль/л, (СО)	106,48±2,89	104,68±5,45	0,78
АЛТ, ммоль/л, (СО)	28,62±11,07	31,22±18,70	0,83
Билирубин общий, ммоль/л, СО	12,60±5,04	16,10±10,61	0,41
Креатинин, мкмоль/л, СО	81,46±16,59	78,96±18,14	0,65
Клиренс креатинина, мл/мин, СО	107,74±35,21	111,83±37,01	0,73

Как следует из таблицы 14, между группами не было зарегистрировано значимых различий в отношении лабораторных параметров, входящих в общеклинический анализ крови (гемоглобин, уровень эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов крови). Также не отмечено различий по электролитному составу крови,

ее основным биохимическим параметрам. Биохимические параметры, свидетельствующие о наличии ХБП, также значимо не различались. Средний уровень креатинина в основной группе составил  $81,46 \pm 16,59$  мкмоль/л, а в группе сравнения —  $78,96 \pm 18,14$  мкмоль/л;  $p=0,65$ . При оценке клиренса креатинина между группами также не было получено достоверных различий, среднее значение клиренса креатинина в основной группе, определенное по формуле Кокрофта-Гоулта, составило  $107,74 \pm 35,21$  мл/мин. и  $111,83 \pm 37,01$  мл/мин. — в группе сравнения;  $p=0,73$ . При оценке распространенности патологических значений лабораторных показателей, в зависимости от наличия утолщения КИМ, также не было выявлено значимых различий между группами. Частота выявления протеинурии в основной группе составила 33,33% (7 пациентов), а в группе сравнения — 26,32% (5 пациентов);  $p = 0,37$ . Схожие данные были получены и в отношении встречаемости гиперлипидемии, которая была диагностирована у 2-х пациентов (9,52%) основной группы и 2-х пациентов (10,53%) группы сравнения;  $p=0,219$ .

На этапе включения в исследование до начала антикоагулянтной терапии у всех пациентов обеих групп также оценивались параметры коагуляционного гемостаза (табл. 15).

Таблица 15 — Результаты исследования параметров гемостаза

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 19)	p
Агрегация тромбоцитов, n %	$78,62 \pm 9,82$	$80,58 \pm 9,68$	0,46
МНО, (СО)	$0,99 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,06$	0,67
АЧТВ, сек, (СО)	$32,16 \pm 2,45$	$31,94 \pm 3,68$	0,66
ТВ, сек, (СО)	$16,87 \pm 0,45$	$22,41 \pm 16,74$	0,72
Фибриноген, г/л, (СО)	$2,63 \pm 0,37$	$2,64 \pm 0,28$	0,65
Антитромбин III, % активности, (СО)	$114,80 \pm 8,66$	$113,43 \pm 5,97$	0,55
Д-димер, мкг/мл, (СО)	$259,00 \pm 166,30$	$40,74 \pm 104,38$	<0,0001

Из данных таблицы 15 видно, что по большинству параметров, характеризующих гемостаз, между группами не было зарегистрировано достоверных различий. Однако по такому параметру, как уровень Д-димера, между группами отмечены выраженные, высоко достоверные различия. В группе пациентов, у которых, по данным УЗДС БЦА, было выявлено утолщение КИМ свыше 0,9 мм, среднее значение Д-димера составило  $259,00 \pm 166,30$  мкг/мл, а в группе пациентов, у которых утолщение КИМ не было зарегистрировано, —  $40,74 \pm 104,38$  мкг/мл;  $p < 0,0001$ .

Нами были проанализированы с применением метода ранговой корреляции по Кендаллу ассоциации между эхокардиографическими признаками гипертрофии миокарда ЛЖ и наличием утолщения КИМ сонных артерий, а также между ЭКГ критериями предсердной кардиомиопатии и наличием гипертрофии миокарда ЛЖ, предсердной кардиомиопатией и утолщением КИМ сонных артерий, отдельно анализировалась ассоциация маркеров предсердной кардиомиопатии и уровня Д-димера. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 16.

Данные таблицы 16 свидетельствуют об отсутствии зависимости между показателями, характеризующими наличие гипертрофии левого желудочка, по данным ЭХО-КГ, и утолщением КИМ определённым посредством УЗДС БЦА. Коэффициент Кендалла для пары КИМ/ММЛЖ составил 0,22 и находится на грани статистической достоверности;  $p = 0,05$ . При этом для пары КИМ/ИММЛЖ значение коэффициента составило 0,18;  $p > 0,05$ . С другой стороны, отмечена положительная корреляция между наличием утолщения КИМ, по данным УЗДС БЦА, и уровнем Д-димера. Коэффициент Кэндалла составил 0,69;  $p < 0,05$ . Аналогичная корреляционная связь получена в отношении увеличенного ИММЛЖ и уровня Д-димера, наличие положительной корреляционной связи между данной парой показателей подтверждается значением коэффициента Кэндалла, соответствующим 0,39 при  $p < 0,05$ .

Таблица 16 — Результаты корреляционного анализа

Параметр 1	Параметр 2	T	p
КИМ	ММЛЖ	0,22	p=0,05
КИМ	ИММЛЖ	0,18	p>0,05
КИМ	Д-димер	0,69	p<0,05
ИММЛЖ	Д-димер	0,39	p<0,05
Дисперсия зубца Р на ЭКГ	ММЛЖ	0,14	p>0,05
Дисперсия зубца Р на ЭКГ	ИММЛЖ	0,12	p>0,05
Дисперсия зубца Р на ЭКГ	Д-димер	0,38	p<0,05
Дисперсия зубца Р на ЭКГ	КИМ	0,37	p<0,05
Максимальная длительность зубца Р на ЭКГ	ММЛЖ	-0,01	p>0,05
Максимальная длительность зубца Р на ЭКГ	ИММЛЖ	-0,02	p>0,05
Максимальная длительность зубца Р на ЭКГ	Д-димер	0,51	p<0,05
Максимальная длительность зубца Р на ЭКГ	КИМ	0,42	p<0,05
Терминальный отрезок зубца Р в отведении V1 ЭКГ	ММЛЖ	0,14	p>0,05
Терминальный отрезок зубца Р в отведении V1 ЭКГ	ИММЛЖ	0,21	p>0,05
Терминальный отрезок зубца Р в отведении V1 ЭКГ	Д-димер	0,41	p<0,05
Терминальный отрезок зубца Р в отведении V1 ЭКГ	КИМ	0,35	p<0,05
Максимальная длительность PRинтервала на ЭКГ	ММЛЖ	0,04	p>0,05
Максимальная длительность PRинтервала на ЭКГ	ИММЛЖ	0,16	p>0,05
Максимальная длительность PRинтервала на ЭКГ	Д-димер	0,33	p<0,05
Максимальная длительность PRинтервала на ЭКГ	КИМ	0,21	p>0,05

При оценке корреляции между ЭКГ-критериями, отражающими наличие предсердной кардиомиопатии, и эхокардиографическими данными, свидетельствующими о наличии поражения органов-мишеней при АГ, ни в одном случае при проведённом попарном сравнении не было выявлено статистически значимой корреляционной связи. В то же время представленные данные

свидетельствуют о выраженной статистически значимой положительной корреляционной связи между электрокардиографическими показателями, отражающих наличие предсердной кардиомиопатии, и уровнем Д-димера. В частности, при анализе пары дисперсия зубца Р/уровень Д-димера, коэффициент Кэндала составил 0,38;  $p < 0,05$ . Схожие результаты продемонстрированы в отношении пары максимальная длительность зубца Р/уровень Д-димера;  $T=0,51$ ;  $p < 0,05$ . При оценке связи между значением терминального отрезка зубца Р в отведении V1 ЭКГ и уровнем Д-димера также выявлена статистически значимая корреляция;  $T=0,41$ ;  $p < 0,05$ . Еще один показатель, отражающий наличие предсердной кардиомиопатии, по данным оценки ЭКГ, максимальная длительность PR интервала, также продемонстрировал наличие статистически значимой корреляции с уровнем Д-димера;  $T=0,33$ ;  $p < 0,05$ .

