

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ:
ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Монография

Самара
2022

УДК 616.12-008.313.2

ББК 54.101

Ф48

*Издается на средства Губернского гранта
в области науки и техники*

Рецензенты:

Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коллектив авторов:

Давыдкин И.Л., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В.

Фибрилляция предсердий: предикторы, прогнозирование и профилактика развития при сердечно-сосудистых заболеваниях : монография / *И.Л. Давыдкин, О.А. Рубаненко, А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин* ; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Самара : Научно-технический центр, 2022. 150 с.

ISBN 978-5-98229-499-9

В монографии содержится информация о причинах, факторах риска, а также механизмах возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, обсуждаются вопросы прогнозирования и профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении операции коронарного шунтирования. Издание приводит данные по оценке клинических, гемодинамических и гемостазиологических предикторов возникновения кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, описываются фармакогенетические аспекты профилактики инсульта у пациентов с данным нарушением ритма, принимающих варфарин.

УДК 616.12-008.313.2

ББК 54.101

ISBN 978-5-98229-499-9

© Коллектив авторов, 2022

© ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава
России, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. ПРИЧИНЫ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	11
Механизмы фибрилляции предсердий, экстракардиальные и генетические факторы, способствующие фиброзу предсердий.....	12
Прогнозирование развития фибрилляции предсердий	16
Основные предикторы развития фибрилляции предсердий	23
Библиография к главе 1	31
Глава 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	45
Определение клинических, эхокардиографических, хирургических показателей в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий	47
Значимость факторов воспаления, оксидативного стресса, фиброзирования, миокардиального повреждения и дисфункции, омега-3 индекса, индекса оксигенации мембраны эритроцита в возникновении послеоперационной фибрилляции предсердий	56



Профилактика фибрилляции предсердий при проведении планового коронарного шунтирования	62
Роль терапии аторвастатином в профилактике ПОФП	70
Библиография к главе 2	76
 Глава 3. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	 81
 Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	 89
Современные шкалы оценки риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий	90
Гемодинамические предикторы кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий	98
Гемостазиологические предикторы кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий	106
Библиография к главе 4	123
 Глава 5. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН	 139
Фармакогенетика варфарина	140
Оценка влияния генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на режим дозирования варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий	144
Библиография к главе 5	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТИФ	активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
БЦС	брахиоцефальный ствол
ВГ	восстановленный глутатион
ГПО	глутатионпероксидаза
ГР	глутатионредуктаза
ДГК	докозагексаеновая кислота
ДИ	доверительный интервал
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	искусственное кровообращение
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КА	коронарные артерии
КАТ	каталаза
КДО ЛЖ	конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка
КСО ЛЖ	конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
КТ	компьютерная томография
КШ	коронарное шунтирование
ЛЖ	левый желудочек



ЛКА	левая коронарная артерия
ЛНП	липопротеиды низкой плотности
ЛП	левое предсердие
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МДА	малоновый диальдегид
МК	митральный клапан
МНО	международное нормализованное отношение
МПО	миелопероксидаза
МРТ	магнитно-резонансная томография
МШ	многососудистое шунтирование
НАДФ	никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат
ОдШ	однососудистое шунтирование
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	относительный риск
ОХ	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПИМ	перенесенный инфаркт миокарда
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОАК	пероральные антикоагулянты
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОФП	послеоперационная фибрилляция предсердий
ПСК	максимальная (пиковая) скорость изгнания крови из ушка левого предсердия
РС	работающее сердце
РЧА	радиочастотная абляция
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СОД	супероксиддисмутаза
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СЭК	спонтанное эхоконтрастирование
УЛП	ушко левого предсердия



ФВБ	фактор Виллебранда
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФНО-α	фактор некроза опухоли альфа
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧПЭХОКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ	электрокардиография
ЭПК	эйкозапентаеновая кислота
ЭхоКГ	эхокардиография
AUC	Area Under the Curve (площадь под кривой)
BNP	мозговой натрийуретический пептид
MMP	матриксные металлопротеиназы
NO	оксид азота (нитриты и нитраты)
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association)
PDGF	регуляция тромбоцитарного фактора роста
TGF	трансформирующий фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении и профилактике фибрилляции предсердий (ФП), данное нарушение ритма по-прежнему остается одним из главных вызовов современному кардиологу. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что ФП по своей распространенности уже давно перешла в разряд эпидемии или, лучше сказать, пандемии XXI века. Это связано с рядом факторов, но главным из них, безусловно, является старение населения, ведь, как известно, частота встречаемости ФП значительно увеличивается с возрастом. Следовательно, в дальнейшем, при сохранении вышеобозначенной тенденции к старению населения, врачи будут всё чаще и чаще сталкиваться с этим нарушением ритма в клинической практике. Развитие ФП сопровождается увеличением риска тромбоэмболических осложнений (в первую очередь инсульта), а также инфаркта миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности, инвалидизации, смерти пациентов и т. д. Вместе с тем грамотно выбранная стратегия контроля ритма или частоты сердечных сокращений, а также адекватно и своевременно назначенная антикоагулянтная терапия позволят продлить жизнь этой категории пациентов.

Большие надежды возлагались на новые пероральные антикоагулянтные препараты, такие как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и др., однако их широкое внедрение в клиническую практику не позволило полностью нивелировать риск тромбоэмболических осложнений, несмотря на более высокую в целом эф-



фективность и безопасность этих препаратов по сравнению с варфарином.

Высокоперспективным методом снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП считалась окклюзия ушка левого предсердия (УЛП) с помощью различных окклюдеров. Несмотря на хорошие результаты этого метода, окклюзию УЛП по ряду причин нельзя провести всем пациентам с ФП, также есть и другие сдерживающие факторы, которые подробно изложены в соответствующих руководствах.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что развитие тромбоэмболических осложнений, главным образом кардиоэмболического инсульта, у пациентов с ФП остается трудной и до конца не решенной проблемой современной кардиологии и, следовательно, проведение дальнейших научных исследований в этом направлении остается высокоперспективным и приоритетным. Информацию о различных предикторах инсульта у пациентов с ФП, в том числе клинических, гемодинамических и гемостазиологических, можно найти на страницах данной книги.

В последние годы публикуется всё больше и больше данных о развитии ФП у пациентов в послеоперационном периоде, в первую очередь при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ). Во многих таких исследованиях подчеркивается, что ФП у пациентов после проведения КШ – это особый вид нарушения ритма, который имеет свои конкретные механизмы развития и, следовательно, требует особого подхода к прогнозированию, профилактике и лечению. Некоторые авторы предлагают, по аналогии с 5-м типом инфаркта миокарда, выделить также особую форму ФП, связанную с КШ. Обсуждению прогнозирования и профилактики ФП у пациентов, подвергающихся КШ, посвящено несколько глав этой книги.

В настоящее время в подборе терапии у пациентов с различными заболеваниями часто делается акцент на персонализи-



рованную медицину, позволяющую назначать индивидуальное обследование и лечение. Развитие данного направления невозможно без фармакогенетики, позволяющей на основе знаний различных генетических полиморфизмов, а также фармакокинетики и фармакодинамики назначать и выбирать режим дозирования препаратов каждому конкретному пациенту. Фармакогенетике одного из антикоагулянтов, используемых у пациентов с ФП, – варфарина – посвящена глава этой книги.

Коллектив авторов искренне надеется, что представленная в монографии информация по ФП будет полезна широкому кругу читателей, как студентам, так и врачам, а проблемы и нерешенные вопросы, поднимаемые в книге, будут являться дополнительным стимулом для проведения самостоятельных исследований в данном направлении.

Глава 1. ПРИЧИНЫ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**Механизмы фибрилляции предсердий,
экстракардиальные и генетические факторы,
способствующие фиброзу предсердий**

- 12 -

**Прогнозирование развития фибрилляции
предсердий**

- 16 -

**Основные предикторы развития фибрилляции
предсердий**

- 23 -

Библиография к главе 1

- 31 -

Глава 1. ПРИЧИНЫ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Механизмы фибрилляции предсердий, экстракардиальные и генетические факторы, способствующие фиброзу предсердий

В ряде случаев установить этиологию ФП невозможно. Существуют клинические состояния, определяющие повышенный риск развития аритмии.

В исследовании ARIC и Framingham разработаны модели риск-стратификации впервые возникшей ФП (Schnabel R.B. et al., 2010; Chamberlain A.M. et al., 2011). Причинными факторами явились пожилой возраст, европейское происхождение, вес тела (избыточный вес и ожирение), гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), диаметр левого предсердия (ЛП), сахарный диабет (СД), уровень систолического АД, прием антигипертензивных препаратов, наличие кардиоваскулярных заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), клапанная патология). В других исследованиях уточнены риск-факторы ФП, включая клинический и субклинический гипертиреозидизм, хронические заболевания почек, употребление алкоголя.

Необходимо подчеркнуть, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая артериальную гипертензию (АГ), ИБС и СН, вызывают расширение ЛП и увеличивают риск развития ФП. Поражение митрального клапана также сопровождается дилатацией



ЛП из-за высокого давления или перегрузки объемом (Wang T.K.M. et al., 2020).

Ремоделирование предсердий, как известно, является «ответом» кардиомиоцитов на различные «стрессовые» факторы. Ремоделирование – сложный процесс, который характеризуется структурным и функциональным изменением ЛП. Некоторые компоненты изменений ЛП могут быть обратимыми (адаптивными), в то время как другие являются постоянными.

Механизмы ФП сложны и связаны со структурным и электрическим ремоделированием миокарда предсердий (Dzeshka M.S. et al., 2015; Natem S., 2012). Ключевые электрофизиологические механизмы развития ФП:

- 1) очаговое возбуждение из-за триггерной активности;
- 2) многократные re-entry (вход волны возбуждения) из-за сокращения потенциала действия;
- 3) неоднородность проведения импульса, вызванная фиброзом предсердий.

Развитие и прогрессирование фиброза предсердий является признаком структурного ремоделирования при ФП и считается субстратом для ее сохранения. Распространенный фиброз предсердий связан с учащением пароксизмов ФП, трансформацией данной аритмии в постоянный тип и снижением эффективности антиаритмической лекарственной терапии. Формирование и перераспределение волокон соединительной ткани изменяют геометрию миокарда, чтобы адаптироваться к новым условиям патофизиологического функционирования и предотвратить или минимизировать воздействие механических, химических и электрических раздражителей. Этот процесс адаптации включает как клеточные компоненты миокарда, так и экстрацеллюлярный матрикс, внеклеточный компонент миокарда, содержащий различные волокна с преобладанием коллагена (Ока Т., 2012).

Избыточная продукция внеклеточного матрикса у взрослых обычно связана с патогенезом ССЗ и приводит к нарушениям



сокращения и расслабления сердца, что сопровождается развитием СН (Tarone G. et al., 2014). Отложение коллагена в здоровом сердце ограничивается поддержанием его архитектуры. В процессе прогрессирования различных заболеваний сердца коллагеновая сеть претерпевает количественные и качественные изменения, ведущие к чрезмерному накоплению коллагена в областях некроза кардиомиоцитов (например, при инфаркте миокарда – репаративный фиброз) или диффузно, в областях миокарда, не вовлеченных в очаговое повреждение (например, при дилатационной кардиомиопатии – реактивный фиброз).

В процессе ремоделирования сердца участвуют как клеточные, так и внеклеточные компоненты. Фибробласты миокарда играют ключевую роль в формировании внеклеточного матрикса. Они многочисленны в миокарде и могут составлять до 60 % клеток миокарда (Souders C.A. et al., 2019). Таким образом, фибробласты превосходят по численности даже кардиомиоциты, хотя последние в значительной степени определяют общую массу миокарда.

Экстракардиальные и генетические факторы, способствующие фиброзу предсердий. Множественные некардиальные факторы предрасполагают к фиброзу при ФП, включая ожирение, метаболический синдром, употребление токсичных веществ, спортивное сердце, обструктивное апноэ сна, системное воспаление и тиреотоксикоз. Эти факторы в конечном итоге влияют на миокард (Kornej J. et al., 2020). Было показано, что пациенты со впервые установленным диагнозом СД, имеющие избыточный вес и ожирение, имели в 2 и в 3 раза соответственно более высокий риск ФП по сравнению с пациентами с нормальным весом (Grundvold I. et al., 2019). Ожирение приводит к электрическому и структурному ремоделированию предсердий и сопровождается нарушением диастолы желудочков, дилатацией предсердий и липидозом миокарда (Pathak R.K. et al., 2015). Ожирение при ФП ассоциируется с задержкой и значительной неоднородностью проводимости предсердий,



воспалительной инфильтрацией предсердий и интерстициальным фиброзом. Пути, лежащие в основе этих изменений, включают: активацию передачи сигналов трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), окислительный стресс, а также повышающую регуляцию тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и эндотелина (Abed H.S. et al., 2013). Некоторые адипокины явно обладают про-фибротическими свойствами (например, активин А, член суперсемейства TGF- $\beta 1$), тогда как сама ФП может выступать медиатором активации генов, связанных с адипоцитами, способствуя увеличению предсердного эктопического жира и жировой инфильтрации миокарда предсердий (Chilukoti R.K. et al., 2015).

Обструктивное апноэ сна также связано с ремоделированием предсердий и ФП (Matassini M.V. et al., 2015). Модели обструктивного апноэ сна на животных показали существенное подавление коннексина 43 и измененную экспрессию канальных белков с влиянием на сокращение рефрактерного периода предсердий, замедление проводимости предсердий, апоптоз кардиомиоцитов и сердечный фиброз. Повторяющиеся эпизоды апноэ, связанные с хронической гипоксией, вызывают выработку профибротических факторов, индуцируемых гипоксией (Yang X. et al., 2019). Более того, у таких пациентов наблюдается повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) с подавлением деградации предсердного коллагена через металлопротеиназу-2 (MMP-2) (Ramos P. et al., 2013). Кроме того, апноэ сна нередко сопровождается развитием гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ, что способствует развитию СН у пациентов с ФП (Iwasaki Y.K. et al., 2014; Neilan T.G. et al., 2013).

Ремоделированию предсердий также способствует множество других факторов (хроническая болезнь почек (ХБП), СД и т. д.), которые могут сопровождаться развитием хронического воспаления с повышением риска развития ФП (Andrade J. et al., 2014).



ФП имеет генетическую предрасположенность. Генетический фон ФП сложен и включает несколько путей. При изолированной ФП (отсутствии ССЗ) гистологические данные и данные визуализации предполагают такую же степень фиброза предсердий, как у пациентов с ФП со структурным заболеванием сердца (Mahnkopf C. et al., 2014). Специфическая фиброзная кардиомиопатия предсердий, вероятно, имеющая генетический фон, была предложена в качестве основного состояния, предрасполагающего к развитию и персистированию ФП (Olesen M.S. et al., 2014; Anumonwo J.M. et al., 2014).

Одним из генов, участвующих в развитии ФП, является PITX2. Дефицит этого гена приводит к образованию увеличенных предсердий с тонкими стенками и значимой недостаточности экспрессии ионных каналов (Chinchilla A. et al., 2011). ФП связана с полиморфизмом генов, участвующих в развитии фиброза миокарда, например, генов модуляции синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 (Corradi D., 2014). Тем не менее в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства наличия генов-мишеней, непосредственно ответственных за фиброз сердца и связанных с ФП, для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Прогнозирование развития фибрилляции предсердий

В настоящее время идентифицированы многочисленные биологические маркеры прогнозирования развития ФП, измеряемые в крови или с помощью неинвазивных методов. Эти маркеры дают важную информацию для организации мероприятий по модификации факторов риска для снижения возможности развития ФП (рис. 1).

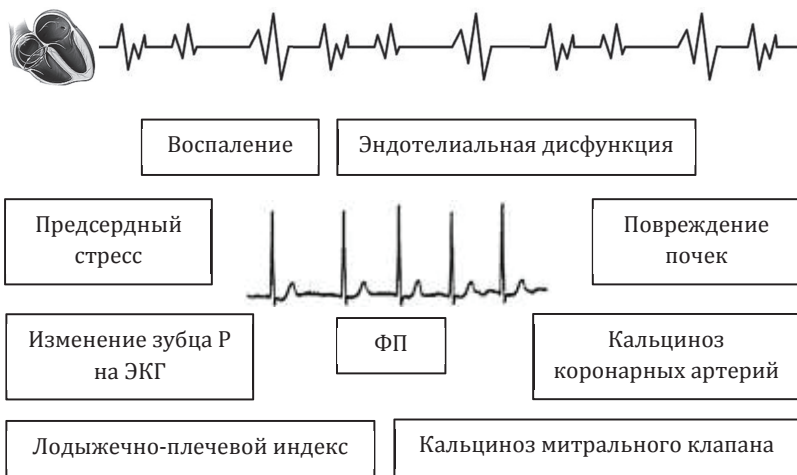


Рисунок 1. *Показатели, ассоциированные с развитием ФП*

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих роль фиброза предсердий при ФП, сведения о фиброзных процессах в желудочках у пациентов с ФП ограничены (Corradi D., 2014; Burstein B. et al., 2008). Имеющиеся данные показывают, что фиброз желудочков может быть частично ответственным за нарушение расслабления и сокращения, наблюдаемое у многих пациентов с ФП. Фиброз миокарда вовлечен в сложные взаимодействия ФП и СН, каждое из которых является причиной или следствием другого. Учитывая, что ФП и СН часто сосуществуют друг с другом и при этом имеют важное прогностическое значение (например, повышенный риск госпитализации или смерти в связи с ухудшением СН), особенно важно понимание роли фиброза миокарда в патогенезе ФП и ее осложнений (McManus D.D. et al., 2011).

Наиболее важную роль в возникновении и поддержании предсердных тахикардий играют легочные вены, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом и резкими изменениями ориентации волокон миоцитов.

Предсердный стресс. Считается, что увеличение ЛП способствует аномальным проводящим свойствам миокарда, на-



блюдаемым при ФП (Yamashita T. et al., 2015). Следовательно, маркеры, которые определяют повышенное давление наполнения предсердий и раннюю предсердную гипертензию, являются отличными индикаторами ремоделирования предсердий и указывают на возможное развитие ФП. Натрийуретический пептид В-типа (BNP) и стабильная N-концевая часть прогормона (NT-proBNP) представляют собой пептиды, синтезируемые миоцитами сердца в ответ на перегрузку давлением и растяжение миокарда (Wong P.C. et al., 2017).