### **3.4 Оценка динамики показателей гемостаза на фоне терапии**

#### **Дабигатрана этексилатом**

С целью оценки эффективности терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день у пациентов с одним не связанным с полом дополнительным фактором риска ишемического инсульта в соответствии со шкалой CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASc в зависимости от наличия дополнительных независимых факторов риска ИИ у всех пациентов, включенных во второй этап исследования, через 3 месяца после начала вышеуказанной антикоагулянтной терапии проведена повторная оценка показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза с последующим анализом их динамики, по сравнению с исходным уровнем.

На первом этапе нами была проанализирована динамика показателей гемостаза у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия утолщения КИМ сонных артерий на фоне терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение трех месяцев. Данные анализа динамики показателей гемостаза представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Динамика показателей гемостаза на фоне терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день через 3 месяца терапии

Показатель	Исходные значения	Значения через 3 месяца терапии дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день	p
Агрегация тромбоцитов, n %	79,55±9,68	75,45±10,21	<0,0001
МНО, СО	0,99±0,07	1,01±0,08	0,18
АЧТВ, сек, СО	32,05±3,06	37,77±2,28	<0,0001
ТВ, сек, СО	19,50±11,72	58,03±6,13	<0,0001
Фибриноген, г/л, СО	2,64±0,33	2,68±0,38	0,61
Антитромбин III, % активности, СО	114,15±7,27	106,67±18,64	0,012
Д-димер, мкг/мл, СО	155,32±177,19	99,90±138,44	0,019

Как следует из таблицы 17, отмечено небольшое, но статистически значимое уменьшение агрегации тромбоцитов через 3 месяца терапии Дабигатрана этексилатом: 79,55±9,68% против 75,45±10,21% через 3 месяца терапии;  $p < 0,001$ . Аналогичные результаты получены при оценке динамики АЧТВ. Исходное значение АЧТВ составило 32,05±3,06 сек., в то время как через три месяца терапии Дабигатраном этексилатом его значение составило 37,77±2,28 сек.;  $p < 0,001$ . Значимая динамика отмечена также для ТВ. До начала терапии Дабигатрана этексилатом его значение составляло 19,50±11,72 сек., через три месяца — 58,03±6,13 сек.;  $p < 0,001$ . По уровню АТ III различия между периодами были также статистически достоверны, исходно уровень АТ III составил 114,15±7,27% активности, на фоне терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день отмечено снижение уровня активного антитромбина III, его среднее значение через 3 месяца терапии составило 106,67±18,64%;  $p < 0,001$ . Выявлены достоверное снижение уровня Д-димера: его исходное среднее значение составило 155,32±177,19 мкг/мл, через 3 месяца терапии — 99,9±138,44 мкг/мл;  $p < 0,001$ . Такие лабораторные показатели, как МНО и фибриноген, не продемонстрировали статистически значимой динамики.



На следующем этапе нами была проанализирована динамика показателей гемостаза на фоне терапии Дабигатрана этексилатом отдельно в группах пациентов, выделенных в зависимости от наличия или отсутствия утолщения КИМ, по данным УЗДС БЦА. Динамика показателей гемостаза исходно и на фоне терапии Дабигатрана этексилатом в течение 3-х месяцев у пациентов, имеющих утолщение КИМ сонных артерий более 0,9 мм, представлена в таблице 18.

Таблица 18 — Динамика показателей гемостаза исходно и после терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев у пациентов, имеющих утолщение КИМ сонных артерий более 0,9 мм

Показатель	Исходное значение	Через 3 месяца терапии	p
Агрегация тромбоцитов, %, (СО)	78,62±9,68	77,1±8,09	p>0,05
МНО, (СО)	0,99±0,08	1,00±0,08	p>0,05
АЧТВ, сек, (СО)	32,2±2,39	37,1±1,73	p>0,05
ТВ, сек, (СО)	16,9±0,44	56,00±5,77	p<0,05
Фибриноген, г/л, (СО)	2,63±0,37	2,85±0,31	p>0,05
АТ III, % активности, (СО)	114,8±8,45	108,1±7,13	p>0,05
Д-димер, мкг/мл, (СО)	259,00±162,29	158,33±153,69	p<0,05

Как следует из таблицы 18, статистически значимой динамики большинства показателей на фоне указанной терапии не наблюдалось, при этом закономерно отмечено значимое увеличение тромбинового времени, чувствительного показателя, отражающего антикоагулянтной действие Дабигатрана этексилата. Исходно ТВ в группе пациентов, имеющих, по данным УЗДС БЦА, утолщение КИМ более 0,9 мм, составляло 16,9±0,44 сек, через три месяца терапии выявлено увеличение этого показателя до 56,00±5,77; p<0,05. Кроме того, отмечено также существенное снижение уровня Д-димера от исходного значения 259,00±162,29 мкг/мл до 158,33±153,69 мкг/мл через 3 месяца терапии; p<0,05.

Динамика показателей гемостаза исходно и после терапии Дабигатрана этексилатом в течение 3-х месяцев у пациентов, не имеющих утолщения КИМ сонных артерий, представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Динамика показателей гемостаза исходно и после терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев у пациентов, не имеющих утолщения КИМ сонных артерий

Показатель	Исходное значение	Через 3 месяца терапии	p
Агрегация тромбоцитов, %, (СО)	80,58±9,42	73,63±11,64	p<0,05
МНО, (СО)	0,98±0,06	1,02±0,09	p>0,05
АЧТВ, сек, (СО)	31,9±3,59	38,5±2,53	p<0,01
ТВ, сек, (СО)	22,4±16,29	60,2±5,58	p<0,01
Фибриноген, г/л, (СО)	2,64±0,27	2,48±0,36	p>0,05
АТ III, % активности, (СО)	113,4±5,35	105,1±25,55	p>0,05
Д-димер, мкг/мл, (СО)	40,74±101,59	35,32±72,73	p>0,05

Как следует из таблицы 19, среди пациентов этой группы на фоне терапии Дабигатрана этексилатом также отмечалось закономерное увеличение ТВ с 22,4±16,29 сек. исходно до 60,2±5,58 сек. через 3 месяца; p<0,01. При этом в отличие от пациентов, имеющих утолщение КИМ, в данной группе не выявлено значимой динамики уровня Д-димера на фоне терапии. Его исходно невысокий, по сравнению с основной группой, уровень 40,74±101,5 мкг/мл на фоне терапии снизился незначительно — до 35,32±72,73 мкг/мл; p>0,05. В то же время отмечена статистически значимая динамика агрегации тромбоцитов и АЧТВ. Исходно АЧТВ составило 31,9±3,59 сек. с увеличением на фоне терапии до 38,5±2,53 сек.; p<0,01. Агрегация тромбоцитов составила 80,58±9,42 сек. исходно и 73,63±11,64 сек. — через 3 месяца терапии; p<0,05.

Результаты сравнения показателей гемостаза, достигнутых на фоне терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день через 3 месяца в группе пациентов, имеющих утолщение КИМ сонных артерий, по данным УЗДС сосудов БЦЗ (основная группа), и в группе пациентов без указанных изменений КИМ сонных артерий (группа сравнения), представлены в таблице 20.

Таблица 20 — Показатели гемостаза через 3 месяца терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день в зависимости от наличия утолщения КИМ сонных артерий

Показатель	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 19)	p
Агрегация тромбоцитов, n %	77,10±8,29	73,63±11,96	0,30
МНО, (СО)	1,00±0,08	1,02±0,09	0,43
АЧТВ, сек, (СО)	37,13±1,78	38,38±2,60	0,09
ТВ, сек, (СО)	56,04±5,91	60,23±5,74	0,006
Фибриноген, г/л, (СО)	2,85±0,32	2,48±0,37	0,002
Антитромбин III, % активности, (СО)	108,07±7,31	105,13±26,25	0,31
Д-димер, мкг/мл, (СО)	158,33±157,48	35,32±74,72	0,005

Как следует из таблицы 20, как и при анализе исходных данных отмечена достоверная разница в уровне Д-димера между группами. Среднее значение Д-димера в основной группе составило 158, 33±157,48 мкг/мл, тогда как в группе сравнения — 35,32±74,72 мкг/мл; p=0,005. Кроме того, имели место достоверные различия между группами по уровню тромбинового времени. В основной группе среднее значение данного показателя составило 56,04±5,91 сек., а в группе сравнения — 60,23±5,74 сек.; p=0,006. Уровень фибриногена в основной группе пациентов после 3-х месяцев терапии Дабигатрана этексилатом был несколько выше и составил 2,85±0,32 г/л, а в группе сравнения — 2,48±0,37 г/л; p=0,002. Статистически значимых различий между группами по уровням других показателей гемостаза, достигнутым через 3 месяца терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день, не выявлено.