Результаты The Cardiovascular Health Study и Malmö Diet and Cancer Study продемонстрировали, что NT-proBNP был значимо связан с эпизодами ФП после поправки на общие факторы риска (Smith J.G. et al., 2010). Было показано, что BNP предсказывал возникновение ФП в Framingham Heart Study, и этот маркер улучшал прогностическую способность оценки риска ФП (Schnabel R.B. et al., 2009). Кроме того, BNP улучшал риск-стратификацию ФП по данным исследования Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology AF consortium (CHARGE-AF) (Sinner M.F. et al., 2014).

Воспаление. Воспаление вовлечено в патофизиологию ФП, при этом С-реактивный белок (СРБ) является наиболее широко изученным провоспалительным маркером риска ФП. Считается, что этот острофазовый реагент, продуцируемый в печени, способствует аритмогенезу за счет ремоделирования предсердий и увеличения их эктопии, что предполагает связь между воспалением и аритмией. Хотя СРБ был связан с повышенным риском ФП, добавление этого маркера воспаления не улучшило предсказательной ценности в Framingham Heart Study или риск-стратификации ФП в CHARGE-AF (Schnabel R.B. et al., 2010).

ФП часто встречается у пациентов с воспалительными состояниями кардиальной и некардиальной локализации (например, миокардит, перикардит, пневмония, воспалительное заболевание кишечника и т. д.), однако субклиническое воспаление



(например, при ИБС) также способно вносить вклад в патогенез аритмии (Hu Y.F. et al., 2015). ФП связана с окислительным стрессом, сопровождающимся инфильтрацией миокарда воспалительными клетками (макрофагами) и высвобождением активных форм кислорода. Воспаление усугубляется интенсификацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с последующей активацией никотин-амидаденин-динуклеотид-фосфат (НАДФ)-Н оксидазы. Эти процессы запускают трансдукцию сигналов трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1, структурное и электрическое ремоделирование (Hu Y.F. et al., 2015). Различные воспалительные цитокины и хемокины, такие как интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и хемоаттрактантный белок 1 моноцитов, активируются при ФП и связаны с ее прогрессированием от пароксизмальной до постоянной, а также с рецидивами данной аритмии после кардиоверсии (Hu Y.F. et al., 2015).

Воспаление играет особую роль в послеоперационной ФП (ПОФП) (после коронарного шунтирования, протезирования клапанов) и посткатетерной абляции. В мета-анализе 925 послеоперационных пациентов СРБ сыворотки был сильным предиктором развития новых случаев ФП (Li T. et al., 2016). Также мета-анализ 7 исследований подтвердил прогностическую роль СРБ в рецидиве ФП (Jiang Z. et al., 2013).

Эндотелиальная дисфункция. Маркеры эндотелиальной дисфункции тесно связаны с ФП. Поток-опосредованная вазодилатация является косвенным показателем высвобождения эндотелиального оксида азота (NO), и нарушения данного процесса были связаны с ФП через ремоделирование предсердий и усиление предсердной эктопии.

Исследование пациентов с постоянной ФП показало, что снижение поток-опосредованной вазодилатации ассоциировалось с увеличением риска развития ФП (Shaikh A.Y. et al., 2016). Другое исследование (случай-контроль) показало, что у пациентов с постоянной ФП выявлялись нарушения поток-опосредованной



вазодилатации, однако после восстановления синусового ритма происходило улучшение этого показателя, что предполагает роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ФП (Garg P.K. et al., 2021). Несмотря на участие эндотелиальной дисфункции в возникновении ФП, исследования не оценивали возможности этого маркера в улучшении риск-стратификации аритмии. Кроме того, использование поток-опосредованной вазодилатации в качестве косвенного измерения NO не получило широкого распространения для прогнозирования ФП.

Повреждение почек. Повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) могут быть связаны с АГ, воспалением и различными ССЗ. Эти состояния и заболевания являются хорошо известными факторами риска развития ФП.

Снижение СКФ, измеренное с помощью цистатина С и наличие альбуминурии были связаны с повышением риска возникновения ФП в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (Alonso A. et al., 2014). Аналогичные результаты были получены для СКФ, измеренной с помощью креатинина сыворотки, хотя и не столь надежные, как для СКФ, измеренной с помощью цистатина С. Связь между снижением СКФ за счет креатинина сыворотки и возникшей ФП также выявлена в проспективном наблюдательном когортном исследовании в Японии, а также в когорте пациентов с АГ. Показано, что маркеры воспаления позволяют прогнозировать развитие ФП у пациентов с ХБП. Это свидетельствует о том, что провоспалительное состояние при ХБП способствует развитию ФП (Amdur R.L. et al., 2016). Тем не менее ни в одном исследовании не определялась роль ХБП в качестве независимого маркера ФП.

Кальциноз коронарных артерий. Кальциноз коронарных артерий (КА), измеренный с помощью компьютерной томографии (КТ) сердца, как правило, является индикатором их стенотического поражения, а также ассоциируется с повышением ри-



ска сердечно-сосудистых событий (Ghadri J.R. et al., 2011). Данные литературы показали, что кальциноз КА также прогнозирует события, которые не ограничиваются только этими сосудами (Hermann D.M. et al., 2013). Учитывая, что ИБС является хорошо известным фактором риска ФП, в нескольких исследованиях рассматривалась значимость определения кальциноза КА для прогнозирования эпизодов ФП.

Исследование с участием 6641 пациента, которым измеряли кальциноз КА, продемонстрировало, что более высокие уровни кальция предсказывают возникновение ФП (O'Neal W.T. et al., 2014). Более того, последующее наблюдение данной когорты показало, что взаимосвязь между кальцинозом КА и ФП зависит от степени прогрессирования кальциноза КА с течением времени (O'Neal W.T. et al., 2014). Высококальцинированные КА связаны с более крупными легочными венами и увеличением ЛП, и это позволило предположить, что наличие кальциноза КА идентифицирует людей, у которых есть аномальный субстрат для распространения ФП. Включение данного параметра во Фрамингемскую шкалу и CHARGE-AF улучшило стратификацию риска ФП (O'Neal W.T. et al., 2014).

Кальциноз митрального клапана. Кальциноз митрального клапана (МК) – хронический дегенеративный процесс, поражающий МК. Некоторые факторы риска ФП, как СД и АГ, были связаны с наличием кальциноза МК (Elmariah S. et al., 2013). Кальциноз МК способствовал увеличению ЛП, что predisполагало к инициированию ФП (Menichelli D. et al., 2021).

Во Фрамингемском исследовании кальциноз МК, выявленный во время эхокардиографии (ЭхоКГ), связан с развитием ФП (Li Y. et al., 2019). В исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis кальциноз МК, обнаруженный при проведении КТ, ассоциировался с повышением риска развития ФП (O'Neal W.T. et al., 2015). Включение кальциноза МК в шкалы оценки риска ФП Framingham Heart Study и CHARGE-AF приводит к повышению их предсказательной ценности (O'Neal W.T. et al., 2015).



Лодыжечно-плечевой индекс. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) широко используется в качестве диагностического инструмента для выявления заболеваний периферических артерий, изменение данного показателя связано с такими факторами риска, как СД и курение (Anderson J.L. et al., 2013). Этот показатель предложен как уникальный биологический маркер, поскольку позволяет выявлять патологию до проявлений клинических симптомов и реализовать превентивные стратегии до сердечно-сосудистых событий.

Данные The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis продемонстрировали, что аномальные измерения ЛПИ (менее 1,0 или более 1,4) связаны с повышенным риском развития ФП (O'Neal W.T. et al., 2014). Аналогичные результаты были получены в Cardiovascular Health Study (Griffin W.F. et al., 2016). Аномальные значения ЛПИ и ФП связаны с провоспалительными маркерами и значимыми факторами риска ССЗ, при которых каждое состояние влияет на другое (Violi F. et al., 2016). Несмотря на то, что ЛПИ не был включен в разработанные шкалы риска развития ФП, его изменения могут указывать на повышенный риск возникновения ФП.

Значимость изменения зубца Р на электрокардиограмме. Зубец Р на ЭКГ в состоянии покоя в 12 отведениях отражает электрофизиологию предсердий. Считается, что изменения этого маркера представляют собой отсроченную деполяризацию предсердий из-за лежащих в основе фиброза предсердий дилатации и повышенного давления наполнения (Iwasaki Y.K. et al., 2011). Эти маркеры обнаруживают патологический предсердный субстрат, который способствует распространению ФП.

Конечная часть зубца Р в отведении V1 – одна из наиболее известных аномалий, которая значимо коррелирует с давлением и размером ЛП (Tosun V. et al., 2018). Данный показатель был связан с развитием ФП в Atherosclerosis Risk In Communities study (Soliman E.Z. et al., 2009). Кроме того, увеличение продол-



жительности зубца Р является предиктором ФП у пациентов пожилого возраста по данным исследования Framingham Heart Study (Magnani J.W. et al., 2011). Для интервала PR была показана взаимосвязь между его удлинением и повышением риска развития ФП как для мужчин, так и для женщин, в то время как, по данным этого же исследования, укорочение интервала PR ассоциировалось с повышением риска ФП только для женщин (Nielsen J.B. et al., 2013). Длительный интервал PR включен в качестве коварианта в оценку риска ФП в Framingham Heart Study (Schnabel R.B. et al., 2009), в то время как продолжительность Р-волны включена в оценку риска ФП в Atherosclerosis Risk In Communities study (Chamberlain A.M. et al., 2011).

Таким образом, представленные исследования показывают, что ЭКГ является важной для риск-стратификации ФП ввиду низкой стоимости и широкой доступности.

Основные предикторы развития фибрилляции предсердий

Воспаление играет определенную роль в патогенезе развития новых эпизодов ФП. Считается, что воспалительный процесс в тканях предсердий обуславливает неоднородность проведения электрического импульса, что индуцирует ФП (Ishii Y. et al., 2017). Oktay V. et al. (2014) показали, что существенное влияние на развитие ПОФП оказывает плазменное содержание общего оксидативного статуса (Oktay V. et al., 2014). По данным литературы, в качестве статистически значимых предикторов возникновения ФП представлены показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты (миелопероксидаза (МПО), глутатионпероксидаза (ГПО)-1, супероксиддисмутаза (СОД), малоновый диальдегид (МДА)) и С-реактивный белок (СРБ) (Рубаненко О.А.



с соавт., 2017; Рубаненко О.А. с соавт., 2019; Рубаненко О.А. с соавт., 2016; Schnabel R.B. et al., 2014).

Эффекты различных цитокинов, как известно, зависят от их про- или противовоспалительного характера. Предполагается, что ИЛ-6 способен оказывать влияние на сердце за счет различных механизмов, включая прогрессирование ремоделирования ЛЖ, индукцию систолической дисфункции и нарушение ответной реакции β -адренергических рецепторов миокарда (Cui Y. et al., 2013; Jin H. et al., 2018; Miyamoto K. et al., 2016).

Необходимо указать, что уровень ИЛ-6 связан с отрицательным инотропным действием и «оглушением» миокарда (Kobusiak-Prokorporowicz M. et al., 2015). Данные эффекты могут быть обусловлены повышенной продукцией оксида азота и концентрацией циклического гуанозинмонофосфата, который ингибирует вольтажзависимые кальциевые каналы (Xuan C. et al., 2012). Другие авторы говорят о кардиопротективной роли ИЛ-6, который способен ингибировать апоптоз клеток миокарда (Guo J. et al., 2013). Другой провоспалительный цитокин, интерлейкин-8 (ИЛ-8), может усиливать повреждение миокарда путем активации и накопления лейкоцитов. Показано, что послеоперационный уровень тропонина I коррелирует с уровнем ИЛ-8 у пациентов, перенесших оперативное вмешательство (Hoole S.P. et al., 2018). Влияние на миокард также оказывает противовоспалительный цитокин ИЛ-10, при этом его дефицит усиливает инфильтрацию нейтрофилов (Peñaloza H.F. et al., 2015). Очевидно, что некоторые медиаторы воспаления, образующиеся при проведении искусственного кровообращения (ИК) в условиях ишемии-реперфузии, способствуют снижению кардиальной функции и апоптоза (Tinica G. et al., 2015). Эти процессы в миокарде могут изменять электрическую активность и провоцировать развитие ФП.

Экстракорпоральное кровообращение при оперативном вмешательстве приводит к выработке различных провоспалительных медиаторов наряду с активацией эндотелиоцитов, повышением



экспрессии молекул адгезии и нарушением высвобождения оксида азота. Увеличение содержания ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и СРБ связано с риском развития ПОФП (Nair G.M. et al., 2014). Воспалительная реакция при проведении экстракорпорального кровообращения способствует генерации активных форм кислорода и повышению окислительного стресса в ходе кардиохирургического вмешательства (McDonald C.I. et al., 2014).

Окислительный стресс сопровождается увеличением активных форм кислорода во внутри- и межклеточных связях (Collins Y. et al., 2012). Окислительный стресс возникает при значительной концентрации активных форм кислорода, что снижает эндогенную антиоксидантную защиту. Такие заболевания, как ИБС, СД, а также сам атеросклеротический процесс ассоциированы с оксидативным стрессом и воспалением (Odegaard A.O. et al., 2016; Rubanenko O.A. et al., 2016). Активные формы кислорода образуются в условиях ИК или во время кардиоплегии при открытой операции на сердце. Выработка активных форм кислорода происходит как на системном уровне, так и в тканях миокарда.

В настоящее время большое внимание уделяется значимости окислительного стресса, возникающего в ходе оперативного вмешательства, в развитии ПОФП. Пережатие аорты во время коронарного шунтирования (КШ) вызывает повреждение миокарда, обусловленное ишемией и реперфузией, приводя к активации оксидативного статуса (Oktay V. et al., 2014). Значимые структурные изменения, сопровождающиеся повышением оксидативного стресса, могут быть объяснены высокой концентрацией кальция внутри клеток, увеличением уровня каспаз митохондрий, ухудшением межклеточных взаимодействий щелевых контактов и уменьшением рефрактерного периода кардиомиоцитов (Kurian G.A. et al., 2016; Tsutsui H. et al., 2011).

Окислительный стресс, возникающий на фоне применения ИК и кардиоплегии, способен вызывать клеточные изменения в тканях предсердий, что нарушает их электрическую активность.



Ремоделирование предсердий, связанное с патогенезом ПОФП, сопровождается образованием активных форм кислорода и НАДФ-Н оксидазы. Исследование образцов из ушка правого предсердия показали, что НАДФ-Н оксидаза выступает независимым прогностическим предиктором возникновения ПОФП у больных, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам (Antoniades C. et al., 2012).

Различные исследования продемонстрировали, что развитие ишемии при проведении КШ ассоциируется с увеличением концентрации свободных радикалов кислорода. Процессы окисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые входят в состав фосфолипидов мембран, могут вызвать повреждение клеточных мембран, дисфункцию митохондрий, а также накопление внутриклеточного кальция (Montaigne D. et al., 2013). Okada A. et al. (2014) установили отчетливую взаимосвязь между развитием ПОФП и значительным увеличением окислительного стресса, как на системном уровне (по концентрации общих пероксидов крови), так и непосредственно в самом миокарде правого предсердия (Okada A. et al., 2014). Таким образом, вышеуказанное исследование подтверждает ассоциацию между развитием ПОФП после КШ и окислительным стрессом. Также важным является тот факт, что у пациентов с развитием ПОФП ответная реакция определяется не только в миокарде, но также и на системном уровне. Авторы подтвердили, что окисление клеток миокарда зависит от повышения концентрации пероксидов сыворотки крови (Miyamoto K. et al., 2016).

Одним из показателей, являющимся предиктором ФП и отражающим выраженность СН, является **мозговой натрийуретический пептид (BNP)** (Sinner M.F. et al., 2014; Pilatis N.D. et al., 2013). В исследовании Pilatis N.D. et al. (2013) послеоперационная концентрация BNP была значимо выше в группе с ПОФП (1032 пг/мл против 705 пг/мл; $p < 0,001$), при этом периоперационный уровень СРБ не различался и не ассоциировался с аритмией (Pilatis N.D. et al., 2013).



В возникновении ФП в настоящее время большое значение имеет активность **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**. Взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 1-го типа, локализованными на фибробластах сердца, приводит к запуску гиперплазии фибробластов, активации биосинтеза коллагена и ингибированию путей его деградации (Narducci M.L. et al., 2014), снижению активности коллагеназы (Gu J. et al., 2012; Василец Л.М. с соавт., 2013). Фиброз и дилатация предсердий вследствие накопления избыточного количества соединительной ткани, разделяющей отдельные миоциты, способствуют структурному ремоделированию при ФП. Круговое движение волны возбуждения в миокарде предсердий при данной аритмии, так называемое *microre-entry*, обусловлено именно фиброзом (Nattel S., 2017; Василец Л.М. с соавт., 2013).

При тщательном обследовании даже у больных с изолированной ФП обнаруживаются гистологические, включая воспалительные, изменения миокарда (Abe I. et al., 2018). Доказано, что **фиброз миокарда** правого предсердия ассоциируется с возникновением ФП после операции КШ (Chimenti C. et al., 2010; Russo M.A. et al., 2010).

В последнее время в возникновении данного нарушения ритма активно обсуждается роль **омега-3 индекса** как маркера равновесия жирных кислот в мембране эритроцита (Жуков А.Ю. с соавт., 2018; Gu J. et al., 2016). В ряде исследований, посвященных ФП, оценка омега-3 индекса и уровней циркулирующих свободных омега-3 ПНЖК не проводится, несмотря на то, что эти показатели могут являться прикладной точкой в профилактике данного нарушения ритма (Tribulova N. et al., 2017).

Среди множества регуляторных факторов именно **ангиотензин II** и **трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)** являются наиболее мощными стимуляторами синтеза коллагена фибробластами миокарда (Park S. et al., 2019). TGF- $\beta 1$ оказывает действие посредством связывания с рецептором TGF- $\beta 1$ во внеклеточном матриксе.