Результаты сравнения динамики показателей гемостаза на фоне 3-месячной терапии Дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в день в зависимости от наличия или отсутствия утолщения КИМ, по данным УЗДС БЦЗ, представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Сравнение динамики показателей гемостаза на фоне 3-месячной терапии Дабигатрана этексилатом в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии КИМ БЦЗ

Показатель	КИМ > 0,9 мм	КИМ < 0,9 мм	p
Агрегация тромбоцитов, %, СО	-1,52±4,69	-6,95±5,89	0,003
МНО, СО	0,01±0,06	0,04±0,11	0,290
АЧТВ, сек, СО	4,97±3,16	6,54±4,51	0,379
ТВ, сек, СО	39,18±5,99	37,83±17,70	0,056
Фибриноген, г/л, (СО)	0,22±0,56	-0,15±0,58	0,046
АТ III, % активности, СО	-6,73±12,83	-8,30±26,26	0,551
Д-димер, мкг/мл, СО	-100,67±129,28	-5,42±139,70	0,013

Как следует из таблицы 21, в группе пациентов, имеющих утолщение КИМ БЦА свыше 0,9 мм, отмечена значимо менее выраженная динамика в отношении угнетения агрегации тромбоцитов на фоне терапии Дабигатрана этексилатом:  $-1,52 \pm 4,69$  мм против  $-6,95 \pm 5,89$  мм;  $p = 0,003$ . При этом отмечено достоверно более значимое влияние на снижение в динамике уровня Д-димера на фоне вышеуказанной терапии. Так, в основной группе пациентов снижение уровня Д-димера составило  $-100,67 \pm 129,28$  мкг/мл, тогда как в группе сравнения только  $-5,42 \pm 139,70$ ;  $p = 0,013$ . Кроме того, согласно данным, представленным в таблице 21, отмечена разнонаправленная динамика в отношении уровня фибриногена. В группе пациентов, имеющих утолщение КИМ, его значение даже несколько увеличилось на фоне терапии Дабигатрана этексилатом, в среднем на  $0,22 \pm 0,56$ , тогда как в группе пациентов, не имеющих утолщения КИМ, отмечено его снижение на  $-0,15 \pm 0,58$ ;  $p = 0,046$ . В отношении остальных показателей, отражающих состояние гемостаза на фоне терапии Дабигатрана этексилатом, представленных в таблице 21, между группами не наблюдалось достоверных различий в динамике изменений отдельных параметров коагулограммы. Так, закономерно не было продемонстрировано влияния терапии Дабигатрана этексилатом на уровень АТ III:  $-6,73 \pm 12,83$  % активности — в основной группе и  $-8,30 \pm 26,26$  % активности — в группе сравнения;  $p = 0,55$ . Аналогичные данные показаны в отношении МНО:  $0,01 \pm 0,06$  — в основной группе,  $0,04 \pm 0,11$  — в группе сравнения;  $p = 0,290$ . АЧТВ  $4,97 \pm 3,16$  — в основной группе  $6,54 \pm 4,51$  — в группе сравнения;  $p = 0,379$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с клиническими рекомендациями ESC по лечению пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий, решение вопроса о назначении терапии оральными антикоагулянтами или отказе от нее должно основываться на соотношении пользы от их назначения с одновременным учетом всех факторов, обуславливающих повышение геморрагических рисков.

Оценка риска кардиоэмболических событий должна проводиться с применением шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Однако накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что значительное количество факторов, не учитываемых данной шкалой, приводит к существенному увеличению риска развития кардиоэмболического инсульта. Наиболее актуальным данный вопрос остается у пациентов с так называемым промежуточным риском, на который о целесообразности терапии оральными антикоагулянтами современные рекомендации не дают однозначного ответа и оставляют его решение на усмотрение лечащего врача. Между тем, нами было продемонстрировано, что учёт некоторых факторов, не входящих в стандартную оценку риска кардиоэмболических событий, с применением стандартизированной шкалы может помочь практикующему врачу принять решение о назначении терапии оральными антикоагулянтами у пациентов, имеющих 1 фактор риска, в соответствии со шкалой, и одновременно отказаться от терапии оральными антикоагулянтами части пациентов, входящих в когорту тех, у которых назначение такой терапии приведет к увеличению риска геморрагических осложнений при отсутствии пользы в виде снижения риска кардиоэмболических событий.

В результате проведённого нами исследования были продемонстрированы, на наш взгляд, довольно интересные данные, свидетельствующие, в частности, о необходимости учета формы фибрилляции предсердий при принятии решения о терапии оральными антикоагулянтами.

Нами выявлена ассоциация между формой фибрилляции предсердий и риском развития ишемического инсульта. Так, нами показано, что как при

проведении однофакторного, так и выполнении многофакторного анализа при наличии постоянной формы фибрилляции предсердий происходит достоверное увеличение отношения шансов в отношении риска развития ишемического инсульта. Нам представляется, что полученные данные имеют определённый научный и клинический интерес, так как поддерживают результаты ряда ранее уже выполненных ретроспективных исследований, так, в частности, в субанализе исследования.

Согласно данным мета-анализа, проведённого австралийскими учёными, опубликованного в Европейском кардиологическом журнале, были проанализированы данные 12 исследований, посвященных различным аспектам, ассоциированным с ФП, в которых учувствовало в общей сложности 99996 пациентов. Отношение рисков развития тромбоэмболических осложнений для пациентов с непароксизмальной формой ФП против пароксизмальной формой ФП составило 1,355 (95% ДИ: 1,169-1,571;  $p < 0,001$ ). В исследовании, в котором пациенты не получали терапию ОАК, отношение рисков было 1,689 (95% ДИ 1,151-2,480;  $p = 0,007$ ). Более того, мультивариантный анализ отношения шансов для тромбоэмболических осложнений составил 1,384 (95% ДИ: 1,191-1,608;  $p < 0,001$ ). Отношение рисков для смерти от всех причин также было рассчитано и составило 1,462 (95% ДИ 1,255-1,703;  $p < 0,001$ ). Отношение шансов для смерти от всех причин составило соответственно 1,217 (95% ДИ: 1,085-1,365;  $p < 0,001$ ). Частота кровотечений была сравнима в группах пароксизмальной и непароксизмальной форм ФП. Отношение рисков РР 1,00 (95% ДИ: 0,919-1,087;  $p = 0,994$ ) и отношение шансов ОШ 1,025 (95% ДИ 0,898-1,170;  $p = 0,715$ ). Полученные данные позволили сделать вывод об ассоциации непароксизмальной формы ФП с более высоким риском развития ишемического инсульта, а также смертности от всех причин, что заставляет задуматься о поиске новых методов предупреждения прогрессирования естественного течения заболевания и перехода ФП в постоянную форму.

С другой стороны, в действующих в настоящее время клинических рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий наличие ассоциации

непароксизмальной формы ФП с более высоким риском развития ишемического инсульта, а также смертности от всех причин не нашел своего отражения, соответственно принятие решения о назначении терапии оральными антикоагулянтами или отказ от нее должны происходить без учета формы фибрилляции предсердий. В качестве аргумента, подкрепляющего позицию, отраженную в актуальных рекомендациях, приводится тот факт, что данные, представленные в упоминаемых выше исследованиях, являются неокончательными в силу именно их ретроспективного характера, и для включения в оценку риска ишемического инсульта формы ФП необходимо подкрепление их рандомизированными клиническими исследованиями. Кроме того, имеются данные о том, что не только постоянная форма фибрилляции приводит к возрастанию риска ишемического инсульта, но и продолжительность эпизодов при пароксизмальной форме ФП также ассоциирована с возрастанием риска развития ишемического инсульта.

Заслуживают отдельного внимания результаты, полученные при мета-анализе данных исследований, выполненных с целью оценки времени нагрузки ФП и риска развития ишемического инсульта, полученные при проведении телеметрии имплантируемых устройств, обеспечивающих длительный непрерывный мониторинг сердечного ритма на предмет регистрации эпизодов ФП как у пациентов с уже имеющейся фибрилляцией предсердий, так и без указаний на ее наличие в анамнезе [33]. Маһажани соавторами изучался вопрос оценки риска развития ишемического инсульта, ассоциированного с ФП, ее субклинической формой, а также ассоциации риска развития ишемического инсульта в зависимости от длительности пароксизма ФП. В результате проведенного мета-анализа 11 исследований, авторами было продемонстрировано, что среди 8551 пациентов, у которых был проведен анализ данных имплантируемых устройств на предмет регистрации ФП, 181 пациент перенес ишемический инсульт. При этом у 83 пациентов отсутствовали указания на наличие ФП. Оставшиеся 98 пациентов были подвергнуты анализу, в результате которого были получены следующие данные: 17% инсультов развились непосредственно во время эпизода ФП.

При оценке времени длительности эпизода ФП, необходимого для развития ишемического инсульта, различные исследования, включенные в субанализ, продемонстрировали высокую вариабельность данных относительно длительности эпизода ФП, необходимой для развития инсульта. Так, в исследовании TRENDS она составила более 5,5 часов, в исследовании Ancillary MOSTT — 5 минут и более, в исследовании Carucci — более 24 часов ежедневно во время периода наблюдения, в исследовании Botto — больше 5 минут, в исследовании ASSERT — более 6 минут, в исследовании Home CARE and events Trials — более 3,8 часа ежедневно во время однодневного периода наблюдения. При этом в субисследовании TRENDS авторами продемонстрирована большая временная нагрузка ФП 0,87 [0,37-4,28] часов/день в течение 30 дней до индексного события у пациентов, у которых инсульт развился в течение ближайших 30 дней от регистрации последнего эпизода ФП, по сравнению с теми, у кого инсульт развился в период более 30 дней от регистрации последнего эпизода ФП 0,00 [0,00-0,05]. Аналогичные данные были в исследовании ASSERT, где показано, что среди пациентов, у которых инсульт развился в течение 30 дней от детекции последнего эпизода ФП, регистрировались более длительные пароксизмы ФП, и их длительность составила от 2,7 до 125 часов.

Безусловно, при принятии решения о назначении терапии оральными антикоагулянтами или отказе о нее у пациентов с фибрилляцией предсердий следует руководствоваться действующими клиническими рекомендациями, однако у пациентов с постоянной формой ФП либо при длительных пароксизмах ФП следует быть более решительным и использовать более агрессивную стратегию в вопросе назначения терапии оральными антикоагулянтами.

Согласно действующим рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, утолщение КИМ более 0,9 мм относится к поражению органов-мишеней при артериальной гипертензии. При проведении первого этапа исследования нами выявлены статистически значимые различия между группами по толщине КИМ. Проведение однофакторного и многофакторного анализа продемонстрировало достоверную ассоциацию между утолщением КИМ сонных



артерий и риском развития ишемического инсульта как независимый предиктор. Особенно тесная взаимосвязь была продемонстрирована в группе пациентов с артериальной гипертонией.

Похожие результаты были представлены в обсервационном исследовании ARIC (Atherosclerosis Riskin Communities), продемонстрировавшем ассоциацию между увеличением толщины каротидного КИМ либо наличием АСБ и повышением риска инсульта у пациентов с ФП, однако наличие изменений в сонных артериях лишь в незначительной степени улучшало показатель С-статистики при добавлении к оценке по шкале CHA2DS2-VASc. Тем не менее в существующей литературе отсутствуют данные, позволяющие объяснить выявленную взаимосвязь.

Довольно выраженное повышение риска инсульта при увеличении толщины КИМ  $>0,9$  мм, отмеченное в нашем исследовании, может быть, с одной стороны, связано с увеличением вероятности некардиоэмболического инсульта. Удельный вес некардиоэмболического инсульта и значение его факторов риска, в частности, изменений стенки сонных артерий, у пациентов с низкими значениями балльной оценки по CHA2DS2-VASc могут быть более высокими, чем в общей популяции пациентов с ФП. С другой стороны, отмеченное при увеличении толщины КИМ высокое значение ОШ ишемического инсульта может свидетельствовать о подчеркнутом значении каротидных изменений и других дополнительных маркеров для оценки риска кардиоэмболического инсульта именно в группе пациентов с одним дополнительным баллом по шкале CHA2DS2-VASc.

С одной стороны, в группе пациентов с фибрилляцией предсердий и наличием утолщения КИМ свыше  $0,9$  мм меньше вероятность кардиоэмболического инсульта и, следовательно, выше вероятность некардиоэмболического инсульта, по сравнению с пациентами, не имеющими утолщения КИМ. Обращает на себя внимание различие исходных характеристик между группами по частоте исходного применения антитромбоцитарной терапии, которая как раз обладает профилактическим эффектом в отношении некардиоэмболического инсульта. С другой стороны, нами не было выявлено

какой-либо роли атеросклеротической бляшки, которая как раз является субстратом для некардиоэмболического инсульта. Поэтому следует в качестве механизма развития инсульта рассматривать значение толщины КИМ как маркера поражения всех отделов сердечно-сосудистой системы, связанного с артериальной гипертензией, в том числе поражением левого предсердия.

Для того чтобы уточнить вопрос о потенциальных механизмах взаимодействия утолщения КИМ и риска развития ишемического инсульта, нами был проведён второй этап исследования.

Продемонстрированные в ряде исследований выводы об отсутствии временной взаимосвязи между пароксизмом ФП и развитием ишемического инсульта могут быть ошибочными в следствие целого ряда факторов. Во-первых, оценка ассоциации между риском развития ишемического инсульта ФП проводилась на смешанной когорте пациентов с документированной ФП и без таковой. Около половины всех инсультов развились у пациентов, у которых никогда не была документирована фибрилляция предсердий, при этом данные пациенты были включены в анализ выполненных данных ряда исследований. Во-вторых, не было выполнено разделения на кардиоэмболический и некардиоэмболический тип инсульта ни в одном из исследований. Патогенез инсульта представляется многофакторным у пациентов высокого риска, имеющих ФП. Наличие атеросклеротической бляшки в восходящей аорте или ее дуге достаточно часто выявляется у пациентов с ФП высокого риска и, безусловно, является потенциальным источником некардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП. Согласно доступным литературным источникам, только 73% ишемических инсультов являются кардиоэмболическими по-своему механизму развития у пациентов с фибрилляцией предсердий. Наконец, количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по поводу ФП в общей массе пациентов, участвующих в исследованиях, и включённых в настоящий метаанализ. Безусловно, ишемический инсульт более вероятно носит некардиоэмболический чем кардиоэмболический характер у пациента, получающего терапию оральными антикоагулянтами по поводу ФП. Так, терапия антикоагулянтами привела к

уменьшению пропорции кардиоэмболического инсульта в общей массе пациентов, перенёсших инсульт, с 66% до 16% у пациентов с документированной ФП.

Несмотря на исключение из оценки, в данном метаанализе пациентов, у которых никогда не регистрировалась ФП, только 17% инсультов развилось непосредственно во время эпизода ФП, при этом 29% всех инсультов были зарегистрированы у пациентов с ФП, у которых, по данным телеметрии ЭКС, регистрировался эпизод высокой предсердных сокращений с высокой частотой в течение 30 дней до развития инсульта. Таким образом, подводя итог вышесказанному, можно предположить, что значительное влияние на суждение об отсутствии временной связи между развитием ишемического инсульта и непосредственно эпизодом ФП внесло наличие большой группы пациентов, получающих терапию антикоагулянтами в общей массе пациентов, включенных в исследования.