Ангиотензин II не способен вызывать гипертрофию и фиброз миокарда в отсутствие TGF- β 1, однако он активирует синтез TGF- β 1, фосфорилирование Smad2 и ядерную транслокацию комплекса Smad, а также увеличивает активность связывания дезоксирибонуклеиновой кислоты Smad. В свою очередь, TGF- β 1 напрямую стимулирует экспрессию рецептора ангиотензина II типа 1 (Cao F. et al., 2019). Ангиотензин II также предрасполагает к фиброзу, способствуя экспрессии профибротических факторов, таких как эндотелин-1. В сочетании с альдостероном ангиотензин II способствует окислительному стрессу и воспалению, в основном за счет активации НАДФ-Н оксидазы (Forrester S.J. et al., 2018; Zhang L. et al., 2018).

Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Процесс ремоделирования и поддержания внеклеточного пространства включает не только синтез, но и скоординированную деградацию белков внеклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы (MMP) и их тканевые ингибиторы, синтезируемые кардиомиоцитами и фибробластами миокарда, непосредственно участвуют в поддержании гомеостаза внеклеточного матрикса (Kakkar R. et al., 2019). Действительно, экспрессия MMP увеличивается на фоне дисфункции и дилатации ЛЖ (Çelik Ö. et al., 2020). Показано, что избыточная экспрессия MMP-1 вызывает компенсаторную гипертрофию и повышенную концентрацию коллагена в миокарде. Напротив, целенаправленная делеция MMP-2 приводит к улучшению ремоделирования ЛЖ (Frangogiannis N.G., 2019). Отмечено, что активность MMP увеличивается в соответствии с экспрессией TGF- β 1 в миокарде и коррелирует с уровнем воспаления и окислительного стресса (Wu T.C. et al., 2019).

Коллаген и фрагменты матрикса, продуцируемые действием MMP-1, образуют биоактивные молекулы и высвобождают встроенные во внеклеточном матриксе провоспалительные и профибротические факторы. Они способствуют активации фибробла-



стов и эффективно стимулируют синтез соединительной ткани, что объясняет прогрессирование фиброза при высокой активности MMP (Krebber M.M. et al., 2020).

Галектин-3 участвует в регуляции фиброза и, как было установлено, связан с индексом объема ЛП и ФП (отношение шансов (ОШ) 87,5, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) 6,1–1265,0, $p < 0,001$). Он также был значительно выше у пациентов с персистирующей ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной аритмией (Gurses K.M. et al., 2015).

Таким образом, актуальным остается поиск диагностических и прогностических показателей, применяемых для стратификации риска развития ФП. Наблюдение за пациентами с ИБС позволит мониторировать возникновение новых случаев ФП и выявлять значимые взаимосвязанные факторы, ассоциированные с аритмией. Определение риска ПОФП должно включать маркеры воспаления, окислительного стресса, фиброзирования, миокардиального повреждения и дисфункции, отражая при этом сложный патофизиологический процесс, возникающий в ходе оперативного вмешательства. При этом стратификация риска ПОФП должна завершаться разработкой алгоритма профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития данной аритмии.

Инструментальные методы выявления фиброза миокарда. Значительное развитие технологий визуализации сердца открывает больше возможностей для описания и количественной оценки очагового и диффузного фиброза миокарда, что в прошлом было возможно только при биопсии. Наиболее часто применяемая поздняя (отсроченная) визуализация – магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием (DE-CMR) – основана на различных способностях здорового миокарда и участков фиброзной ткани очищать гадолиний, который сокращает время релаксации T1. Фиброзная ткань характеризуется замедлением выведения гадолиния, что приводит к большему



сигналу по сравнению с окружающей тканью. Однако в данном вопросе очень важным является поиск подходящей ткани для количественной оценки диффузного фиброза миокарда (Ambale-Venkatesh B. et al., 2018; Iles L.M. et al., 2018).

Другой метод, основанный на магнитно-резонансном T1-картировании сердца, разработан для решения этой проблемы. T1-картирование – это вычисление постконтрастного времени T1 миокарда путем визуализации данной плоскости с последовательно увеличивающимся временем инверсии: нет необходимости сравнивать результаты с нормальной контрольной тканью до или после использования контрастного вещества. Этот метод позволяет продемонстрировать диффузные фиброзные волокна, которые могут казаться почти изоинтенсивными, используя отсроченное усиление (Ambale-Venkatesh B. et al., 2018; Iles L.M. et al., 2018).

Несмотря на то, что МРТ сердца является золотым стандартом, она не является широкодоступной. Следовательно, ЭхоКГ остается альтернативой для оценки фиброза миокарда на основе зависимости акустических свойств от состава миокарда. Коллаген вызывает рассеяние и затухание ультразвука, которые можно измерить как интегрированное обратное рассеяние (Sun J. et al., 2014). Кроме того, с помощью ЭхоКГ было обнаружено, что функциональная оценка в виде пика деформации и скорости деформации (параметры, которые характеризуют производительность резервуара) позволяет прогнозировать степень фиброза, обнаруженного в гистологических образцах и с помощью МРТ (Longobardo L. et al., 2014; Habibi M. et al., 2015).

Таким образом, в настоящее время существуют различные лабораторные и инструментальные показатели, позволяющие прогнозировать и выявлять структурные изменения сердца при ФП.



Библиография к главе 1

1. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study) / A.M. Chamberlain, S.K. Agarwal, A.R. Folsom et al. // *Am J Cardiol.* 2011. Vol. 107(1). P. 85–91.
2. Ambale-Venkatesh B., Lima J.A. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis // *Nat Rev Cardiol.* 2015. Vol. 12. P. 18–29.
3. Angiotensin II increases CTGF expression via MAPKs/TGF- β 1/ TRAF6 pathway in atrial fibroblasts / J. Gu, X. Liu, Q. X. Wang et al. // *Exp. Cell. Res.* 2012. Vol. 318(16). P. 2105–2115.
4. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology / S.J. Forrester, G.W. Booz, C.D. Sigmund et al. // *Physiol Rev.* 2018. Vol. 98(3). P. 1627–1738.
5. Anumonwo J.M., Kalifa J. Risk factors and genetics of atrial fibrillation // *Cardiol Clin.* 2014. Vol. 32. P. 485–494.
6. ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) STUDY Investigators. Ankle-Brachial Index and cardiovascular events in atrial fibrillation. The ARAPACIS Study / F. Violi, G. Davì, M. Proietti et al. // *Thromb Haemost.* 2016. Vol. 115(4). P. 856–863.
7. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation / J.G. Smith, C. Newton-Cheh, P. Almgren et al. // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 56(21). P. 1712–1719.
8. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights / V. Waldmann,



X. Jouven, K. Narayanan, O. Piot, S.S. Chugh, C.M. Albert, E. Marjion // *Circ Res.* 2020. Vol. 127(2). P. 301–309. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316756.

9. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis / Z. Jiang, L. Dai, Z. Song et al. // *Clin Cardiol.* 2013. Vol. 36. P. 548–554.

10. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation / I. Abe, Y. Teshima, H. Kondo et al. // *Heart Rhythm.* 2018. Vol. 15(11). P. 1717–1727.

11. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study / M. Habibi, J.A. Lima, I.M. Khurram et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015. Vol. 8. Article e002769.

12. ATERO-AF study group. Atrial fibrillation pattern, left atrial diameter and risk of cardiovascular events and mortality. A prospective multicenter cohort study / D. Menichelli, A. Sciacqua, R. Cangemi et al. // *Int J Clin Pract.* 2021. Vol. 75(3). Article e13771.

13. Atrial fibrillation and heart failure parallels: lessons for atrial fibrillation prevention / D.D. McManus, A.Y. Shaikh, F. Abhishek, R.S. Vasan // *Crit Path Cardiol.* 2011. Vol. 10(1). P. 46–51.

14. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte / adipositas-related gene expression in the atria / R.K. Chilukoti, A. Giese, W. Malenke et al. // *Int J Cardiol.* 2015. Vol. 187. P. 604–613.

15. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management / Y.K. Iwasaki, K. Nishida, T. Kato, S. Nattel // *Circulation.* 2011. Vol. 124(20). P. 2264–2274.

16. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model / Y.K. Iwasaki, T. Kato, F. Xiong et al. // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64. P. 2013–2023.



17. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants / M.S. Olesen, M.W. Nielsen, S. Haunsø et al. // *Eur J Hum Genet.* 2014. Vol. 22. P. 297–306.

18. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells / P. Ramos, C. Rubies, M. Torres et al. // *Respir Res.* 2014. Vol. 15. P. 54.

19. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study / I. Grundvold, J. Bodegard, P.M. Nilsson et al. // *Cardiovasc Diabetol.* 2015. Vol. 14. P. 5.

20. Brachial Flow-Mediated Dilation and Risk of Atrial Fibrillation in Older Adults: The Cardiovascular Health Study / P.K. Garg, T.M. Bartz, G. Burke et al. // *Vasc Health Risk Manag.* 2021. Vol. 17. P. 95–102.

21. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies / M.F. Sinner, K.A. Stepas, C.B. Moser et al. // *Europace.* 2014. Vol. 16(10). P. 1426–1433.

22. Burstein B., Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation // *Journal of the American College of Cardiology.* 2008. Vol. 51(8). P. 802–809.

23. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications / M.S. Dzeshka, G.Y.H. Lip, V. Snezhitskiy, E. Shantsila // *J Am Coll Cardiol.* 2015. Vol. 66(8). P. 943–959.

24. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets / S. Park, N.B. Nguyen, A. Pezhouman, R. Ardehali // *Transl Res.* 2019. Vol. 209. P. 121–137.

25. Cardiac Sympathetic Denervation Suppresses Atrial Fibrillation and Blood Pressure in a Chronic Intermittent Hypoxia Rat Model of Obstructive Sleep Apnea / X. Yang, L. Zhang, H. Liu et al. // *J Am Heart Assoc.* 2019. Vol. 8(4). Article e010254.



26. Characterization of Cardiac Oxidative Stress Levels in Patients With Atrial Fibrillation / A. Okada, Y. Kashima, T. Tomita et al. // Heart Vessels. 2016. Vol. 31(1). P. 80–87.

27. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Alonso, F.L. Lopez, K. Matsushita et al. // Circulation. 2011. Vol. 123(25). P. 2946–2953.

28. Circulating microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein / Y. Cui, L. Zheng, M. Jiang et al. // Mol. Biol. Rep. 2013. Vol. 40(11). P. 6437–6442.

29. Clinical and Histological Predictive Risk Factors of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Open-Heart Surgery / G. Tinica, V. Mocanu, F. Zugun-Eloae, D. Butcovan // Exp. Ther. Med. 2015. Vol. 10(6). P. 2299–2304.

30. Coptisine protects rat heart against myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing myocardial apoptosis and inflammation / J. Guo, S.B. Wang, T.Y. Yuan et al. // Atherosclerosis. 2013. Vol. 231(2). P. 384–391.

31. Coronary artery calcium and risk of atrial fibrillation (from the multi-ethnic study of atherosclerosis) / W.T. O'Neal, J.T. Efird, F.Z. Dawood et al. // Am J Cardiol. 2014. Vol. 114(11). P. 1707–1712.

32. Coronary Artery Calcium Progression and Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / W.T. O'Neal, J.T. Efird, W.T. Qureshi et al. // Circ Cardiovasc Imaging. 2015. Vol. 8(12). Article e003786.

33. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective // Cardiovascular Pathology. 2014. Vol. 23(2). P. 71–84.

34. Correlation between serum matrix metalloproteinase and myocardial fibrosis in heart failure patients with reduced ejection fraction: A retrospective analysis / Ö. Çelik, A.A. Şahin, S. Sarıkaya, B. Uygur // Anatol J Cardiol. 2020. Vol. 24(5). P. 303–308.



35. CRIC Study Investigators. Interleukin-6 Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study / R.L. Amdur, M. Mukherjee, A. Go et al. // PLoS One. 2016. Vol. 11(2). Article e0148189.

36. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R.B. Schnabel, L.M. Sullivan, D. Levy et al. // Lancet. 2009. Vol. 373 (9665). P. 739–745.

37. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation / T.G. Neilan, H. Farhad, J.A. Dodson et al. // J Am Heart Assoc. 2013. Vol. 2. Article e000421.

38. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels / K.M. Gurses, M.U. Yalcin, D. Kocyigit et al. // Am J Cardiol. 2015. Vol. 115. P. 647–651.

39. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study / J.W. Magnani, N. Wang, K.P. Nelson et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013. Vol. 6(1). P. 84–90.

40. Endothelial nitric oxide synthase enhancer for protection of endothelial function from asymmetric dimethylarginine-induced injury in human internal thoracic artery / C. Xuan, F.J. Chang, X.C. Liu et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012. Vol. 144(3). P. 697–703.

41. Enlargement of the left atrium is associated with increased infiltration of immune cells in patients with atrial fibrillation who had undergone surgery / T. Yamashita, A. Sekiguchi, S. Suzuki et al. // J Arrhythm. 2015. Vol. 31(2). P. 78–82.

42. Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction / H. Jin, T. Fujita, M. Jin et al. // J. Physiol. Sci. 2018. Vol. 68(1). P. 77–87.

43. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci // Clin Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 213–220.



44. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights / J. Kornej, C.S. Börschel, E.J. Benjamin, R.B. Schnabel // *Circ Res*. 2020. Vol. 127(1). P. 4–20.

45. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / E.Z. Soliman, R.J. Prineas, L.D. Case et al. // *Stroke*. 2009. Vol. 40(4). P. 1204–1211.

46. Evaluation of atrial electromechanical functions in dipper and nondipper hypertension patients using left atrial strain P-wave dispersion and P terminal force / V. Tosun, N. Korucuk, A.Y. Kılınc et al. // *Echocardiography*. 2018. Vol. 35(9). P. 1318–1325.

47. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf, T.J. Badger, N.S. Burgon et al. // *Heart Rhythm*. 2010. Vol. 7. P. 1475–1481.

48. Experimental evaluation of myocardial fibrosis in a rapid atrial pacing model in New Zealand rabbits using quantitative analysis of ultrasonic backscatter / J. Sun, Z. Rong, N. Wugeti et al. // *Med Sci Monit*. 2014. Vol. 20. P. 1884–1889.

49. Expression of Proinflammatory Factors, Proangiogenic Factors and Endostatin in Patients with Heart Failure and Different Grades of Collateral Circulation Development / M. Kobusiak-Prokopowicz, B. Jołda-Mydłowska, T. Grzebieniak et al. // *Adv. Clin. Exp. Med*. 2015. Vol. 24(6). P. 987–994.

50. Frangogiannis N.G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure // *Circ Res*. 2019. Vol. 125(1). P. 117–146.

51. Hatem S. Biology of the substrate of atrial fibrillation // *Biol Aujourdhui*. 2012. Vol. 206(1). P. 5–9.

52. Healey J.S., Amit G., Field T.S. Atrial fibrillation and stroke: how much atrial fibrillation is enough to cause a stroke? // *Curr Opin Neurol*. 2020. Vol. 33(1). P. 17–23.



53. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population / D.M. Hermann, J. Gronewold, N. Lehmann et al. // *Stroke*. 2013. Vol. 44(4). P. 1008–1013.

54. Histological substrate of human atrial fibrillation / C. Chimenti, M. A. Russo, A. Carpi, A. Frustaci // *Biomed. Pharmacother*. 2010. Vol. 64(3). P. 177–183.

55. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis / L.M. Iles, A.H. Ellims, H. Llewellyn et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015. Vol. 16. P. 14–22.

56. Hoole S.P., Hernández-Sánchez J., Brown A.J. Prediction of postpercutaneous coronary intervention myocardial infarction: insights from intravascular imaging, coronary flow, and biomarker evaluation // *Coron. Artery Dis*. 2018. Vol. 29(3). P. 246–253.

57. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y.F. Hu, Y.J. Chen, Y.J. Lin et al. // *Nat Rev Cardiol*. 2015. Vol. 12. P. 230–243.

58. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation / M.F. Sinner, N.R. Tucker, K.L. Lunetta et al. // *Circulation*. 2014. Vol. 130. P. 1225–1235.

59. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumonia* / H.F. Peñaloza, P.A. Nieto, N. Muñoz-Durango et al. // *Immunology*. 2015. Vol. 146(1). P. 100–112.

60. Kakkar R., Lee R.T. Intramyocardial fibroblast myocyte communication // *Circ Res*. 2010. Vol. 106. P. 47–57.

61. Kawada T. Risk of heart failure and prognosis in patients with atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. 2021. Vol. 329. P. 225.

62. Li T., Sun Z.L., Xie Q.Y. Meta-analysis identifies serum C-reactive protein as an indicator of atrial fibrillation risk after coronary artery bypass graft // *Am J Ther*. 2016. Nov/Dec. Vol. 23(6). P. 1586–1596.



63. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF-beta1-Smad axis in atrial fibrillation / F. Cao, Z. Li, W.M. Ding et al. // *Mol Med*. 2019. Vol. 25(1). P. 7.

64. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / J.L. Anderson, J.L. Halperin, N.M. Albert et al. // *Circulation*. 2013. Vol. 127(13). P. 1425–1443.

65. Marine n-3 Fatty Acids Are Incorporated Into Atrial Tissue but Do Not Correlate With Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery / J. Gu, S. Lundbye-Christensen, R.B. Eschen et al. // *Vascul. Pharmacol*. 2016. Vol. 87. P. 70–75.

66. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Extracellular Matrix Remodeling during Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.M. Krebber, C.G.M. van Dijk, R.W.M. Vernooij et al. // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21(18). P. 6742.

67. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops / D. Montaigne, X. Marechal, P. Lefebvre et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 62. P. 1466–1473.

68. Mitochondrial redox signalling at a glance / Y. Collins, E. T. Chouchani, A. M. James et al. // *J. Cell Sci*. 2012. Vol. 125. P. 801–806.

69. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / W.T. O'Neal, J.T. Efird, S. Nazarian et al. // *Europace*. 2015. Vol. 17(3). P. 358–363.

70. Mitral annular calcification is associated with atrial fibrillation and major cardiac adverse events in atrial fibrillation patients: A systematic review and meta-analysis / Y. Li,



Z. Lu, X. Li et al. // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98(44). Article e17548.

71. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population / R.B. Schnabel, P.S. Wild, S. Wilde et al. Text : electronic // *PLoS One*. 2014. Vol. 9(11). Article e112486. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401728/> (date of access: 15.05.2021).

72. Myocardial Redox State Predicts In-Hospital Clinical Outcome After Cardiac Surgery Effects of Short-Term Pre-Operative Statin Treatment / C. Antoniades, M. Demosthenous, S. Reilly et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. Vol. 59(1). P. 60–70.

73. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation // *JACC Clin. Electrophysiol*. 2017. Vol. 3(5). P. 425–435.

74. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation / H.S. Abed, C.S. Samuel, D.H. Lau et al. // *Heart Rhythm*. 2013. Vol. 10. P. 90–100.

75. Oka T, Komuro I. Molecular and cellular mechanisms of organ fibrosis // *Nihon Rinsho*. 2012. Vol. 70(9). P. 1510–1516.

76. Oktay V, Baydar O, Sinan U.Y. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery // *Arch. Turk. Soc. Cardiol*. 2014. Vol. 42(5). P. 419–425.

77. Omega-3 Index and Anti-Arrhythmic Potential of Omega-3 PUFAs / N. Tribulova, B. Szeiffova Bacova, T.E. Benova et al. Text : electronic // *Nutrients*. 2017. Vol. 9(11). P. 1191. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084142/> (date of access: 15.05.2021).

78. Oxidative stress during extracorporeal circulation / C.I. McDonald, J.F. Fraser, J.S. Coombes, Y.L. Fung // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2014. Vol. 46. P. 937–943.

79. Oxidative Stress, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Incidence of Type 2 Diabetes / A.O. Odegaard, D.R. Jacobs Jr, O.A. Sanchez et al. // *Cardiovasc. Diabetol*. 2016. Vol. 15. P. 51.



80. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis / W.T. O'Neal, J.T. Efird, S. Nazarian et al. // J Am Heart Assoc. 2014. Vol. 3(6). Article e001270.

81. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly / W.F. Griffin, T. Salathuddin, W.T. O'Neal, E.Z. Soliman // Europace. 2016. Vol. 18(6). P. 794–798.

82. Phorbol ester-induced angiogenesis of endothelial progenitor cells: The role of NADPH oxidase-mediated, redox-related matrix metalloproteinase pathways / T.C. Wu, C.C. Chang, H.B. Leu et al. // PLoS One. 2019. Vol. 14(1). Article e0209426.

83. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis / A. Chinchilla, H. Daimi, E. Lozano-Velasco et al. // Circ Cardiovasc Genet. 2011. Vol. 4. P. 269–279.

84. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response / Y. Ishii, R.B. Schuessler, S.L. Gaynor et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2017. Vol. 153(6). P. 1357–1365.

85. Predictors of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery disease undergoing cardiopulmonary bypass: a possible role for myocardial ischemia and atrial inflammation / M.L. Narducci, G. Pelargonio, T. Rio et al. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2014. Vol. 28(3). P. 512–519.

86. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016 / N.J. Adderley, R. Ryan, K. Nirantharakumar, T. Marshall // Heart. 2019. Vol. 105. P. 27–33.

87. Prognostic value of multiple biomarkers for cardiovascular mortality in adult congenital heart disease: comparisons of single-/two-ventricle physiology, and systemic morphologically right/left ventricles / K. Miyamoto, D. Takeuchi, K. Inai et al. // Heart Vessels. 2016. Vol. 31(11). P. 1834–1847.



88. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons ≥ 60 years old (from the Framingham Heart Study) / J.W. Magnani, V.M. Johnson, L.M. Sullivan et al. // *Am J Cardiol*. 2011. Vol. 107(6). P. 917–921.

89. Relationships between mitral annular calcification and cardiovascular events: A meta-analysis / T.K.M. Wang, B.P. Griffin, B. Xu, L.L. Rodriguez, Z.B. Popovic, M.A. Gillinov, G.B. Pettersson, M.Y. Desai // *Echocardiography*. 2020. Vol. 37(11). P. 1723–1731. DOI: 10.1111/echo.14861.

90. Relations of Arterial Stiffness and Brachial Flow-Mediated Dilation With New-Onset Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study / A.Y. Shaikh, N. Wang, X. Yin et al. // *Hypertension*. 2016. Vol. 68(3). P. 590–596.

91. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community / R.B. Schnabel, M.G. Larson, J.F. Yamamoto et al. // *Circulation*. 2010. Vol. 121(2). P. 200–207.

92. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis / S. Elmariah, M.J. Budoff, J.A. Delaney et al. // *Am Heart J*. 2013. Vol. 166(5). P. 904–912.

93. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study / J.B. Nielsen, A. Pietersen, C. Graff et al. // *Heart Rhythm*. 2013. Vol. 10(9). P. 1249–1256.

94. Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: state-of-the-art review / L. Longobardo, M.C. Todaro, C. Zito et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014. Vol. 15. P. 1–5.

95. Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft // *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016. Vol. 13. Nr 5. P. 444–449.



96. Russo M.A., Carpi A., Frustaci A. Histological Substrate of Human Atrial Fibrillation // Biomed. Pharmacother. 2010. Vol. 64(3). P. 177–183.

97. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / A. Alonso, B.P. Krijthe, T. Aspelund et al. // J Am Heart Assoc. 2013. Vol. 2(2). Article e000102.

98. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation: review of the evidence / M.V. Matassini, M. Brambatti, F. Guerra et al. // Cardiol Rev. 2015. Vol. 23. P. 79–86.

99. Souders C.A., Bowers S.L., Baudino T.A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell // Circ Res. 2009. Vol. 105. P. 1164–1176.

100. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / G. Tarone, J.L. Balligand, J. Bauersachs et al. // Eur J Heart Fail. 2014. Vol. 16. P. 494–508.

101. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev et al. // Circ Res. 2014. Vol. 114. P. 1453–1468.

102. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management / R.K. Pathak, R. Mahajan, D.H. Lau et al. // Can J Cardiol. 2015. Vol. 31. P. 203–210.

103. The Role of BNP and CRP in Predicting the Development of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Surgery / N.D. Pilatis, Z.A. Anyfantakis, K. Spiliopoulos et al. // ISRN Cardiol. 2013. Article 235018.

104. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited / G. A. Kurian, R. Rajagopal, S. Vedantham et al. Text : electronic // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. Article 1656450. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897712/> (date of access: 15.05.2021).



105. The Role of Renin Angiotensin System In Atrial Fibrillation / G.M. Nair, P.B. Nery, C.J. Redpath, D.H. Birnie // J. Atr. Fibrillation. 2014. Vol. 6(6). P. 972.

106. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Oxidative Stress and Heart Failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 301(6). P. 2181–2190.

107. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI / J.R. Ghadri, A.P. Pazhenkottil, R.N. Nkoulou et al. // Heart. 2011. Vol. 97(12). P. 998–1003.

108. Wong P.C., Guo J., Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides // Adv Physiol Educ. 2017. Vol. 41(2). P. 179–185.

109. Жуков А.Ю., Ворслов Л.О., Давидян О.В. Омега-3 индекс: современный взгляд и место в клинической практике // Вопросы диетологии. 2017. № 7(2). С. 69–74.

110. Значение факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в возникновении фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда / О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, С.М. Хохлунов, Л.В. Лимарева // Вестник аритмологии. 2016. № 84. С. 17–21.

111. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л.М. Василец, Е.А. Ратанова, Н.Е. Григориади и др. Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. 2013. № 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9118> (дата обращения: 08.05.2021).

112. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, С.М. Хохлунов, Л.В. Лимарева // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 3. С. 20–24.



113. Рубаненко О.А., Рубаненко А.О. Динамика маркеров окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении коронарного шунтирования // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. Самара, 2019. С. 16–17.

Глава 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**Определение клинических, эхокардиографических,
хирургических показателей в развитии
послеоперационной фибрилляции предсердий**

– 47 –

**Значимость факторов воспаления, оксидативного
стресса, фиброзирования, миокардиального
повреждения и дисфункции, омега-3 индекса,
индекса оксигенации мембраны эритроцита
в возникновении послеоперационной
фибрилляции предсердий**

– 56 –

**Профилактика фибрилляции предсердий
при проведении планового коронарного
шунтирования**

– 62 –

Роль терапии аторвастатином в профилактике ПОФП

– 70 –

Библиография к главе 2

– 76 –

Глава 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

На данный момент разработаны, по меньшей мере, три модели прогнозирования риска развития ФП по результатам исследований, в которых выявление факторов риска ССЗ явилось главной целью.

Framingham Heart Study было основным исследованием, в которое для оценки риска ФП были включены следующие показатели: возраст, пол, индекс массы тела, систолическое АД (САД), прием антигипертензивных препаратов, продолжительность интервала PR на ЭКГ, наличие шума в сердце и СН (Schnabel R.B. et al., 2009). На основании исследования Atherosclerosis Risk In Communities study разработана шкала 10-летней оценки риска развития ФП, включающая возраст, расу, рост, курение, САД, прием антигипертензивных препаратов, наличие шума в сердце, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) на ЭКГ, увеличенную продолжительность Р-волны, СД, ИБС и СН (Chamberlain A.M. et al., 2011). Еще одна схема оценки риска ФП была предложена на основе когортных исследований CHARGE-AF (Alonso A. et al., 2014). В данном случае использовались показатели отдельных участников Framingham Heart Study, Cardiovascular Health Study, Atherosclerosis Risk In Communities study, чтобы получить 5-летнюю прогностическую модель, включающую следующие характеристики: возраст, раса, рост, вес, САД и диастолическое АД (ДАД), курение, прием антигипертензивных препаратов, СД, инфаркт миокарда и СН в анамнезе (Alonso A. et al., 2014).

Из вышеуказанных источников литературы очевидно, что неблагоприятный профиль факторов риска ССЗ предсказывает по-



вышенный риск развития ФП. Оценка риска на основе Framingham Heart Study продемонстрировала, что показатели ЭКГ, отражающие возбуждение ЛП, являются важными предикторами ФП. Хотя интервал PR не улучшал способности шкалы риска CHARGE-AF прогнозировать эпизоды ФП (Alonso A. et al., 2014), показатели ЭКГ, характеризующие возбуждение предсердий, важны для риск-стратификации ФП у определенной категории пациентов. Кроме того, добавление BNP к шкале риска Framingham Heart Study улучшило прогностическую способность модели (Schnabell R.B. et al., 2009). Кальциноз КА и митральный кальциноз также увеличили прогностическую значимость шкалы Framingham Heart Study и CHARGE-AF в оценке развития ФП (O'Neal W.T. et al., 2014). Таким образом, отмеченные параметры могут быть использованы для определения риска возникновения ФП.

Следует отметить, что вышеуказанные исследования не оценивали риска развития ФП у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам, в первую очередь КШ. Как известно, развитие ФП у пациентов в раннем послеоперационном периоде операции КШ имеет особенный механизм и в то же время может сопровождаться прогрессированием СН, развитием тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта, удлинением сроков госпитализации, увеличением затрат на лечение и реабилитацию. Таким образом, своевременная риск-стратификация ПОФП является важной для определения дальнейшей тактики ведения этих пациентов.

Определение клинических, эхокардиографических, хирургических показателей в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий

Развитие ПОФП отмечается в 20,8–48 % случаев после реконструктивной операции на сердце (40 % пациентов имеют более 1 эпизода) с максимальной частотой между 2-м и 3-м днем после вмешательства (Lee S. H. et al., 2014; Wilbring M. et al.,



2014). Пожилой возраст, наличие ФП в анамнезе, СН и инфаркт миокарда (ИМ), атеросклероз периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ренальная дисфункция являются независимыми факторами риска развития ПОФП (Дьячков В.А. с соавт., 2018; Cerit L. et al., 2016).

На базе ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 516 больных ИБС, подвергшихся плановому КШ. За период наблюдения в условиях стационара ПОФП возникла у 92 пациентов (17,8 %) на 4,0 (3,0;8,0) сутки после операции (рис. 2). В зависимости от развития аритмии выделялись IA группа без ПОФП и IB группа с ПОФП.

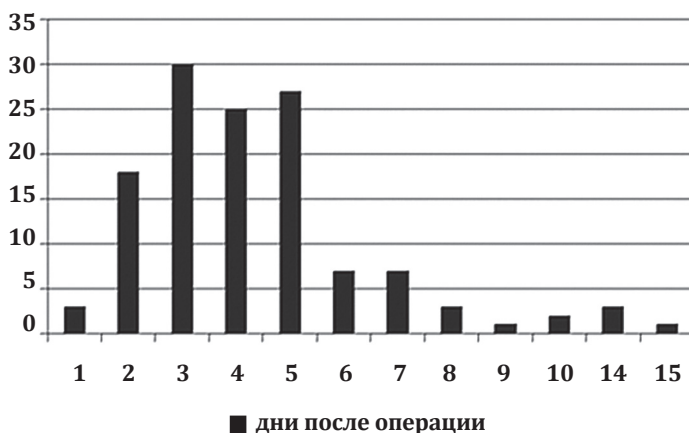


Рисунок 2. Ежедневное число новых случаев ПОФП за период госпитализации

Пациенты с ПОФП оказались старше на 2 года ($p = 0,0002$), чаще переносили ИМ на 10,8 % ($p = 0,04$) и имели хроническую СН (ХСН) III класса по NYHA на 6,3 % ($p = 0,01$) по сравнению с группой без аритмии.

Из указанных показателей пациенты IB группы при сравнении с IA группой имели больший диаметр ЛП (42,0 (39,0; 45,0) мм



против 39,0 (35,0;41,0) мм, $p < 0,0001$), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ (59,0 (47,0;75,0) мл против 50,0 (39,0;65,0) мл, $p = 0,04$), конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ (133,0 (108,0;164,0) мл против 117,0 (92,0;145,0) мл, $p = 0,04$), меньшую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (52,0 % (44,0;61,0) против 59,0 % (53,0;65,0), $p = 0,007$).

Из хирургических параметров необходимо отметить, что у больных с ПОФП наблюдалось более длительное время ИК на 15,9 % ($p < 0,0001$), время пережатия аорты на 18,1 % ($p < 0,0001$) и время ишемии миокарда на 16,7 % ($p = 0,028$). Количество операций с 1-сосудистым шунтированием чаще проводилось в группе без аритмии на 7,9 % ($p = 0,04$), при этом 4-сосудистое вмешательство преобладало в группе с ПОФП на 9,4 % ($p = 0,03$). В группе без ПОФП отмечалась тенденция к выполнению КШ на работающем сердце (РС) чаще, чем в группе с ПОФП – на 6,7 %.

По данным литературы, среди факторов оперативного воздействия, обуславливающих развитие ПОФП, выделяют преходящую ишемию во время хирургической процедуры вследствие пережатия аорты, канюлирование предсердий, использование ИК, нейрогормональную активацию, электролитный дисбаланс, перегрузку жидкостью и активный воспалительный процесс (Свешникова Н.Д. с соавт., 2016; Bidar E. et al., 2014; Yadava M. et al., 2016).

В нашем исследовании при выполнении многофакторного регрессионного анализа (рис. 3) ОШ возникновения ПОФП для времени пережатия аорты более 45 минут составило 2,4 (95 %-й ДИ 1,05–6,2, $p = 0,04$), времени ишемии более 19 минут – 2,0 (95 %-й ДИ 1,1–3,5, $p = 0,02$), возраста старше 59 лет – 2,9 (95 %-й ДИ 1,6–5,1, $p = 0,0004$), диаметра ЛП более 39 мм – 3,1 (95 %-й ДИ 1,8–5,3, $p < 0,0001$), фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 52 % – 4,5 (95 %-й ДИ 2,5–7,1, $p < 0,0001$). Следует отметить, что время ИК более 68 минут и наличие перенесенного инфаркта миокарда (ПИМ) в анамнезе ассоциировались с возникновением ПОФП при проведении однофакторного регрессионного анализа, однако по данным многофакторного регрессионного анализа значение p для этих показателей стало статистически незначимым (рис. 3).

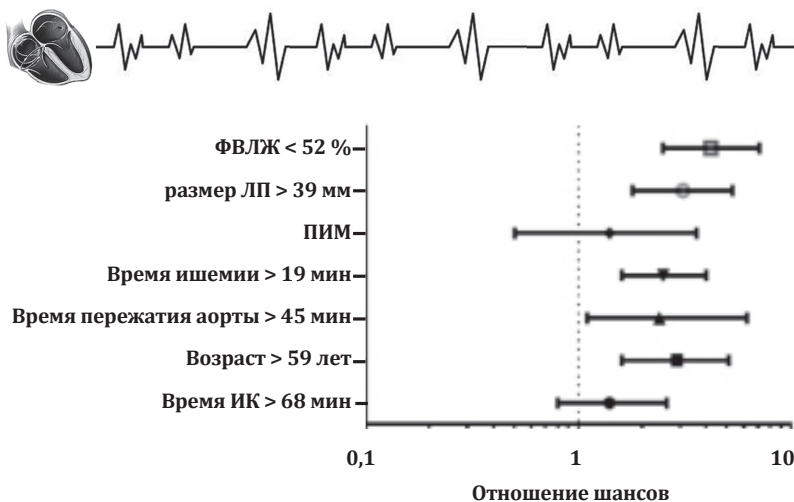


Рисунок 3. *Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ ретроспективного этапа)*

Оценка чувствительности и специфичности данных показателей проводилась с помощью ROC-анализа (табл. 1).

Таблица 1

Чувствительность и специфичность показателей, включенных в исследование

Показатель	AUC	Чувстви- тельность	Специ- фичность	+LR	-LR	p
Возраст > 59 лет	0,62	78	45	1,43	0,48	0,0001
Время пережатия аорты > 45 мин	0,62	38	85	2,56	0,73	0,0001
ЛП > 39 мм	0,67	73	61	1,88	0,44	0,0001
ФВ ЛЖ < 52 %	0,7	53	86	3,9	0,54	0,0001
Время ишемии миокарда > 19 мин	0,6	43	76	1,84	0,74	0,0004

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой, +LR – положительное отношение правдоподобия, -LR – отрицательное отношение правдоподобия.