Проанализировав полученные нами данные касательно влияния различных факторов, не учитываемых шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc на развитие ишемического инсульта, нами было выявлено, что наиболее значимым фактором как при однофакторном, так и при многофакторном анализе оказывающим влияние на риск развития ишемического инсульта, является гипертрофия комплекса интима медиа. Учитывая эти сведения, нами был проведён отдельный анализ пациентов, у которых в качестве балла, учитываемого при стратификации риска развития ишемического инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, выступала артериальная гипертензия; различия оказались еще более выраженными.

Продемонстрированные нами данные имеют под собой два возможных объяснения. Наиболее очевидным является предположение о том, что наличие артериальной гипертензии вызывает поражение сонных артерий как органа-мишени, морфологическим проявлением которого является гипертрофия КИМ, и развитие ишемического инсульта в данном случае происходит не по кардиоэмболическому механизму в результате фибрилляции предсердий, а является следствием атеросклеротического поражения сонных артерий и, следовательно, служит субстратом для развития ишемического инсульта по

атеротромботическому механизму. Действительно имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что при фибрилляции предсердий определённое количество инсультов развивается в результате атеросклеротического поражения сонных артерий. В данной ситуации логично предположить, что чем ниже риск развития кардиоэмболического инсульта в группе пациентов с фибрилляцией предсердий, тем большее количество инсультов, зарегистрированное у пациентов этой группы, обусловлено инсультом, развившимся в результате атеросклеротического поражения сонных артерий. Однако этому утверждению противоречат полученные нами данные, которые отчетливо продемонстрировали отсутствие корреляции наличия атеросклеротической бляшки сонных артерий и увеличения частоты развития ишемического инсульта среди исследуемой нами группы пациентов, в отличие от наличия утолщения КИМ сонных артерий.

Безусловно, стоит отдельно обсудить тот факт, что в современных рекомендациях оценка КИМ, как фактора риска, не рекомендована к рутинному использованию. Однако нам хотелось подробнее проанализировать причины, послужившие основанием для принятия такого решения. Утолщение КИМ как показателя, отражающего поражение сердечно-сосудистой системы при наличии артериальной гипертензии, имеет широкую доказательную базу, и результаты исследований, лежащие в ее основе, не подвергаются сомнению, о чем свидетельствуют рекомендации европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии. Таким образом использование показателя КИМ для научных целей в нашем исследовании представляется нам совершенно оправданным и не идет в разрез с действующим в настоящее время клиническим рекомендациями. Отсутствие рекомендаций по рутинному использованию этого показателя с целью оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией продиктовано только тем, что в рутинной практике, очевидно, возникают сложности с корректным определением толщины КИМ, сложностью воспроизведения методики и ее дороговизной, а также технической сложностью. Таким образом, приведенные выше аргументы противоречат утверждению о том, что толщина КИМ ассоциирована с увеличением риска

некардиоэмболического инсульта и не может быть использована как фактор развития кардиоэмболического риска при ФП.

Таким образом, по нашему мнению, вторым наиболее очевидным объяснением корреляции КИМ и риска развития ишемического инсульта при ФП является то, что КИМ, будучи интегральным показателем, характеризующим состояние сердечно-сосудистой системы, отражает степень выраженности нарушений при ФП, в том числе степень выраженности проявлений предсердной кардиомиопатии и, как следствие, приводит к увеличению тромбоэмболического риска. С этим утверждением коррелируют и результаты второго этапа выполненного нами исследования, которые показали корреляцию утолщения КИМ и наличие критериев предсердной кардиомиопатии, а также корреляцию толщины КИМ и увеличения уровня лабораторных маркеров, отражающих повышенный уровень фибринообразования, таких как Д-димер, несмотря на то, что достоверных различий между группам и по другим параметрам гемостаза выявлено не было. Таким образом, версия о том, что КИМ в большей степени отражает интегральное поражение сердечно-сосудистой системы при ФП является, по нашему мнению, более правдоподобной, нежели увеличение риска не эмболического инсульта, обусловленного атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Отдельного обсуждения заслуживают результаты, полученные нами при анализе данных эхокардиографии, в том числе в отношении риска развития ишемического инсульта в зависимости от наличия или отсутствия эхокардиографических признаков ГЛЖ. С одной стороны, наличие гипертрофии ЛЖ отражает тяжесть течения артериальной гипертензии, с другой стороны, ассоциируется с нарушением диастолической функции левого желудочка, перегрузкой левого предсердия и провоцирует развитие предсердной кардиомиопатии с морфологическими изменениями, вызывающими нарушение сократительной способности левого предсердия.

По данным А.С. Boyd и соавт. [78], увеличение ИММЛЖ ассоциируется с повышением частоты выявления тромба в ушке левого предсердия при чреспищеводной ЭхоКГ.

Кроме того, хотя нет убедительных данных, которые свидетельствовали бы о наличии ассоциации между ГЛЖ и тромбогенным потенциалом крови, при проведении корреляционного анализа в рамках выполнения второго этапа исследования нами было выявлено наличие средней степени статистически значимой корреляции между увеличением ИММЛЖ и возрастанием уровня Д-димера, отражающего активность внутрисосудистого, в том числе внутрипредсердного тромбообразования. Тем не менее, наличие увеличения ИММЛЖ не было независимым предиктором риска ишемического инсульта при проведении многофакторного анализа.

Субанализ из исследования RE-LY свидетельствует в пользу того, что профилактика тромбоэмболических осложнений на фоне гипертрофии левого желудочка представляет более сложную задачу, что подтверждается, в частности, снижением эффективности терапии Варфарином у данной группы пациентов, в то же время назначение Дабигатрана оказалось столь же эффективно, как и у пациентов без наличия эхокардиографических критериев ГЛЖ.

Тем не менее, влияние наличия гипертрофии левого желудочка на риск развития ишемического инсульта при анализе данных первого этапа выполненного нами исследования оказалось менее выраженным, по сравнению с другими факторами, а при многофакторном анализе наличие гипертрофии ЛЖ не продемонстрировало независимого влияния на риск развития ишемического инсульта.

Несмотря на вышесказанное, гипертрофия ЛЖ не была независимым предиктором возрастания риска ишемического инсульта при выполнении многофакторного анализа.

При проведении корреляционного анализа в рамках выполнения второго этапа исследования не было также выявлено значимой корреляции между ИММЛЖ и ЭКГ-критериями предсердной кардиомиопатии, что может свидетельствовать об ограниченной роли изменения ИММЛЖ в патогенезе предсердной кардиомиопатии и связанных с ней гемодинамических и

коагуляционных нарушений у пациентов с ФП и АГ, имеющих утолщение КИМ более 0,9 мм.

Учитывая имеющиеся литературные данные, сведения, указанные выше, и продемонстрированные нами данные относительно корреляции КИМ и риска развития ишемического инсульта, степени выраженности предсердной кардиомиопатии, логично было предположить, что имеется корреляционная связь между степенью выраженности ГЛЖ, наличием ЭХО-КГ-критериев предсердной кардиомиопатии, как показателей, характеризующих степень выраженности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и риском развития ишемического инсульта. В связи с чем нами было выполнено углублённое эхокардиографическое исследование в группах пациентов с ФП и АГ с утолщением КИМ более 0,9 мм (основная группа) и не имеющих утолщения КИМ более 0,9 мм (группа сравнения), с целью выявления показателей, отражающих наличие предсердной кардиомиопатии и их корреляции с риском развития ишемического инсульта. В результате проведённого исследования нам не удалось выявить статистически достоверных различий между группами в отношении ассоциации эхокардиографических параметров, характеризующих степень выраженности предсердной кардиомиопатии и риском развития ишемического инсульта. По нашему мнению, это обусловлено, тем, что среди пациентов с низким риском ишемического инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc -1 без учета половой принадлежности) эхокардиографические изменения, характеризующие степень предсердной кардиомиопатии, не настолько значимы, чтобы получить статистически достоверные различия. В противовес вышесказанному выраженность эхокардиографических изменений, отражающих развитие и прогрессирование предсердной кардиомиопатии у пациентов, имеющих множественные факторы риска развития кардиоэмболического инсульта и соответствующее количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, достигает такой степени, что может быть визуализирована при проведении эхокардиографического исследования.

На фоне терапии Дабигатрана этексилатом, в целом среди пациентов, как имеющих утолщение КИМ, так и без него, было отмечено удлинение АЧТВ, ТВ, что являлось абсолютно закономерным, исходя из механизма действия препарата, увеличение уровня антитромбина III. Отмечено значительное снижение уровня Д-димера, что отражает изменение процесса фибринообразования на фоне терапии оральными антикоагулянтами. При анализе изменений показателей гемостаза, в группах пациентов с утолщением КИМ и без него обнаружено, что в группе пациентов, не имеющих утолщения КИМ, не отмечалось статистически значимого изменения уровня Д-димера, в то время как среди пациентов, которые имели утолщение КИМ свыше 0,9 мм, изменения были более выраженными. При сравнении степени выраженности изменений, нами были получены статистически достоверные различия между группами, прежде всего, по динамике уровня Д-димера. Обращает на себя внимание тот факт, что хотя снижение активности фибринообразования на фоне терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с нормальными значениями толщины КИМ было минимальным, тем не менее у этих пациентов определялись признаки активного влияния Дабигатрана этексилата на систему гемостаза, в том числе на уровень АЧТВ и ТВ, а также уменьшалась агрегация тромбоцитов даже более выраженно, чем в группе пациентов с утолщением КИМ.

Таким образом, очевидно, что у пациентов с ФП и АГ, не имеющих утолщения КИМ сонных артерий, не происходит подавления фибринообразования, при этом существенно возрастают риски, связанные с увеличением вероятности развития кровотечения.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости более тщательного учета всех факторов, влияющих на принятие решения о назначении терапии оральными антикоагулянтами у данной группы пациентов. Также необходимо проведение дополнительных исследований, в том числе с целью решения вопроса о возможности и целесообразности применения у пациентов с ФП и АГ не имеющих утолщения КИМ сонных артерий препаратов в более низких



дозах. Очевидна необходимости более тщательного мониторингования параметров гемостаза и учета факторов риска кровотечений.

В противовес вышесказанному, пациенты, у которых, по данным УЗДС БЦА, было продемонстрировано утолщение КИМ, назначение Дабигатрана этексилата снижает фибринообразование, они получают ожидаемую пользу от назначения Дабигатрана этексилата в виде снижения риска развития ишемического инсульта. Использованное нами в качестве маркера фибринообразования Д-димера является оправданным, и его диагностическая ценность как показателя, коррелирующего с риском тромбоэмболических осложнений, была доказана в целом ряде исследований. Взаимосвязь между концентрацией Д-димера плазмы и риском тромбоэмболических событий и кровотечений была продемонстрирована у 14878 пациентов, принимавших участие в ARISTOTLE. Как ожидалось, концентрация уровня Д-димера в плазме была существенно ниже у пациентов, получающих терапию оральными антикоагулянтами. С поправкой на количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, исходная концентрация Д-димера была статистически значимо ассоциирована с увеличением риска инсульта или системной эмболии вне ЦНС. Однако назначение оральных коагулянтов и снижение на этом фоне уровня Д-димера приводило к возрастанию рисков, обусловленных взаимосвязью между смертностью и риском больших кровотечений до двукратного увеличения риска крупного кровотечения, и примерно в 4 раза увеличивало риск смерти, по сравнению с верхними и нижними квартилями, скорректированными на основании баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>.

Аналогичные результаты были недавно представлены на основании субанализа 6202 пациентов, проведённого с использованием данных исследования RE-LY [49]. Авторами оценивался исходный уровень Д-димера всех пациентов, включенных в исследование, и изучалась его взаимосвязь с риском развития инсульта. В результате анализа данных исследования RE-LY, авторам удалось установить ассоциацию между повышением уровня D-dimer на этапе включения в исследование и возрастанием риска ишемического инсульта. Так, в первом quartile отношение составляло 0,64% (уровень Д-димера не превышал 298 мкг/л), для

второго квартиля отношение составило уже 1,38: (уровень D-dimer у пациентов этой группы варьировал в диапазоне 298-473 мкг/л), для третьего квартиля это отношение составило уже 1,71% и уровень Д-димера 474-822 мкг/л, а для четвертого квартиля соотношение соответствовало 2% при уровне Д-димера более 822 мкг/л.; при этом различия были высоко достоверными ( $p=0,0007$ ). При этом Дабигатран продемонстрировал более выраженное снижение уровня Д-димера в процессе лечения, по сравнению с Варфарином, относительно его исходного уровня.

В продлённом в 2016 году мета-анализе, посвященном изучению ассоциации уровня Д-димера плазмы и выявлению, по данным ЧП-ЭХОКГ, феномена спонтанного контрастирования, либо тромбоза ушка левого предсердия, были продемонстрированы интересные, с нашей точки зрения, данные [36]. В анализ были включены результаты 21 исследования, из них у 16-ти (2652 пациента) сравнили средние различия уровня Д-димера между пациентами с наличием ФСК/тромбоза УЛП и без них, 9 исследований (1667 пациентов) доказали диагностическую ценность Д-димера при наличии тромбоза УЛП и 11 исследований (1856 пациентов) имели доступную информацию для расчета соотношения присутствия тромбоза УЛП среди лиц в верхнем и нижнем квартиле уровней Д-димера. Объединенная стандартная средняя разница DD между пациентами с и без ФСК / тромбоза ушка левого предсердия составила 1,29 (95% ДИ 0,51-2,08), с SMD — 0,42 (95% ДИ 0,08-0,77) и 2,34 (95% ДИ 1,01-3,68) в подгруппах ФСК / тромбоз УЛП и тромбоз УЛП соответственно. Совокупное отношение риска присутствия тромбоза УЛП среди индивидуумов между верхней частью распределения уровней Д-димера и нижней третью составляло 3,84 (95% ДИ 2,35-6,28) со средней разницей 0,78 мкг/мл (1,10 против 0,32 мкг/мл). Совокупная чувствительность, специфичность и коэффициент положительного правдоподобия Д-димера для тромбоза УЛП составляли 0,75 (95% ДИ 0,65-0,83), 0,81 (95% ДИ 0,59-0,93) и 4,0 (95% ДИ 1,7-9,9) соответственно. В результате, полученные данные позволили сделать следующие выводы: высокий уровень Д-димера ассоциировался с выявлением, по данным ЭХО-КГ, ФСК или тромбоза

УЛП, особенно среди пациентов, у которых выявлялся именно тромб ушка левого предсердия. Уровни Д-димера имеют умеренную чувствительность и специфичность для диагностики тромбоза УЛП.

С другой стороны, при проведении корреляционного анализа была выявлена корреляция между показателями гемостаза и рядом критериев, характеризующих наличие предсердной кардиомиопатии. Отсюда можно сделать вывод, что показатели характеризующие наличие предсердной кардиомиопатии определяемые при рутинном исследовании в реальной клинической практике, могут служить отражением наличия в том числе и начальных признаков предсердной кардиомиопатии, которые определяются при дополнительном анализе ЭКГ, выходящем за рамки общепринятых стандартов описания, поскольку отражают, в том числе, изменения, ассоциированные с увеличением активности тромбообразования.

Такими образом, учет дополнительных клиничко-функциональных особенностей пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией за рамками стандартных шкал оценки риска ишемического инсульта может обеспечить более дифференцированный подход к назначению терапии оральными антикоагулянтами. Это позволит, с одной стороны, увеличить частоту назначения терапии оральными антикоагулянтами пациентам с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1, у которых такая терапия может принести дополнительную пользу в виде снижения риска ишемического инсульта, а с другой стороны — избежать роста геморрагических осложнений у пациентов действительно низкого риска.

## ВЫВОДЫ

1. Увеличение толщины КИМ сонных артерий, по данным УЗДС, и эхокардиографические признаки ГЛЖ ассоциируются с увеличением риска развития ИИ у пациентов с ФП и одним не связанным с половой принадлежностью ФР ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc, в том числе обусловленным АГ. Увеличение толщины КИМ более 0,9 мм имеет независимое значение для риска ИИ в этой группе пациентов, по данным многофакторного анализа.

2. Структурные изменения, характерные для ПК, и связанное с ними повышение тромбогенного потенциала крови, могут рассматриваться в качестве механизмов реализации повышенного риска развития ИИ при наличии утолщения КИМ сонных артерий у пациентов с ФП и АГ, обуславливающей наличие единственного не связанного с половой принадлежностью ФР ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc.