Наиболее высокая чувствительность отмечалась для возраста старше 59 лет (78 %, $p = 0,0001$), наиболее высокая специ-



фичность – для ФВ ЛЖ менее 52 % (86 %, $p = 0,0001$), наибольшее положительное отношение правдоподобия для ФВ ЛЖ менее 52 % – 3,9 ($p = 0,0001$) (для пациентов с ПОФП вероятность определения ФВ ЛЖ менее 52 % в 3,9 раза выше по сравнению с группой без ПОФП), наибольшее отрицательное отношение правдоподобия для диаметра ЛП более 39 мм – 0,44 ($p = 0,0001$) (у пациентов без ПОФП вероятность выявления диаметра ЛП более 39 мм в 0,44 раза больше по сравнению с группой с ПОФП).

Наше исследование показало, что среди клинико-инструментальных показателей возраст, увеличение диаметра ЛП, а также наличие ФВ ЛЖ ниже 52 %, по данным ЭхоКГ, значимо ассоциировались с развитием ПОФП. Это может объясняться дегенеративно-фибротическими изменениями в миокарде у пациентов ИБС старшей возрастной категории, что в дальнейшем, очевидно, приводит к увеличению размеров предсердий. Кроме того, ПИМ может обуславливать снижение ФВ ЛЖ. По результатам многофакторного анализа время пережатия аорты и время ишемии миокарда статистически значимо ассоциировались с возникновением ПОФП. Очевидно, это связано с явлением «ишемии-реперфузии», возникающим при пережатии аорты во время КШ, что способно вызвать активацию факторов воспаления, окислительного стресса, миокардиального повреждения, определяющих возникновение ПОФП. Поэтому изучение указанных параметров является актуальным для оценки риска развития ПОФП.

По данным литературы, существуют единичные исследования о влиянии объема оперативного вмешательства на риск развития ПОФП при проведении КШ. Учитывая имеющиеся данные литературы, в настоящей работе проводилась оценка развития ФП в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ИБС в зависимости от объема кардиохирургического вмешательства. За период стационарного лечения из 516 включенных больных аритмия возникла у 6 (1,2 %) пациентов с 1-сосудистым КШ, у 26 (5,0 %) – с 2-сосудистым, у 39 (7,6 %) – с 3-сосудистым и у 21 (4,1 %) пациента – с 4-сосудистым КШ. Поскольку не отмечено достоверных раз-



личий в частоте развития ПОФП у пациентов с 2- и более сосудистым шунтированием, то для последующего анализа данных эти группы были объединены. В итоге выделено 2 группы пациентов: подвергавшихся 1-сосудистому шунтированию (ОдШ) (67 человек, 79,1 % мужчин, медиана возраста 59,0 (55,0;64,0) лет) и подвергавшихся многососудистому шунтированию (МШ) (449 человек, 78,0 % мужчин, медиана возраста 62,0 (56,0;66,0) лет).

За период наблюдения ПОФП возникла у 6 (9,0 %) пациентов с ОдШ и у 86 (19,2 %) пациентов с МШ ($p = 0,04$) на 3,0 (3,0;5,0) сутки. Сроки нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии составили 29,0 (21,0;37,0) часов.

Учитывая небольшую распространенность ПОФП в группе ОдШ, бинарная логистическая регрессия не проводилась. При проведении многофакторного анализа в группе МШ ОШ для возраста более 59 лет составило 3,4 (95 %-й ДИ 1,9–6,4, $p = 0,0001$), для диаметра ЛП более 39 мм – 4,0 (95 %-й ДИ 2,2–7,2, $p < 0,0001$), ФВ ЛЖ менее 52 % – 4,4 (95 %-й ДИ 2,5–7,6, $p < 0,0001$), времени пережатия аорты более 45 минут – 1,4 (95 %-й ДИ 1,03–1,9, $p = 0,03$), времени ишемии более 19 минут – 2,3 (95 %-й ДИ 1,3–4,1, $p = 0,003$), проведения вмешательства в условиях ИК – 2,9 (95 %-й ДИ 1,3–5,4, $p = 0,02$) (рис. 4).

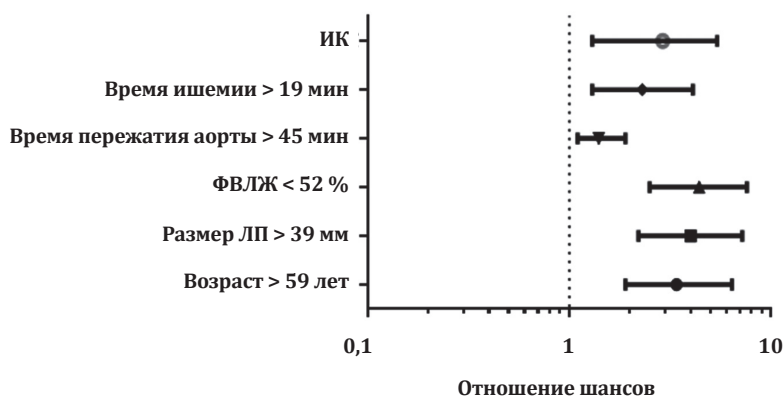


Рисунок 4. *Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ) среди больных с МШ*



В нашей работе частота возникновения новых эпизодов ФП после операции составила 9,0 % при проведении ОдШ, что значительно меньше по сравнению со сведениями литературы, и 19,2 % при проведении МШ, что в целом совпадает с результатами других авторов (Рубаненко О.А. с соавт., 2016; Lee S. H. et al., 2014). Объясняется это тем, что в 52,2 % случаев в группе с ОдШ вмешательство проводилось на РС, в то время как в группах с МШ – преимущественно в условиях ИК (96,0 %).

По данным разных авторов, отмечаются противоречивые сведения о воздействии способа реваскуляризации миокарда на риск возникновения ПОФП при проведении КШ.

В нашей работе с целью анализа распространенности ПОФП при проведении хирургической реваскуляризации миокарда в условиях ИК и на РС без использования экстракорпорального кровообращения выделены 2 группы: пациенты, оперированные с использованием ИК (454 больных, 78,2 % мужчин, медиана возраста 62,0 (56,0;66,0) года), и пациенты, оперированные на РС (62 пациента, 77,4 % мужчин, медиана возраста 59,0 (56,0;64,0) лет).

Распространенность ПОФП в группе ИК была значимо выше, чем в группе РС (18,9 % против 6,5 %, $p = 0,04$). Поскольку в группе РС частота возникновения новых эпизодов ФП была небольшой, логистический регрессионный анализ не осуществлялся. В группе ИК при многофакторном анализе ОШ развития аритмии для возраста более 59 лет составило 2,8 (95 %-й ДИ 1,6–5,2, $p = 0,0006$), для диаметра ЛП более 39 мм – 3,6 (95 %-й ДИ 2,0–6,4, $p < 0,0001$), ФВ ЛЖ менее 52 % – 4,2 (95 %-й ДИ 2,5–7,2, $p < 0,0001$), времени пережатия аорты более 45 минут – 1,4 (95 %-й ДИ 1,1–1,8, $p = 0,04$), времени ишемии более 19 минут – 2,3 (95 %-й ДИ 1,3–3,9, $p = 0,003$) (рис. 5).

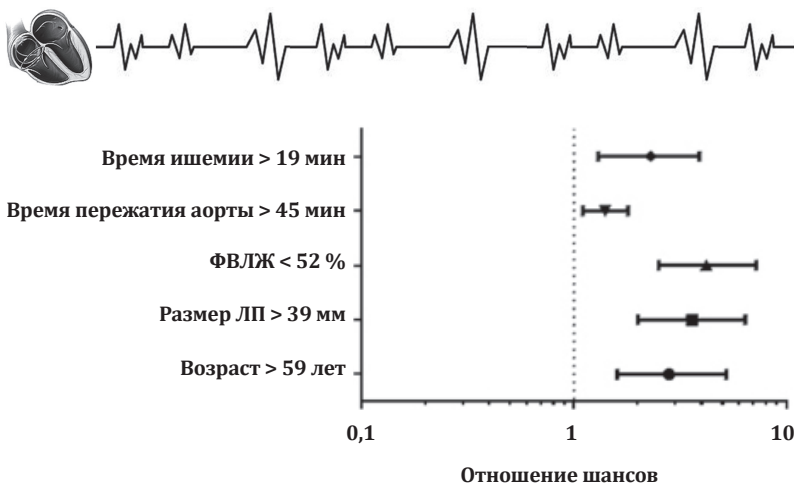


Рисунок 5. *Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ) в группе пациентов, подвергавшихся КШ в условиях ИК*

Следовательно, в проведенной нами работе распространенность аритмии составила 6,5 % на РС и 18,9 % при операции с использованием ИК, что соответствует данным других авторов (Davoodi S. et al., 2014; Yu L. et al., 2014; Dhurandhar V. et al., 2015).

В то же время Altarabsheh S.E. et al. (2015) подтверждают у пациентов в возрасте 80 лет отсутствие значимых различий в частоте новых случаев ФП между группами с ИК и без него (Altarabsheh S.E. et al., 2015).

Таким образом, в нашем исследовании проводился поиск факторов возникновения ФП, учитывая большую частоту аритмии в группе больных, оперированных в условиях ИК. Больные, оперированные с использованием экстракорпорального кровообращения, были старше, при этом многофакторный анализ продемонстрировал ассоциацию возраста с развитием ПОФП, что указано другими авторами (Lei Y et al., 2014; Tatsuishii W. et al., 2015). По результатам представленного исследования, при проведении бинарной логистической регрессии ФВ ЛЖ и диаметр ЛП ассоциировались с развитием ПОФП, что было ранее описано



другими авторами (Gungor T. et al., 2013; Özlü M.F. et al., 2013), однако отличается от результатов Ashes C.M. et al. (2014) и Shimonu A. et al. (2014).

Из параметров оперативного воздействия, оцениваемых в исследовании, продолжительное пережатие аорты и ишемии приводило к увеличению распространенности ФП после КШ в группе пациентов, оперированных в условиях ИК, что соответствует данным Bidar E. et al. (2014). В то же время Topal A.E. et al. (2011) и Kaw R. et al. (2011) показали, что наравне со временем пережатия аорты время ИК значимо коррелировало с риском возникновения ПОФП, однако вышеуказанное положение не подтвердилось в нашей работе. Бузиашвили Ю.И. (2015) в ходе работы пришел к заключению, что у больных, оперированных в условиях экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии, возникает более выраженный системный воспалительный ответ, что требует разработки мер профилактики и коррекции данной реакции (Бузиашвили Ю.И. с соавт., 2015).

Итак, по данным ретроспективного анализа представленное исследование выявило следующие показатели, ассоциированные с развитием ПОФП: возраст пациентов, время ишемии, время пережатия аорты, размер ЛП и ФВ ЛЖ. Это говорит об актуальности и практической значимости использования современных статистических методов разработки оригинальных моделей рискметрии для пациентов с ПОФП, подвергающихся операции КШ. Разработанная регрессионная модель для оценки риска возникновения аритмии продемонстрировала площадь под ROC-кривой 0,81 (95 %-й ДИ 0,77–0,89), при этом значение χ^2 составило 302,1 ($p < 0,0001$).



Значимость факторов воспаления, оксидативного стресса, фиброзирования, миокардиального повреждения и дисфункции, омега-3 индекса, индекса оксигенации мембраны эритроцита в возникновении послеоперационной фибрилляции предсердий

На данный момент учитывается роль различных факторов в развитии ФП после операции КШ – это фиброзирование, воспаление, окислительный стресс, дисфункция и повреждение миокарда.

Проспективно после получения информированного согласия на участие в исследовании нами включено в исследование 306 пациентов с ИБС, которым было запланировано плановое КШ с 01.04.2015 по 01.12.2018.

Методом рандомизации (методом конвертов) пациенты разделены на 2 группы в зависимости от назначения омега-3 ПНЖК (Омакор, Abbott, США, 1000 мг) в пре- и послеоперационном периоде: II группа не принимала омега-3 ПНЖК (158 больных, 82,7 % мужчин, медиана возраста 63,0 (57,0;67,0) года), III группа принимала омега-3 ПНЖК (148 пациентов, 89,3 % мужчин, медиана возраста 60,0 (57,0;64,0) лет). Омега-3 ПНЖК назначались в дозе 2000 мг в сутки за 5 дней до КШ и в дозе 1000 мг в сутки в послеоперационном периоде в течение 21 дня.

Среди 158 пациентов II группы у 111 лиц (IIA группа) ПОФП не развилась (82 % мужчин, медиана возраста 62,0 (56,0;66,0) года), у 47 больных (IIB группа) развилась ПОФП (84,4 % мужчин, медиана возраста 65,0 (61,0;70,0) лет), в среднем на 5,2 (2,0;7,0) сутки после КШ.

Пациенты IIB группы оказались старше на 3 года ($p = 0,008$), имели на 44,5 месяца большую длительность ИБС ($p = 0,01$); у них



на 21 % чаще встречался III функциональный класс (ФК) стенокардии ($p = 0,0003$) и на 18,7 % ХСН III класса по NYHA ($p = 0,002$). По остальным клиническим параметрам статистически значимые различия не выявлены.

Пациенты с ПОФП имели больший диаметр ЛП на 13,6 % ($p < 0,0001$), объем ЛП на 21,1 % ($p < 0,0001$). ФВ ЛЖ значимо не различалась между группами.

Во IIБ группе наблюдалась тенденция к увеличению времени ИК и времени пережатия аорты, однако данные не достигли статистической значимости, что, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов.

До операции анализ лабораторных показателей выявил следующее: концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-8, ИЛ-10, NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-17А, тропонина I, креатинина статистически значимо не различались между исследуемыми группами. Концентрация ИЛ-6 до КШ была выше в категории лиц с ПОФП на 34,5 % ($p = 0,03$), хотя его значение в обеих группах оставалось в пределах нормы.

В послеоперационном периоде различия между IIА и IIБ группами выявлены только для ИЛ-6 и ИЛ-8: концентрации данных цитокинов значимо были больше в группе с ПОФП (ИЛ-6 – на 38,5 % ($p = 0,005$), ИЛ-8 – на 55,3 % ($p = 0,0001$)) при сравнении с группой без ПОФП. Результаты настоящего исследования согласуются с работой Wu N. et al. (2013) и отличаются от данных Bjorgvinsdottir L. et al. (2013).

Во IIА группе концентрация СОД плазмы была ниже на 35,5 % ($p = 0,01$), концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) эритроцитов были выше на 18,2 % ($p = 0,04$), 22,3 % ($p = 0,021$) и 19,9 % ($p < 0,0001$) соответственно при сравнении со IIБ группой.

При сравнении параметров окислительного стресса между указанными группами уровень СОД снижался с сохранением большей концентрации во IIБ группе на 51,6 % ($p = 0,0001$). Во IIБ группе концентрация ВГ была ниже на 44,4 % ($p < 0,001$),



ГР ниже на 28,5 % ($p = 0,003$), ГПО ниже на 22,4 % ($p < 0,001$), малонового диальдегида (МДА) выше на 81,3 % ($p < 0,001$) при сравнении со IIА группой.

Окисление ПНЖК может происходить в процессе активируемого операцией КШ перекисного окисления липидов (ПОЛ), который представляет собой каскад окислительных реакций деградации ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран клеток. Стационарный уровень протекания ПОЛ регулируется антиоксидантной системой, которая ограничивает образование липидных радикалов. Отмечено, что в группе с ПОФП активность ферментов антиоксидантной защиты (ВГ и глутатион-зависимых ферментов) снижалась при значительном увеличении концентрации МДА в ходе проводимого КШ.

Таким образом, на фоне системного воспалительного ответа в группе с ПОФП наблюдалась более высокая концентрация показателей прооксидантной системы и более низкая концентрация параметров антиоксидантной защиты, что может быть связано с активным потреблением антиоксидантов в процессе развития окислительного стресса. Представленные результаты соответствуют данным Montaigne D. et al. (2013).

В нашем исследовании проводилась оценка омега-3 индекса среди пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК, с ПОФП и без данной аритмии. В предоперационном периоде выявлены различия между представленными группами: во IIБ группе уровень докозагексаеновой кислоты (ДГК) был ниже на 57,5 % ($p = 0,007$), а омега-3 индекс – ниже на 62,6 % ($p = 0,003$) по отношению к группе IIА.

В послеоперационном периоде во IIБ группе уровень эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) был ниже на 100,0 % ($p = 0,03$), ДГК – ниже на 94,0 % ($p = 0,007$), омега-3 индекс – ниже на 92,8 % ($p = 0,003$) при сравнении со IIА группой.

Динамика показателей со статистически значимыми различиями представлена в таблице 2.



Таблица 2

**Показатели воспаления, окислительного стресса,
повреждения миокарда, омега-3 индекса в группе пациентов
без ПОФП и с ПОФП**

Параметр	IIA группа		IIB группа	
	До операции	После операции	До операции	После операции
ИЛ-6, пг/мл	3,6 (2,6;15,6)	20,1 (10,6;50,8) [#]	5,5 (3,5;46,0) [*]	32,7 (23,8;73,0) ^{**,##}
ИЛ-8, пг/мл	1,7 (1,2;2,7)	5,9 (3,9;8,8) [#]	1,7 (1,1;3,5)	13,2 (10,5;15,3) ^{**,##}
СОД плазмы, Ед/г	1775,8 (924,8;4718,8)	1098,3 (514,8;2197,5) [#]	2751,8 (1563,0; 3949,8) [*]	2267,6 (1542,4;3299,8) ^{**,##}
СРБ, мг/л	0,8 (0,3;1,6)	4,7 (4,2;5,5) [#]	1,2 (0,2;2,7)	4,5 (4,2;6,1) ^{**,##}
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	0,33 (0,20;0,40)	0,27 (0,21;0,32) [#]	0,27 (0,19;0,31) [*]	0,15 (0,13;0,18) ^{**,##}
ГР, активность, мМоль/г гемоглобина	4,08 (3,26;4,60)	4,18 (3,76;4,73)	3,17 (2,68;3,53) [*]	2,99 (2,93;3,99) ^{**}
ГПО, активность, мМоль/г гемоглобина	21,22 (18,99;25,40)	21,06 (19,34;24,53)	17,00 (15,78;18,67) [*]	16,35 (14,96;16,72) ^{**,##}
МДА, мкмоль/г гемоглобина	0,32 (0,26;0,38)	0,37 (0,24;0,48) [#]	0,33 (0,22;0,44)	1,98 (1,32;2,38) ^{**,##}
NT-proBNP, пг/мл	113,6 (24,4;271,1)	424,0 (202,3;532,5) [#]	101,9 (40,5;206,0)	473,0 (253,0;868,0) ^{**,##}
Тропонин I, мкг/л	-	1,6 (1,1;3,0)	-	2,0 (0,94;2,5)
ЭПК (С 20:5), %	0,72 (0,51;1,05)	0,72 (0,48;0,94)	0,27 (0,00;0,89)	0,00 (0,00;0,21) ^{**,##}
ДГК (С 22:6), %	5,93 (3,38;6,57)	5,01 (3,45;6,57)	2,52 (0,63;4,52) [*]	0,30 (0,19;0,83) ^{**,##}
Омега-3 индекс, %	5,38 (4,10;7,62)	5,01 (3,91;7,2)	2,01 (0,75;5,50) [*]	0,36 (0,15;1,06) ^{**,##}

Примечание: *р IIA–IIB до операции < 0,05; **р IIA–IIB после операции < 0,05; [#]р IIA до и после операции < 0,05; ^{##}р IIB до и после операции < 0,05.



Далее оценивалась концентрация ММР в предоперационном периоде среди представленных групп: ММР-2 статистически значимо не отличалась, при этом ММР-9 была выше во IIБ группе на 40,7 % ($p = 0,008$).

После КШ уровень ММР-2 также не различался между IА и IIБ группами, уровень ММР-9 во IIБ группе был выше на 60,8 % ($p < 0,0001$) при сравнении со IА группой.

Более значимое повышение послеоперационного уровня ММР-9 в группе с ПОФП может быть обусловлено интенсивным воспалительным ответом, поскольку ММР-9 вырабатывается клетками воспаления, активируемыми во время кардиохирургического вмешательства. Динамика показателей представлена на рисунке 6. Выявленные результаты отличаются от данных Bening C. et al. (2019), где уровень ММР-9 был снижен в группе с ФП, возникшей после КШ (Bening C. et al., 2019).

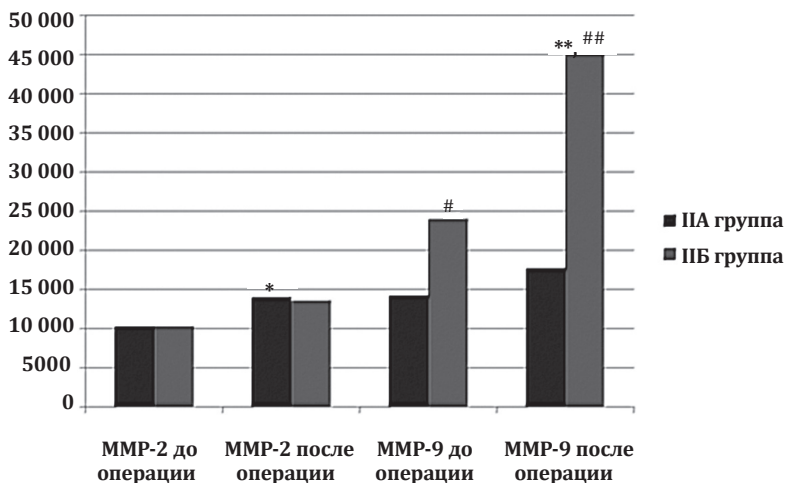


Рисунок 6. Показатели фиброзирования в группе пациентов без ПОФП и с ПОФП:

[#] p IА–IIБ до операции $< 0,05$; ^{##} p IА–IIБ после операции $< 0,05$;
^{*} p IА до и после операции $< 0,05$; ^{**} p IIБ до и после операции $< 0,05$.



После выполнения многофакторного регрессионного анализа ОШ развития ПОФП для диаметра ЛП более 41 мм составило 4,3 (95 %-й ДИ 2,0–9,7, $p = 0,0003$), уровня ИЛ-6 после операции более 22,07 пг/мл – 3,0 (95 %-й ДИ 1,4–8,2, $p = 0,006$), уровня ИЛ-8 после операции более 9,67 пг/мл – 2,3 (95 %-й ДИ 1,2–7,3, $p = 0,0055$), уровня СОД плазмы после операции более 1100,5 Ед/г – 3,2 (95 %-й ДИ 1,4–9,2, $p = 0,03$), уровня ВГ после операции менее и равного 0,194 мкмоль/г гемоглобина – 1,9 (95 %-й ДИ 1,2–6,3, $p = 0,0001$), уровня ГПО после операции менее и равного 17,36 мМоль/г гемоглобина – 2,2 (95 %-й ДИ 1,1–8,2, $p < 0,0001$), уровня ГР после операции менее и равного 2,99 мМоль/г гемоглобина – 2,3 (95 %-й ДИ 1,1–5,7, $p < 0,0001$), уровня МДА после операции более 1,25 мкмоль/г гемоглобина – 2,0 (95 %-й ДИ 1,2–7,9, $p < 0,0001$), уровня ММР-9 после операции более 34140,3 /мг белка плазмы – 1,2 (95 %-й ДИ 1,01–5,1, $p = 0,001$), уровня NO плазмы после операции более 36,4 мкмоль/л – 1,5 (95 %-й ДИ 1,1–5,9, $p = 0,0001$), значения омега-3 индекса после операции менее или равного 1,59 % – 2,6 (95 %-й ДИ 1,5–9,1, $p < 0,001$). Для остальных данных значение p было статистически незначимым (рис. 7).

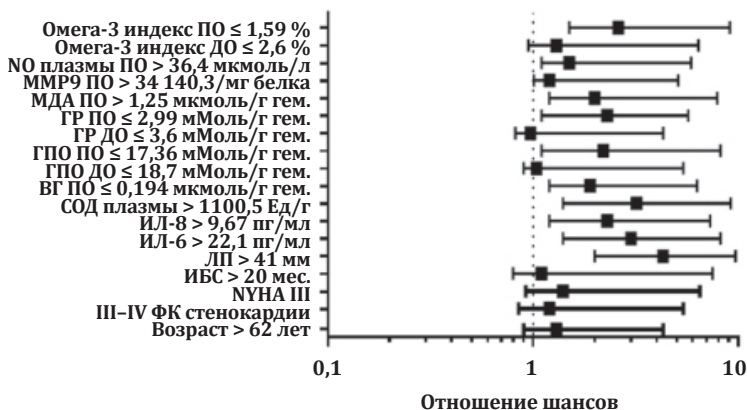


Рисунок 7. Параметры, влияющие на развитие ПОФП у пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК (многофакторный анализ)



Полученные данные показали ассоциацию послеоперационных факторов воспаления, окислительного стресса и фибрирования с развитием ПОФП среди пациентов с ИБС. Также выявлено, что предиктором возникновения ФП в раннем послеоперационном периоде при проведении КШ выступает омега-3 индекс, рассчитанный в раннем периоде после операции. Снижение данного показателя ассоциируется с увеличением риска развития ПОФП.

Таким образом, результаты работы подтверждают то, что причины развития ПОФП многочисленны и их выявление у каждого конкретного пациента представляется важным с целью определения индивидуальной тактики ведения.

Профилактика фибрилляции предсердий при проведении планового коронарного шунтирования

Применение антиаритмических препаратов широко используется в периоперационном периоде КШ с целью профилактики ПОФП, при этом ряд исследователей показали их положительный эффект в снижении риска ПОФП (Rostagno С., 2012). Необходимо подчеркнуть, что возникновение аритмии в раннем послеоперационном периоде обусловлено многими факторами, в том числе развитием воспаления, окислительного стресса, фибрирования, изменения омега-3 индекса. Поэтому воздействие на вышеуказанные факторы у пациентов, подвергающихся КШ, является приоритетным. Антиаритмические препараты, к сожалению, подобными свойствами практически не обладают. Кроме того, в нескольких работах стратегия профилактики аритмии включала назначение антиаритмических препаратов, которые вызывали побочные эффекты (Nemati М.Н. et al., 2016;



Sakamoto S. et al., 2011). В настоящее время активно продолжается поиск лекарственных препаратов, наиболее эффективно предотвращающих развитие ПОФП (Плечев В.В. с соавт., 2013).

Антиаритмические эффекты и электрофизиологические свойства омега-3 ПНЖК изучаются в течение нескольких лет. Посредством прямого взаимодействия с мембраносвязанными белками, а также благодаря включению в фосфолипидный бислой омега-3 ПНЖК влияют на ионные каналы путем модулирования трансдукции сигнала, перемещения белков и регулировки экспрессии генов (Schroeder F. et al., 2008). ПНЖК за счет антагонистического образования обеспечивают противовоспалительный эффект простагландина (Schroeder F. et al., 2008), антифиброзное действие (Torquato P. et al., 2019), а также кардиальную вегетативную модуляцию (Billman G.E., 2013). В частности, влияние омега-3 ПНЖК на риск развития ФП в первичной и вторичной профилактике, в том числе ПОФП, также было предметом многочисленных клинических исследований (Арутюнов Г.П. с соавт., 2013; Исмаилов А.А. с соавт., 2013; Синькова М.Н. с соавт., 2015). Ряд авторов оценивали практическую ценность препарата в предупреждении внезапной сердечной смерти (Суркова Е.А. с соавт., 2013) и рецидивов ФП после радиочастотной абляции (РЧА) (Линчак Р.М. с соавт., 2016).

С целью профилактики новых эпизодов ПОФП нами подробно анализировались 2 вышеуказанные группы: II группа пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК (158 больных, 82,7 % мужчин, медиана возраста 62,5 (56,5; 65,0) года), и III группа пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (148 пациентов, 89,3 % мужчин, медиана возраста 61,0 (57,0; 64,0) год).

Исходно не выявлено значимых различий по клиническим параметрам между II и III группами пациентов (табл. 3).



Таблица 3

**Клиническая характеристика пациентов
на проспективном этапе**

Параметр		II группа (n = 158)	III группа (n = 148)
Мужчины, n (%)		131 (82,7)	132 (89,3)
Возраст, лет		63,0 (57,0;67,0)	60,0 (57,0;64,0)
Курение, n (%)		108 (68,5)	110 (74,5)
ИМТ > 30 кг/м ² , n (%)		74 (47,1)	58 (39,4)
ФК стенокардии	I ФК, n (%)	0 (0)	0 (0)
	II ФК, n (%)	43 (27,3)	44 (29,4)
	III ФК, n (%)	101 (63,8)	81 (55,0)
	IV ФК, n (%)	4 (2,6)	0 (0)
ПИМ, n (%)		101 (64,3)	103 (69,4)
Давность ИБС, мес.		23,0 (9,0;84,0)	18,0 (5,0;60,0)
Артериальная гипертензия, n (%)		157 (99,2)	145 (98,3)
ФК ХСН по НУНА	II ФК, n (%)	135 (85,4)	132 (89,2)
	III ФК, n (%)	23 (14,6)	16 (10,8)
СД, n (%)		27 (17,4)	30 (20,3)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)		13 (8,2)	8 (5,4)
Атеросклероз артерий БЦС, n (%)		156 (98,7)	143 (96,4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)		125 (79,0)	126 (85,0)
ХОБЛ, n (%)		19 (12,0)	29 (19,6)
ПОФП, n (%)		47 (29,7)	25 (16,9)*
Медикаментозная терапия до операции:			
бета-адреноблокаторы, n (%)		127 (80,4)	118 (79,7)
иАПФ/БРА, n (%)		112 (70,8)	109 (73,4)
антагонисты кальция, n (%)		48 (30,3)	39 (26,3)
продолгованные нитраты, n (%)		74 (46,7)	57 (38,8)
диуретики, n (%)		18 (11,5)	13 (8,9)
аторвастатин, n (%)		82 (52,0)	83 (56,3)
ацетилсалициловая кислота, n (%)		126 (79,6)	121 (82,2)
клопидогрел, n (%)		63 (39,8)	58 (39,2)

Примечание: в таблице количественные данные представлены в виде медианы Ме (25 %-й процентиль; 75 %-й процентиль), качественные показатели – в виде абсолютного числа больных (%), *р II–III < 0,05.



В процессе наблюдения ПОФП во II группе развилась у 29,7 % пациентов и в III группе у 16,9 % больных ($p = 0,009$).

Далее проводился сравнительный анализ инструментальных параметров и факторов оперативного вмешательства выше-указанных групп (табл. 4).

Таблица 4

***Инструментальные и хирургические параметры пациентов
на проспективном этапе***

Параметр		II группа (n = 158)	III группа (n = 148)
ЛП, мм		39,0 (37,0;42,0)	40,0 (38,0;43,0)
ФВ ЛЖ, %		58,0 (49,0;65,0)	58,0 (49,0;65,0)
КСР ЛЖ, мм		35,0 (31,0;40,0)	35,0 (32,0;42,0)
КДР ЛЖ, мм		52,0 (48,0;57,0)	54,0 (50,0;59,0)
КСО ЛЖ, мл		51,5 (43,0;65,0)	61,0 (40,5;84,5)
КДО ЛЖ, мл		125,0 (106,0;140,0)	137,0 (107,5;168,0)
Ствол ЛКА ≥ 50 %, n (%)		30 (19,3)	40 (27,2)
Количество шунтов	1, n (%)	11 (6,9)	13 (8,8)
	2, n (%)	51 (32,3)	42 (28,4)
	3, n (%)	81 (51,5)	77 (52,0)
	4, n (%)	15 (9,7)	16 (10,8)
Операция на РС, n (%)		15 (9,8)	17 (11,5)
Время ИК, мин		61,0 (49,0;69,0)	59,0 (51,0;70,0)
Время пережатия аорты, мин		36,0 (26,0;41,0)	34,0 (28,0;41,0)
Время ишемии, мин		13,0 (7,0;18,0)	14,0 (8,0;20,0)

Статистически значимых различий по инструментальным и хирургическим параметрам между II и III группами пациентов выявлено не было.

Лабораторные показатели (концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-17A, тропонина I, креатинина) между II и III группами до КШ статистически значимо не различались.

В послеоперационном периоде в III группе при сравнении со II группой уровень фибриногена оказался выше на 16,3 % ($p = 0,0002$), а СРБ – на 45,3 % ($p < 0,0001$). Отмечено увеличение



во II группе при сравнении с III группой уровня ИЛ-6 на 39,3 % ($p = 0,001$), ИЛ-10 – на 20,2 % ($p = 0,01$). По остальным параметрам после КШ не выявлены статистически значимые различия. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели воспаления, дисфункции и повреждения миокарда в группах без применения и с применением омега-3 ПНЖК

Параметр	II группа (n = 96)		III группа (n = 96)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Фибриноген, г/л	3,2 (2,7;3,7)	4,1 (3,6;4,9)*	3,6 (3,1;3,9)	4,9 (4,0;5,9)**,#
ИЛ-6, г/мл	4,1 (2,6;21,5)	24,7 (10,6;50,8)*	3,9 (1,7;13,4)	15,0 (8,3;29,5)**,#
ИЛ-8, пг/мл	1,7 (1,2;3,0)	7,8 (4,6;12,4)*	2,1 (1,4;3,3)	6,6 (4,2;9,0)**
ИЛ-10, пг/мл	4,6 (3,4;8,1)	8,9 (5,7;13,2)*	4,1 (2,8;7,5)	7,1 (3,9;12,5)**,#
СРБ, мг/л	0,8 (0,3;1,9)	4,7 (4,2;5,5)*	1,2 (0,7;1,8)	8,6 (7,6;10,6)**,#
ФНО-α, мг/л	0,94 (0,58;1,07)	0,92 (0,61;1,16)	0,8 (0,71;1,05)	0,99 (0,64;1,14)
ИЛ-17A, пг/мл	15,05 (12,17;17,73)	18,17 (14,87;20,74)*	16,48 (14,51;18,36)	18,09 (14,51;19,68)
NT-proBNP, пг/мл	112,2 (29,0;244,1)	433,6 (202,5;604,8)*	88,1 (50,0;166,2)	314,3 (191,0;519,0)**
Тропонин I, мкг/л	-	1,67 (0,97;2,9)	-	1,3 (0,87;2,4)

Примечание: *р II до и после операции < 0,05; **р III до и после операции < 0,05; # р II-III после операции < 0,05.

В предоперационном периоде сравнение показателей окислительного стресса (СОД и МПО плазмы, КАТ, ВГ, ГР, ГПО, NO плазмы, МДА) между II и III группами не показало статистически значимых различий.

При сравнении послеоперационного уровня показателей между II и III группами отмечалось снижение уровня СОД плазмы



в III группе на 78,9 % ($p < 0,0001$) и увеличение МДА во II группе на 33,8 % ($p = 0,03$). По остальным параметрам различия не выявлены (табл. 6).

Таблица 6

**Показатели окислительного стресса в группах
без применения омега-3 ПНЖК и с применением омега-3 ПНЖК**

Параметр	II группа (n = 96)		III группа (n = 96)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
СОД плазмы, Ед/г	2132,6 (1050,4; 4589,9)	1495,4 (709,8;2434,1)*	1834,6 (912,0;2577,6)	314,8 (217,6;614,0)**,#
МПО, мг/мл	1,47 (1,16;2,52)	2,45 (1,77;4,46)*	1,93 (1,3;4,5)	2,06 (1,49;3,2)
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	0,28 (0,2;0,38)	0,22 (0,15;0,3)*	0,28 (0,19;0,34)	0,19 (0,15;0,31)**
ГР, активность, мМоль/г гемоглобина	3,53 (2,96;4,59)	3,93 (3,13;4,68)*	3,31 (3,06;3,91)	3,73 (3,32;4,27)**
ГПО, активность, мМоль/г гемоглобина	19,13 (17,39;21,34)	19,22 (16,59;21,8)	18,52 (16,63;19,96)	19,61 (17,12;21,79)
МДА, мкмоль/г гемоглобина	0,32 (0,24;0,41)	0,71 (0,45;1,27)*	0,38 (0,34;0,74)	0,47 (0,36;1,46)**,#
СОД эритроцитов, уд. активность, ед на мг белка СОД	1872,9 (1709,7; 2461,87)	2267,9 (1944,37; 2726,77)*	2310,16 (1594,47; 2718,77)	2645,50 (1823,81;2855,93)**
Суммарное NO плазмы (нитриты +нитраты), мкмоль/л	39,57 (30,05;48,71)	42,37 (32,04;57,75)	36,37 (27,07;45,08)	34,65 (31,55;42,29)

Примечание: *р II до и после операции $< 0,05$; **р III до и после операции $< 0,05$; # р II–III после операции $< 0,05$.