3. Терапия ПА — Дабигатрана этексилатом — у пациентов с ФП и АГ из данной группы риска оказывает дифференцированный эффект на процессы тромбообразования, в зависимости от их исходной активности, и позволяет существенно снизить эту активность при наличии повышенного риска развития ИИ, ассоциированного с утолщением КИМ сонных артерий.

4. Стратификация риска развития ИИ у пациентов с ФП и одним не связанным с половой принадлежностью ФР ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc с учетом состояния стенки сонных артерий может способствовать повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при профилактике ТЭО ФП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ФП и одним не связанным с половой принадлежностью ФР по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc целесообразно проводить УЗДС БЦА с целью оценки толщины КИМ. Увеличение толщины КИМ более 0,9 мм может служить дополнительным аргументом в пользу назначения антикоагулянтной терапии у этой группы пациентов.

2. При пароксизмальной форме ФП на фоне синусового ритма у пациентов данной группы целесообразно оценивать наличие ЭКГ-критериев ПК. Наличие таких критериев должно служить дополнительным основанием в пользу назначения терапии оральными антикоагулянтами.

3. Пациентам с ФП и одним дополнительным фактором риска ИИ необходимо оценивать исходный уровень Д-димера. Его повышенное значение должно служить основанием для назначения терапии оральными антикоагулянтами.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АПАНК	– атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТ III	– антитромбин III
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БЦЗ	– брахиоцефальная зона
ВСА	– внутренней сонной артерии
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДИ	– доверительный интервал
Е'	– пиковая скорость раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИИ	– ишемический инсульт
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР ЛЖ	– конечно-диастолический размер левого желудочка
КИМ	– комплекса интима-медиа
КСО	– конечно-систолический объем
КСР ЛЖ	– конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МИЧ	– международный индекс чувствительности

ММЛЖ	– массы миокарда ЛЖ
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– относительный риск
ОСА	– общей сонной артерии
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПЖ	– правый желудочек
Пик E	– пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка
ППОАК	– прямые пероральные антикоагулянты
ППТ	– площадь поверхности тела
ПТВ	– протромбинового времени
РКО	– российское кардиологическое общество
РР	– отношение рисков
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СО	– стандартное отклонение
СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТВ	– тромбиновое время
ТГ	– триглицериды
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения
УЗДС	– ультразвуковое дуплексное сканирование
УЗДС БЦА	– ультразвукового дуплексного сканирования артерий брахиоцефальной зоны
УЛП	– ушко левого предсердия

ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФП	– фибрилляция предсердий
ФР	– факторы риска
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	– центральная нервная система
ЧП-ЭХОКГ	–чрезпищеводная эхокардиография
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭХО-КГ	– эхокардиография
ЭЭФИ	– эндокардиальное электрофизиологическое исследование сердца
Cl	– хлор
ECST	– European Carotid Surgery Method
K	– калий
Na	– натрий
PR	– расстояние в миллисекундах от начала зубца P на ЭКГ до начала зубца R на ЭКГ
QRS	– расстояние в миллисекундах от начала зубца Q на ЭКГ до начала окончания зубца S на ЭКГ
TnI	– ТропонинI
Vp	– скорость распространения потока раннего наполнения левого желудочка сердца



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – Вып. 8. – 112 с. – Doi: 10.14341/DM20171S8.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / В. А. Сулимов, С. П. Голицын, Е. П. Панченко и др. // Российский кардиологический журнал, 2013. –Т. 4. – № 102, С. 100.
3. Рекомендации ESH и ESC. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии // Journal of Hypertension, 2013. – Vol.31 (7). – P.1281-1357.
4. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / А. Н. Бритов, Ю. М. Поздняков, Е. Г. Волкова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011, – Вып.10. – № 6, прил. 2. – 64 с.
5. Струтынский, А. В. Электрокардиограмма: анализ и интерпретация / А. В. Струтынский. – М. : МЕДэкспрес-информ, 2012. – 14-е изд. – 224 с.
6. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин, Е. М. Алексеева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Вып. 117. – №3. – С. 3-10
7. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation / K. Ohara, H. Inoue, T. Nozawa et al. // Int J Cardiol. – 2008. – Vol. 126. – P. 316–21.
8. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer et al. // Thromb Haemost. – 1993. – Vol. 69 – № 3. – P. 236–239.
9. An evaluation of P wave dispersion, QT, corrected QT and corrected QT dispersion intervals on the electrocardiograms of malnourished adults / V. Hanci, H. Ayoglu, S. Yurtlu et al. // Anaesthesia and Intensive Care. – 2010. – Vol. 38. – № 1. – P. 122-7.

10. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / D. E. Singer, G.W. Albers, J. E. Dalen et al. // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – № 6. – P. 546–592.
11. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale / R.D. Lopes, J. H. Alexander, S.M. Al-Khatib et al. // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 9. – P. 159:331.
12. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation / Z. Hijazi, J. Lindback, J. H. Alexander et al. // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – P. 1582–1590.
13. Association of Smoking, Alcohol, and Obesity with Cardiovascular Death and Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS) / Younghoon Kwon, Faye L. Norby, Paul N. Jensen et al. // *PLOS ONE*. – 2016. – Doi: 10.1371/journal.pone.0147065 January 12, 2016.
14. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular / P. Kirchhof, A. B. Curtis, A. Skanes et al. // *Society. Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 1471–1474.
15. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size / S. J. Lester, E. W. Ryan, N. B. Schiller et al. // *Am J Cardiol*. – 1999. – Vol. 84. – P. 829-35.
16. Boriani, G. Overweight and obesity in patients with atrial fibrillation: Sex differences in 1-year outcomes in the EORP-AF General Pilot Registry / G. Boriani, C. Laroche, I. Diemberger // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2018. – Doi: 0.1111/jce.13428.
17. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation - clinical significance / B. Wozakowska-Kapłon, R. Bartkowiak, U. Grabowska et al. // *Kardiol Pol*. – 2010. – Vol. 68. – № 7. – P. 781-786.

18. 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 / Z. Hijazi, J. Oldgren, U. Andersson et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1605-1616.

19. Carotid Atherosclerosis and Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / W. Bekwelem, P. N. Jensen, F. L. Norby et al. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – № 6. – P. 1643-6. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013133. Epub 2016 May 5.

20. Carotid Stenosis Index. A new method of measuring internal carotid artery stenosis / C. F. Bladin, A. V. Alexandrov, J. Murphy et al. // *Stroke* February. – 1995. – Vol. 26. – P. 2230-234.

21. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation / K. Nakagawa, T. Hirai, S. Takashima et al. // *Am J Cardiol*. – 2011. – Vol. 107. – № 6. – P. 912-916. – Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.074. Epub 2011 Jan 19.

22. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation / C. Gustafsson, M. Blomback, M. Britton // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21. – P. 47–51.

23. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M. H. Gault // *Nephron*. – 1976. – Vol. 16. – P. 31-41.

24. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) / M. D. Ezekowitz, R. Nagarakanti, H. Noack et al. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – № 8. – P. 589-598.

25. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials / C. T. Ruff, R. P. Giugliano, E. Braunwald et al. // *Lancet*. – 2014. – Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.

26. D-dimer and factor VIIA in atrial fibrillation - prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy / A.

Siegbahn, J. Oldgren, U. Andersson et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 115. – № 5. – Doi: 10.1160/TH15-07-0529.

27. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation / M. Somloi, J. Tomcsanyi, E Nagy et al. // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – № 1. – P. 85–7.

28. D-dimer is prognostic for stroke, major bleeding and death during anticoagulation of atrial fibrillation – a RELY substudy / J. Eikelboom, Z. Hijazi, J. Oldgren et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. A18321/

29. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas et al. // *Am J Cardiol*. – 1986. – Vol. 57. – P. 450–8.

30. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse, V. Jullien, P. Jarnier et al. // *J. Hum. Hypertens*. – 1999. – Vol. 13. – P. 505–509.