В настоящей работе изучались показатели фибрирования (рис. 8).

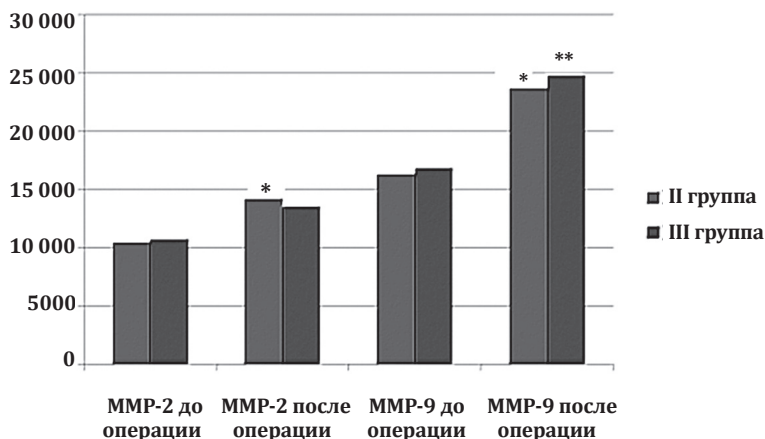


Рисунок 8. Показатели фиброзирования в группах без применения омега-3 ПНЖК и с применением омега-3 ПНЖК:

*р II до и после операции < 0,05; **р III до и после операции < 0,05

В пред- и послеоперационном периодах статистически значимые различия между II и III группами по концентрации MMP-2 и MMP-9 не наблюдались.

Мы проводили оценку омега-3 индекса во II и III группах (табл. 7).

Таблица 7

Показатели ПНЖК и омега-3 индекса в группах без применения омега-3 ПНЖК и с применением омега-3 ПНЖК

Показатель	II группа (n = 96)		III группа (n = 96)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
ЭПК (C 20:5), %	0,64 (0,41;1,05)	0,48 (0,2;0,9)	0,74 (0,19;1,82)	1,11 (0,3;1,72)
ДГК (C 22:6), %	5,36 (2,55;6,22)	2,79 (0,78;5,55)*	4,23 (1,2;5,86)	6,2 (3,83;7,95)**,#
Омега-3 индекс, %	5,29 (2,59;6,85)	3,9 (1,02;6,9)*	3,84 (1,23;6,33)	6,89 (4,82; 9,64)**,#

Примечание: *р II до и после операции < 0,05; **р III до и после операции < 0,05; # р II-III после операции < 0,05.



Анализ предоперационной концентрации ЭПК, ДГК и омега-3 индекса между II и III группами не выявил статистически значимых различий.

В послеоперационном периоде в III группе концентрация ДГК оказалась на 55 % больше ($p = 0,03$), омега-3 индекса – на 43,4 % выше ($p = 0,04$) при сравнении со II группой.

По представленным данным в ходе применения омега-3 ПНЖК после КШ отмечалось повышение содержания ЭПК, ДГК и омега-3 индекса в мембране эритроцитов, что согласуется с данными литературы (Harris S. et al., 2016).

Таким образом, полученные в настоящей работе данные показали увеличение параметров воспаления, фиброзирования и миокардиальной дисфункции, окислительного стресса плазмы и эритроцитов, а также снижение концентрации ПНЖК и омега-3 индекса в мембране эритроцитов среди пациентов с ИБС в предоперационном периоде. Полученные данные подтверждают важную роль вышеуказанных показателей в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения коронарных артерий.

В нашей работе продемонстрировано, что после проведения КШ в группе, принимавшей омега-3 ПНЖК, так же как в группе без применения омега-3 ПНЖК, наблюдалось повышение показателей воспаления и окислительного стресса. Однако в группе, принимавшей омега-3 ПНЖК, темпы прироста концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10, СОД, МДА были ниже на фоне повышения уровня ДГК и омега-3 индекса, что сопровождалось снижением частоты развития новых случаев ФП на 12,8 %. Следовательно, выявленный благоприятный эффект омега-3 ПНЖК с учетом отсутствия статистически значимых различий между вышеуказанными группами по клинической характеристике, показателям ЭхоКГ, данным лабораторных исследований, проводимой медикаментозной терапии, вероятнее всего, обуславливает профилактический эффект этой группы на развитие ПОФП.



Роль терапии аторвастатином в профилактике ПОФП

В зависимости от применения на амбулаторном этапе аторвастатина больные были распределены на 2 группы: пациенты IIВ группы принимали аторвастатин (82 пациента, 79,3 % мужчин, медиана возраста 63,0 (57,0;67,0) года), пациенты IIIГ группы не принимали аторвастатин (76 больных, 86,8 % мужчин, медиана возраста 63,0 (58,0;68,0) года). В стационаре пациентам обеих групп назначался аторвастатин.

По клиническим показателям не было выявлено статистически значимых различий между группами (табл. 8).

Таблица 8

Клиническая характеристика пациентов, принимавших и не принимавших аторвастатин

Параметр		IIВ группа (n = 82)	IIIГ группа (n = 76)
Мужчины, n (%)		65 (79,3)	66 (86,8)
Возраст, лет		63,0 (57,0;67,0)	63,0 (58,0;68,0)
Курение, n (%)		52 (63,4)	56 (73,7)
ИМТ > 30 кг/м ² , n (%)		39 (47,5)	35 (46,1)
ФК стенокардии	II ФК, n (%)	25 (30,5)	18 (23,7)
	III ФК, n (%)	54 (65,9)	47 (61,8)
	IV ФК, n (%)	0 (0)	4 (5,3)
ПИМ, n (%)		55 (67,1)	46 (60,5)
Давность ИБС, мес.		16,0 (10,0;84,0)	26,0 (6,0;96,0)
Артериальная гипертензия, n (%)		81 (98,8)	76 (100,0)
ФК ХСН по NYHA	II ФК, n (%)	73 (89,0)	62 (81,6)
	III ФК, n (%)	9 (11,0)	14 (18,4)
СД, n (%)		12 (14,6)	15 (19,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)		6 (7,3)	7 (9,2)



Окончание табл. 8

Параметр	IIВ группа (n = 82)	IIIГ группа (n = 76)
Атеросклероз артерий БЦС, n (%)	82 (100,0)	74 (97,4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	60 (73,2)	65 (85,5)
ХОБЛ, n (%)	11 (13,4)	8 (10,5)
Медикаментозная терапия до операции:		
бета-адреноблокаторы, n (%)	69 (84,1)	58 (76,3)
иАПФ/БРА, n (%)	60 (73,2)	52 (68,4)
антагонисты кальция, n (%)	29 (35,4)	19 (25,0)
продолжительные нитраты, n (%)	39 (47,6)	35 (46,1)
диуретики, n (%)	9 (11,0)	9 (11,8)
ацетилсалициловая кислота, n (%)	68 (82,9)	58 (76,3)
клопидогрел, n (%)	35 (42,7)	28 (36,8)

Примечание: в таблице количественные данные представлены в виде медианы Ме (25 %-й процентиль; 75 %-й процентиль), качественные показатели – в виде абсолютного числа больных (%).

Анализ медикаментозной терапии показал, что частота назначения основных лекарственных препаратов статистически значимо не различалась между указанными группами пациентов. Средняя доза аторвастатина во IIВ группе составила 25,1 (20,0;40,0) мг/сутки. Длительность применения препарата до операции составила 9,0 (6,0;12,0) месяцев.

Инструментальные показатели пациентов обеих групп представлены в таблице 9.



Таблица 9

**Инструментальные показатели пациентов,
принимавших и не принимавших аторвастатин**

Параметр	IIВ группа (n = 82)	IIIГ группа (n = 76)
ЛП, мм	38,0 (36,0;41,0)	40,0 (38,0;44,0)
Объем ЛП, мл	43,8 (36,9;51,3)	45,2 (42,1;53,96)
КСР ЛЖ, мм	35,0 (30,0;45,0)	35,0 (31,0;41,0)
КДР ЛЖ, мм	52,0 (48,0;58,0)	52,0 (49,0;57,0)
КСО ЛЖ, мл	52,0 (40,0;58,0)	51,0 (44,0;63,0)
КДО ЛЖ, мл	117,0 (97,0;136,0)	129,0 (113,0;140,0)
ФВ ЛЖ, %	58,0 (50,0;65,0)	58,0 (48,0;67,0)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)	77,0 (55,0;68,0)	73,0 (62,0;85,0)
Количество шунтов		
1, n (%)	7 (8,5)	4 (5,2)
2, n (%)	24 (29,3)	27 (35,5)
3, n (%)	46 (56,1)	35 (46,1)
4, n (%)	5 (6,1)	10 (13,2)
Операция на РС, n (%)	9 (11,0)	6 (7,9)
Количество койко-дней, n	17,0 (14,0;21,0)	18,0 (14,0;20,0)
ПОФП, n (%)	15 (18,3)	32 (42,1)*

Примечание: *p < 0,05.

Не выявлено статистически значимых различий по эхокардиографическим показателям, а также параметрам оперативного воздействия между указанными группами. ПОФП чаще встречалась у больных IIIГ группы при сравнении со IIВ группой (42,1 % против 18,3 %, p = 0,002).

При однофакторном регрессионном анализе применение аторвастатина ассоциировалось с уменьшением новых случаев ФП в раннем периоде после КШ (ОШ – 0,33 (95 %-й ДИ 0,14–0,77, p = 0,01). Использование бета-блокаторов и иАПФ статистически значимо не влияло на частоту развития ПОФП (p = 0,06 и p = 0,058 соответственно).

Оценка показателей липидного спектра исходно показала недостижение целевых уровней атерогенных фракций в обеих группах: общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Не выявлено статистически значимых различий по представленным показателям между группами (табл. 10).



Таблица 10

**Исходные показатели липидного обмена у пациентов,
принимавших и не принимавших аторвастатин**

Параметр	IIВ группа (n = 82)	IIIГ группа (n = 76)
ОХ, ммоль/л	5,2 (4,25;6,7)	5,9 (4,44;7,25)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 (2,86;4,56)	3,9 (2,98;5,22)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,17 (0,98;1,48)	1,36 (1,19;1,56)
Триглицериды, ммоль/л	1,87 (1,26;2,23)	1,69 (1,34;2,18)

Примечание: ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Анализ факторов воспаления, окислительного стресса, миокардиального повреждения и дисфункции показал отсутствие статистически значимых различий в большинстве случаев. В предоперационном периоде во IIIГ группе уровень МДА был выше на 27,8 % ($p = 0,01$) при сравнении со IIВ группой (табл. 11).

В ходе КШ во IIВ группе происходило повышение концентрации фибриногена на 21,4 % ($p < 0,0001$), ИЛ-6 – на 82,4 % ($p < 0,0001$), ИЛ-8 – на 97,5 % ($p < 0,0001$), ИЛ-10 – на 50 % ($p < 0,0001$), СРБ – на 84,1 % ($p < 0,0001$), NT-proBNP – на 73 % ($p < 0,0001$). Концентрация ИЛ-8, ИЛ-10 и СРБ до и после реконструктивной операции оставалась в пределах нормальных значений.

Во IIIГ группе при проведении кардиохирургического вмешательства происходило увеличение уровня фибриногена на 40,4 % ($p < 0,0001$), ИЛ-6 – на 82,8 % ($p = 0,0027$), ИЛ-8 – на 77,7 % ($p < 0,0001$), ИЛ-10 – на 42,8 % ($p < 0,0001$), СРБ – на 80,8 % ($p < 0,0001$), NT-proBNP – на 76,5 % ($p < 0,0001$).

В послеоперационном периоде уровень ИЛ-6 был значимо выше (на 22,4 %) среди пациентов IIIГ группы ($p = 0,043$) при сравнении со IIВ группой. Остальные показатели статистически значимо не отличались.

В ходе проведения КШ во IIВ группе СОД плазмы снизилось на 39,8 % ($p < 0,0001$), СОД эритроцитов повысилось на 15,3 % ($p = 0,002$), МПО увеличилось на 38 % ($p = 0,04$). Во IIIГ группе уровень СОД плазмы снизился на 25 % ($p < 0,0001$), ВГ снизился на



32 % ($p = 0,006$), МПО увеличилось на 40,8 % ($p = 0,02$), МДА увеличилось на 74,5 % ($p = 0,0001$). Остальные параметры изменились статистически незначимо.

После КШ при сравнении представленных категорий во IIГ группе уровень ВГ был ниже на 36,7 % ($p = 0,02$), ГР – на 10 % ($p = 0,04$), МДА выше на 73,8 % ($p = 0,01$) при сравнении со IIВ группой (табл. 11).

Таблица 11

Лабораторные показатели в группе пациентов, принимавших и не принимавших аторвастатин

Параметр	IIВ группа (n = 52)		IIГ группа (n = 44)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
ИЛ-6, пг/мл	3,83 (2,41;14,32)	21,78 (10,9;43,62) [#]	4,83 (2,99;49,0)	28,07 (15,35;67,0) ^{*,##}
ИЛ-8, пг/мл	1,65 (1,08;2,89)	6,8 (4,37;10,47) [#]	1,99 (1,29;3,0)	8,94 (5,19;14,0) ^{##}
ИЛ-10, пг/мл	4,47 (3,34;7,73)	8,94 (6,0;12,93) [#]	5,0 (3,58;9,0)	8,74 (5,63;13) ^{##}
СОД плазмы, Ед/г	2421,4 (1061,0;4981,6)	1457,2 (522,0;2450,6) [#]	2022,9 (1050,4;4248,0)	1514,6 (750,0;2434,0) ^{##}
СРБ, мг/л	0,72 (0,33;1,68)	4,54 (4,15;5,41) [#]	0,93(0,24;2,0)	4,85 (4,28;8,0) ^{##}
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	0,24 (0,18;0,32)	0,3 (0,2;0,38)	0,28 (0,2;0,39)	0,19 (0,15;0,3) ^{*,##}
ГР, активность, мМоль/г гемоглобина	3,71 (3,26;4,79)	4,1 (3,76;4,77)	3,31 (2,9;4,3)	3,70 (2,99;4,6) [*]
МДА, мкмоль/г гемоглобина	0,26 (0,21;0,32)	0,37 (0,24;0,84)	0,36 (0,29;0,48) [*]	1,41 (0,43;2,1) ^{*,##}
NT-proBNP, пг/мл	116,4 (25,8;249,2)	430,5 (209,1;613,3) [#]	104,9 (29,4;232,0)	445,7 (202,5;605,0) ^{##}
Тропонин I, мкг/л	-	1,96 (1,13;2,98) [#]	-	1,54 (0,94;2,0) ^{##}
ЭПК (С 20:5), %	0,62 (0,46;1,35)	0,68 (0,43;0,9)	0,64 (0,26;1,05)	0,39 (0,00;0,91)
ДГК (С 22:6), %	5,0 (3,3;6,5)	4,51 (1,3;5,6)	5,9 (2,3;6,1)	2,63 (0,32;5,6) ^{*,##}
Омега-3 индекс, %	5,6 (3,4;7,6)	4,99 (2,02;6,99)	4,7 (1,5;6,9)	2,86 (0,52;6,9) ^{*,##}

Примечание: *р IIВ-IIГ после операции < 0,05; [#]р IIВ до и после операции < 0,05; ^{##}р IIГ до и после операции < 0,05.



В настоящем исследовании проводилась оценка ЭГК, ДГК и омега-3 индекса среди пациентов ИВ и ИГ групп. В предоперационном периоде не выявлены статистически значимые различия между указанными параметрами. При проведении КШ во ИВ группе показатели изменились статистически незначимо, во ИГ группе ДГК уменьшился на 55,4 % ($p = 0,03$), омега-3 индекс снизился на 39 % ($p = 0,048$), остальные параметры значимо не изменились. В послеоперационном периоде уровень ДГК был ниже на 41,7 % ($p = 0,04$) и омега-3 индекса на 42,7 % ($p = 0,02$) во ИГ группе при сравнении со ИВ группой (табл. 11).

В предоперационном периоде не отмечались статистически значимые различия между представленными группами по концентрации ММР-2 и ММР-9. В ходе проведения КШ во ИВ группе наблюдалось повышение ММР-2 на 42 % и ММР-9 на 26 % ($p = 0,03$), во ИГ группе увеличение ММР-2 на 18,6 % и ММР-9 на 30,8 % ($p = 0,02$). После КШ уровень ММР-2 статистически значимо не отличался между группами, при этом уровень ММР-9 во ИГ группе был выше на 26,5 % ($p = 0,03$) при сравнении со ИВ группой (рис. 9).

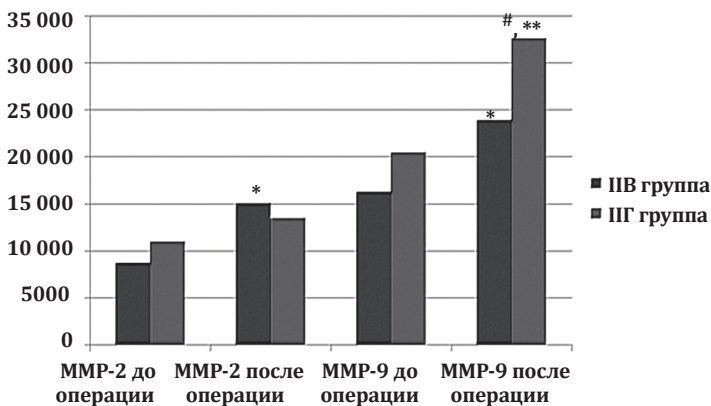


Рисунок 9. Показатели фиброзирования в группах пациентов, принимавших и не принимавших atorvastatin на амбулаторном этапе: # p ИВ-ИГ $< 0,05$; * p ИВ до и после операции $< 0,05$; ** p ИГ до и после операции $< 0,05$



Таким образом, в представленной работе отсутствие терапии аторвастатином на амбулаторном этапе сопровождалось более высоким уровнем факторов окислительного стресса в пред- и послеоперационном периодах. Длительное применение аторвастатина обуславливало в послеоперационном периоде меньшую активацию параметров воспаления, окислительного стресса, фибрирования и менее выраженное уменьшение омега-3 индекса, что свидетельствует о противовоспалительном и антиоксидантном эффекте ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Полученные данные сопоставимы с результатами Куо С.Д. (2011), который подчеркивает противовоспалительный и антиоксидантный эффект статинов (Куо С.Д. et al., 2011). Более того, предшествующая гиполипидемическая терапия ассоциировалась с более низкой распространенностью ПОФП по сравнению с отсутствием применения данного препарата на амбулаторном этапе. Следовательно, требуется тщательный контроль лечения пациентов с ИБС, подвергающихся КШ, на амбулаторном этапе для снижения риска послеоперационных осложнений.