31. Economic Analysis of Apixaban Therapy for Patients With Atrial Fibrillation From a US Perspective: Results From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial / P. A. Cowper, S. Sheng, R. D. Lopes et al. // *JAMA Cardiol*. – 2017. – Doi: 10.1001/jamacardio.2017.0065.

32. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga et al. // *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – № 10. – P. 1455-1490.

33. ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y H Lip et al. // *Europace* – 2010. – Vol. 12. – P. 1360–1420.

34. Evaluating patients with acute ischemic stroke with special reference to newly developed atrial fibrillation in cerebral embolism / M. Tagawa, S. Takeuchi, M. Chinushi et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2007. – Vol. 30. – № 9. – P. 1121-8.

35. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis // *Lancet*. 1991. – Vol. 337. – P. 1235–1243.
36. Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
37. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip et al. // *Eur Heart J*. – 2010. Vol. 31. – P. 2369–2429.
38. Hart, R. G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol. 146. – № 12. – P. 857-67.
39. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy / N. Vene, A. Mavri, K. Kosmelj et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 90. – P. 1163–72.
40. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation / K. Kumagai, M. Fukunami, M. Ohmori et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1990. – Vol. 16. – P. 377–80.
41. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment / G. Y. Lip, G. D. Lowe, A. Rumley et al. // *Br Heart J*. – 1995. – Vol. 73. – P. 527–33.
42. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry / K. Takabayashi, Y. Hamatani, Y. Yamashita et al. // *Stroke*. – 2015. – Doi: 10.1161/strokeaha.115.010947.
43. Interpretation of echocardiographic measurements: a call for standardization / R. S. Vasan, D. Levy, M. G. Larson et al. // *Am Heart J*. – 2000. – Vol. 139. – № 3. – P. 412-22.

44. Khankirawatana, B. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods / B. Khankirawatana, S. Khankirawatana, T. Porter // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – № 2. – 369-74.
45. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden / T. S. Tsang, M. E. Barnes, B. J. Gersh et al. // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – № 12. – P. 1284-9.
46. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study / A. M. Pritchett, S. J. Jacobsen, D. W. Mahoney et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – № 6. – P. 1036-43.
47. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women / T. S. Tsang, M. E. Barnes, K. R. Bailey et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2001. – Vol. 76. – № 5. – P. 467-75.
48. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 / D. K. Gupta, A. M. Shah, R. Giugliano et al. // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35. – № 22. – P.1457–1465.
49. Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation / A. G. Bejinariu, D. U. Härtel, J. P. Brockmeier et al. // *Herz.* – 2016. – Vol. 41 – № 8. – P. 706-714.
50. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation / A. C. Boyd, T. McKay, S. Nasibi et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 14. – № 3. – P. 269-75. – Doi: 10.1093/ehjci/jes153.
51. Lin, Y. S. Obstructive Sleep Apnea Independently Increases the Incidence of Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events: A Retrospective Population-Based Follow-Up Study / Y. S. Lin, P. H. Liu, P. H. Chu // *Acta Cardiol Sin.* – 2017. – Vol. 33. – № 6. – P. 656-663. – Doi: 10.6515/ACS20170825A.
52. MacKenzie, R. Short PR Interval / R. MacKenzie // *J Insur Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 145–152.
53. McManus, D D. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation / D. D. McManus, M. Rienstra, E. J. Benjamin // *Circulation.* – 2012. – Vol.126. – P. 143–146.

54. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants / S. B. Pancholy, P. S. Sharma, D. S. Pancholy et al. // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113. – P. 485–90.
55. 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) / Z. Hijazi, L. Wallentin, A. Siegbahn et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2274–2284.
56. NT-proBNP predicts maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion // J. Andersson, M. Rosenqvist, P. Tornvall et al. // *Thrombosis Research.* – 2015. – Vol. 135. – № 2. – P. 289-91.
57. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score / G. Y. H. Lip, F. Skjøth, L. H. Rasmussen et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2015. – Vol. 65. – № 14. – P. 1385-94.
58. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project / L. Fauchier C. Lecoq N. Clementy et al. // *Chest.* – 2016. – Vol. 149. – P. 960–968.
59. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis / H. Wan, S. Wu, Y. Yang et al. // *PLoS One.* – 2017. – [Doi.org/10.1371/journal.pone.0172272](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172272) Published: February, 16.
60. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation / F. Marin, V. Roldan, V. E. Climent et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1162–6.
61. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation / S. Habara, K. Dote, M. Kato et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2217–22.
62. Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation / H. Asakura, S. Hifumi, H. Jokaji et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 1992. – Vol. 3. – P. 469–73.

63. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation / N. Ozer, K. Aytemir, E. Atalar et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2000. – Vol. 23. – № 11. – Pt 2. – P. 1859-62.
64. P-wave duration and dispersion in obese subjects / F. Kosar, Y. Aksoy, F. Ari et al. // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2008. – Vol. 13. – № 1. – P. 3-7.
65. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry / M. Lehto, J. Niiranen, P. Korhonen et al. // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2017. – Doi: 10.1002/pds.4194. Epub 2017 Mar 19.
66. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1989. – Vol. 2. – P. 358–67.
67. Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study / T. S. Potpara, M. M. Polovina, M. M. Licina et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2012. – Doi: 10.1161/CIRCEP.111.966713. Epub 2012 Feb 8.
68. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. ROCKET AF Study Investigators // *Am Heart J*. – 2010. Vol. 159. – № 3. – P. 340-347.
69. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation / J. P. Bassand, G. A. Accetta, W. Mahmeed et al. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 1. – Doi: 10.1371/journal.pone.0191592. eCollection 2018.
70. Sadanaga, T. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy / T. Sadanaga, M. Sadanaga, S. Ogawa // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 55. – № 20. – P. 2225–31.



71. Should Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA2DS2-VASc Score (Beyond Sex) Receive Oral Anticoagulation? / T.-F. Chao, C.-J. Liu, K.-L. Wang et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – № 7. – P. 635-642.
72. Soliman, E. Z. A simple electrocardiogram marker for risk stratification of ischemic stroke in low-resources settings / E. Z. Soliman, H. Juma, N. J. Nkosi // *Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2010. – Vol. 19. – № 5. – P. 388-92.
73. Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis / R. A. Joundi, L. E. Cipriano, L. A. Sposato et al. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – P. 1364–1367.
74. Tang, Y. Relationship between Brain Natriuretic Peptide and Recurrence of Atrial Fibrillation after Successful Electrical Cardioversion: an Updated Meta-Analysis / Y. Tang, H. Yang, J. Qiu // *Braz J Cardiovasc Surg*. – 2017. – Vol. 32. – № 6. – P. 530-535. – Doi: 10.21470/1678-9741-2017-0008.
75. Tendra, M. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? / M. Tendra, M. Syzdol, Z. Parma // *Cardiol J*. – 2012. – Vol. 19. – P. 4–10.
76. The effect of altitude on P-wave and QT duration and dispersion / U. Guntekin, Y. Gunes, M. Tuncer et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 31. – № 7. – P. 889-92.
77. The effect of maze operations on atrial volume / E. R. Jessurun, N. M. van Hemel, J. C. Kelder et al. // *Ann Thorac Surg*. – 2003. – Vol. 75. – № 1. – P. 51-56.
78. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck et al. // *Lancet*. – 2016. – Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8. Epub 2016 Apr 4.
79. Three-dimensional Integrated Functional, Structural, and Computational Mapping to Define the Structural «Fingerprints» of Heart-Specific Atrial Fibrillation

Drivers in Human Heart Ex Vivo / J. Zhao, B. J. Hansen, Y. Wang et al. // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6. – № 8. – P. e005922. – Doi: 10.1161/JAHA.117.005922.

80. Two-dimensional echocardiographic assessment of left atrial size in children / S. Hiraishi, T. G. DiSessa, J. M. Jarmakani et al. // Am J Cardiol. – 1983. – Vol. 52. – № 10. – P. 1249-57.

81. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study / J. B. Olesen, G. Y. Lip, M. L. Hansen et al. // BMJ. – 2011. – Doi: 10.1136/bmj.d124. Jan 31;342:d124.

82. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.