Библиография к главе 2

1. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study) / A.M. Chamberlain, S.K. Agarwal, A.R. Folsom et al. // *Am J Cardiol*. 2011. Vol. 107(1). P. 85–91.
2. A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late phase post-operative atrial fibrillation up to 30 days and the preventive value of bi-atrial pacing. / E. Bidar, B. Maesen, F. Nieman et al. // *Heart Rhythm*. 2014. Vol. 11(7). P. 1156–1162.
3. Atrial contractility and fibrotic biomarkers are associated with atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting / C. Bening, E.A. Mazalu, J. Yaqub et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2020. Vol. 159(2). P. 515–523.



4. Billman G.E. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac rhythm: a critical reassessment // *Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 140(1). P. 53–80.

5. Cerit L., Duygu H., Gulsen K. Is SYNTAX Score Predictive of Atrial Fibrillation after On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery? // *Korean. Circ. J.* 2016. Vol. 46(6). P. 798–803.

6. Coronary artery calcium and risk of atrial fibrillation (from the multi-ethnic study of atherosclerosis) / W.T. O'Neal, J.T. Efird, F.Z. Dawood et al. // *Am J Cardiol.* 2014. Vol. 114(11). P. 1707–1712.

7. Coronary Artery Calcium Progression and Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / W.T. O'Neal, J.T. Efird, W.T. Qureshi et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015. Vol. 8(12). Article e003786.

8. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R.B. Schnabel, L.M. Sullivan, D. Levy et al. // *Lancet.* 2009. Vol. 373(9665). P. 739–745.

9. Diastolic dysfunction, cardiopulmonary bypass and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / C.M. Ashes, M.Yu, M. Meineri et al. // *Br. J. Anaesth.* 2014. Vol. 113(5). P. 815–821.

10. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization / S. Davoodi, A. Karimi, S.H. Ahmadi et al. // *Pan. Afr. Med. J.* 2014. Vol. 17. P. 309.

11. Kuo C.D. Statins, inflammation, oxidative stress and atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011. Vol. 22(4). P. 420–421.

12. Myocardial protection and early outcome of different coronary surgical techniques for diabetic patients with triple vessels / Y. Lei, T. Gu, E. Shi et al. // *Ann. Saudi. Med.* 2014. Vol. 34(5). P. 375–382.

13. Nemati M.H., Astaneh B. Amiodarone Versus Propafenone to Treat Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Double Blind Controlled Trial // *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016. Vol. 49(3). P. 177–184.

14. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft / S.H. Lee, D.R. Kang, J.S. Uhm et al. // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 167(4). P. 593–600.



15. Nutritional and lipidomics biomarkers of docosahexaenoic acid-based multivitamin therapy in pediatric NASH / P. Torquato, D. Giusepponi, A. Alisi et al. // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9(1). P. 2045.

16. Off-Pump Coronary Artery Bypass Reduces Early Stroke in Octo-genarians: A Meta-Analysis of 18,000 Patients / S.E. Altarabsheh, S.V. Deo, A.M. Rababa'h et al. // *Ann Thorac Surg.* 2015. Vol. 99(5). P. 1568–1575.

17. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce the Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients with History of Prior Myocardial Infarction Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting / M. Wilbring, K. Ploetze, S. Bormann et al. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol. 62(7). P. 569–574.

18. On-pump with beating heart or cardioplegic arrest for emergency conversion to cardiopulmonary bypass during off-pump coronary artery bypass / L. Yu, T. Gu, E. Shi et al. // *Ann. Saudi. Med.* 2014. Vol. 34(4). P. 314–319.

19. Outcomes of On-Pump versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the High Risk (AusSCORE >5) / V. Dhurandhar, A. Saxena, R. Parikh et al. // *Heart Lung Circ.* 2015. Vol. 24(12). P. 1225–1232.

20. Postoperative Hyperglycemia and Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery / W. Tatsuishi, H. Adachi, M. Murata et al. // *Circ. J.* 2015. Vol. 79(1). P. 112–118.

21. Predictive value of total atrial conduction time measured with tissue Doppler imaging for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / M.F. Özlü, K. Erdem, G. Kırış et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2013. Vol. 37(1). P. 27–33.

22. Preoperative poor coronary collateral circulation can predict the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / H. Gungor, U. Eryilmaz, C. Akgullu et al. // *Coron. Artery Dis.* 2013. Vol. 24 (7). P. 572–576.

23. Red blood cell oleic acid levels reflect olive oil intake while omega-3 levels reflect fish intake and the use of omega-3 acid ethyl esters: The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial / W.S. Harris, S. Masson, S. Barlera et al. // *Nutr. Res.* 2016. Vol. 36. P. 989–994.



24. Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription / F. Schroeder, A.D. Petrescu, H. Huang et al. // *Lipids*. 2008. Vol. 43. P. 1–17.

25. Rostagno C. Atrial fibrillation in patients undergoing surgical revascularization: an update on pharmacologic prophylaxis // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 10(4). P. 325–338.

26. Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis / R. Kaw, A.V. Hernandez, I. Masood et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141(5). P. 1305–1312.

27. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / A. Alonso, B.P. Krijthe, T. Aspelund et al. // *J Am Heart Assoc.* 2013. Vol. 2(2). Article e000102.

28. Topal A.E., Eren M.N. Predictors of atrial fibrillation occurrence after coronary artery bypass graft surgery // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 59(4). P. 254–260.

29. Usefulness of right ventricular dysfunction to predict new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting / A. Shimony, J. Afilalo, A. W. Flynn et al. // *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 113(6). P. 913–918.

30. Yadava M., Hughey A.B., Crawford T.C. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms and Clinical Correlates // *Heart Fail. Clin.* 2016. Vol. 12(2). P. 299–308.

31. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методах коронарного шунтирования / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Н.Н. Самсонова и др. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015. Т. 8. № 1. С. 4–11.

32. Дьячков В.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018. № 2(17). С. 38–47.

33. Исмаилов А.А., Гришаев С.Л., Никифоров В.С. Влияние полиненасыщенных жирных кислот на метаболизм миокарда, сократительную функцию сердца и аритмогенный потенциал у больных



ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий // Сердце. 2013. Т. 12. № 6(74). С. 385–390.

34. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Комков Д.С. Возможности Омакора в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции // Сердце. 2016. Т. 15. № 1. С. 34–39.

35. Отдаленные эффекты влияния омега-3 ПНЖК на течение ИБС у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многосудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий / М.Н. Синькова, Т.В. Пепеляева, Л.К. Исаков и др. // Сердце. 2015. Т. 14. № 1(81). С. 3–7.

36. Отчет о работе совета экспертов «Роль Омакора в современной кардиологии» / Г.П. Арутюнов, Н. Рупр, Ю.А. Карпов и др. // Сердце. 2013. Т. 12. № 4(72). С. 259–264.

37. Профилактическое применение аллапинина у больных ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде коронарного шунтирования / В.В. Плечев, Ш.З. Загидуллин, В.М. Юнусов и др. // Кардиология. 2013. Т. 53. № 8. С. 34–39.

38. Свешникова Н.Д., Палеев Ф.Н. Факторы, влияющие на длительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции коронарного шунтирования // Кардиология. 2016. № 6. С. 58–62.

39. Суркова Е.А., Дупляков Д.В. Практическая ценность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике внезапной сердечной смерти // Кардиология. 2013. Т. 53. № 6. С. 91–96.

40. Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении коронарного шунтирования / О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, Д.В. Кузнецов и др. // Кардиология. 2016. Т. 56. № 9. С. 50–54.

41. Функциональное состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. Роль механизмов апоптоза / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Л.С. Шахнаразян и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 8. № 5. С. 14–25.

Глава 3. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Глава 3. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Для разработки алгоритма прогнозирования и профилактики ПОФП среди пациентов с ИБС, подвергавшихся КШ, за основу взята II группа больных, не принимавших омега-3 ПНЖК. Учитывались наиболее доступные для стационара показатели, по которым выявлены статистически значимые различия между IА и IБ группами: клинические, гемодинамические и дооперационные лабораторные параметры.

В качестве независимых факторов развития ПОФП при проведении КШ по данным регрессионного анализа определены возраст, давность ИБС, диаметр ЛП, ИЛ-6, ВГ, СОД плазмы. При проведении оценки показателей качества созданной модели были получены высокая адекватность модели изучаемому признаку и ее высокая предсказательная ценность. Показатели качества модели представлены в таблице 12.

Таблица 12

Показатели качества созданной модели

Критерий оценки	Значение
Null model – 2 Log вероятность	136,000
Full model – 2 Log вероятность	82,126
Критерий χ^2 (Хи-квадрат)	53,873
AUC	0,885 (95 %-й ДИ 0,812–0,937)
Стандартная ошибка	0,0405
Степени свободы	6
p	< 0,0001



Показатель «Null model – 2 Log вероятность» показывает вероятность наступления события (в данном случае ПОФП) в случаях, если независимые переменные не имеют влияния на исход, а показатель «Full model – 2 Log вероятность» – вероятность наступления события в случае, если все независимые переменные включены в модель прогнозирования. Для полученной модели эти показатели получились высокими, что свидетельствует о ее высокой предсказательной ценности. Вышеуказанное положение подтверждает высокое значение критерия Хи-квадрат и статистически значимый уровень p модели.

В дальнейшем нами проводился анализ матрицы классификации разработанной модели. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13

***Матрица классификации модели стратификации возникновения
ПОФП***

Группы пациентов	Предсказанные группы		Процент правильных классификаций
	Группа IА	Группа IБ	
Группа IА	103	8	92,77 %
Группа IБ	16	31	65,62 %
Итоговый процент правильных классификаций			85,22%

Таким образом, ко IА группе пациентов (без пароксизмов ФП) правильно было отнесено 92,77 % пациентов, ко IБ группе пациентов (с пароксизмами ФП) – 65,62 %. Итоговый процент правильных классификаций составил 85,22 %, что свидетельствует о хорошем качестве созданной модели и позволяет успешно ее использовать у подавляющего большинства пациентов.

При проведении логистического регрессионного анализа были получены регрессионные коэффициенты, построено уравнение регрессии.



$$FA = -6,2144 + 2,2157 \times A + 2,0383 \times B + 1,8830 \times C + 1,6185 \times D + 1,6454 \times E + 1,7323 \times F,$$

где FA – стандартное уравнение регрессии;

-6,2144 – константа;

A – возраст, лет;

B – давность ИБС, мес.;

C – диаметр ЛП в мм;

D – концентрация ИЛ-6 в пкг/мл;

E – концентрация СОД плазмы в Ед/г;

F – концентрация ВГ в мкмоль/г гемоглобина.

Для определения риска возникновения аритмии значение, которое получается при решении данного уравнения, подставляется в формулу бинарной логистической регрессии:

$$fa = \frac{1}{1+e^{-FA}},$$

где fa – вероятность возникновения ПОФП;

e – основание натуральных логарифмов, составляет 2,71.

Если $fa < 0,5$ – развитие ФП у пациента после КШ не прогнозируют; если индекс $fa \geq 0,5$ – у пациента прогнозируют развитие ПОФП.

Далее мы разработали балльную шкалу для определения риска развития ПОФП. Для расчетов использовали качественные признаки, поэтому количественные показатели кодировали по уровню медианы. Прогностически значимым признаком считали возраст старше 62 лет, давность ИБС более 20 мес., диаметр ЛП более 41 мм, уровень ВГ, равный или меньше 0,338 мкмоль/г гемоглобина, ИЛ-6 более 10,56 пг/мл, СОД плазмы более 1075,18 Ед/г (табл. 14).



Таблица 14

Независимые прогностические факторы развития ПОФП у больных, подвергавшихся КШ, не принимавших омега-3 ПНЖК

Прогностический признак	ОШ	95 %-й ДИ	Балл для шкалы
Возраст > 62 лет	4,61	от 1,38 до 15,31	1
Давность ИБС > 20 мес.	3,75	от 1,13 до 12,40	1
ЛП > 41 мм	7,55	от 2,23 до 25,59	2
ИЛ-6 > 10,56 пг/мл	5,32	от 1,39 до 20,33	1
ВГ ≤ 0,338 мкмоль/г гемоглобина	5,89	от 1,52 до 22,88	2
СОД плазмы > 1075,18 Ед/г	4,88	от 1,19 до 20,06	1

В результате регрессионного анализа для каждого независимого прогностического признака получены значения ОШ с 95 %-м ДИ. Каждому независимому прогностическому признаку на основании полученных значений ОШ присвоен вес, равный величине его ОШ, деленной на 4, и для подсчета риска развития ПОФП разработана балльная система. Для практического использования шкалы определены пограничные значения суммы баллов, разделяющие пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ПОФП с помощью ROC-анализа (рис. 10).

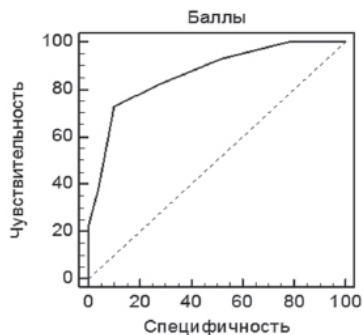


Рисунок 10. ROC-кривая шкалы прогноза ПОФП у пациентов, подвергшихся КШ, не принимавших омега-3 ПНЖК



По данным ROC-анализа, площадь под кривой AUC шкалы прогноза ПОФП составила 0,867 (95 %-й ДИ 0,8–0,918, $p < 0,0001$). Критерий χ^2 (Хи-квадрат) полученной модели составил 53,873 при $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 85,22 %.

В таблице 15 представлены чувствительность и специфичность оценки прогноза по шкале риска развития ПОФП у пациентов, подвергавшихся КШ. Признак с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры, т. е. ПОФП). Специфичный диагностический тест выявляет больных с высоким риском развития ПОФП при специфичности более 50 %. Если специфичность приближается к 100 %, то риск развития ПОФП считается очень высоким. Таким образом, при использовании приведенных выше независимых прогностических факторов получены 3 группы риска развития данной аритмии: I – группа низкого риска развития ПОФП: 0–2 балла; II – группа среднего риска развития ПОФП: 3–4 балла; III – группа высокого риска развития ПОФП: 5–8 баллов.

Таблица 15

Чувствительность и специфичность шкалы прогноза ПОФП у пациентов, подвергавшихся КШ, не принимавших омега-3 ПНЖК

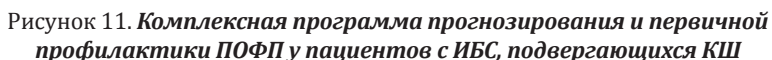
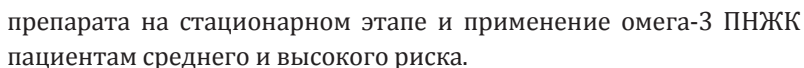
Сумма баллов	Чувствительность, %	95 %-й ДИ	Специфичность, %	95 %-й ДИ	+LR	-LR
≥ 0	100,00	92,0–100,0	0,00	0,0–3,6	1,00	-
> 1	100,00	92,0–100,0	22,00	14,3–31,4	1,28	0,00
> 2	93,18	81,3–98,6	48,00	37,9–58,2	1,79	0,14
> 3	81,82	67,3–91,8	73,00	63,2–81,4	3,03	0,25
> 4	72,73	57,2–85,0	90,00	82,4–95,1	7,27	0,30
> 5	38,64	24,4–54,5	96,00	90,1–98,9	9,66	0,64
> 6	22,73	11,5–37,8	100,00	96,4–100,0	-	0,77
> 8	0,00	0,0–8,0	100,00	96,4–100,0	-	1,00



Рассчитано количество пациентов с ПОФП из 158 больных ИБС, включенных в модель, при каждой сумме баллов: I группа (низкого риска развития ПОФП) включала 3 пациентов (1,9 %); II группа (среднего риска) – 9 больных (5,7 %); III группа (высокого риска) – 35 пациентов (22,2 %).

Разработанный алгоритм прогнозирования риска возникновения ПОФП на предоперационном этапе позволит определить необходимость назначения омега-3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии пациентов с ИБС, подвергающихся КШ. Комплексная программа прогнозирования и первичной профилактики ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся КШ, с обозначением тактики ведения представлена на рисунке 11.

Как видно на рисунке, у пациента с ИБС, поступившего на плановую операцию КШ, следует уточнить применение аторвастатина (статинов) на амбулаторном этапе – соответственно, следующий шаг будет выбираться в зависимости от предшествующей статинотерапии. Необходимо оценить наличие факторов риска развития ПОФП: возраст, давность ИБС, концентрацию ВГ, СОД плазмы, ИЛ-6, диаметр ЛП. Каждому показателю в зависимости от уровня присваивается определенный балл: возраст старше 62 лет (1 балл), давность ИБС более 20 мес. (1 балл), диаметр ЛП более 41 мм (2 балла), уровень ВГ, равный или менее 0,338 мкмоль/г гемоглобина (2 балла), ИЛ-6 более 10,56 пг/мл (1 балл), СОД плазмы более 1075,18 Ед/г (1 балл). В дальнейшем при суммировании баллов необходимо определить суммарный риск: I – группа низкого риска развития ПОФП: 0–2 балла; II – группа среднего риска развития ПОФП: 3–4 балла; III – группа высокого риска развития ПОФП: 5–8 баллов. При применении аторвастатина (статины) на амбулаторном этапе следует продолжить прием препарата на стационарном этапе, пациентам среднего и высокого риска следует назначить омега-3 ПНЖК. В случае отсутствия предшествующей терапии аторвастатином (статинами) на амбулаторном этапе требуется назначение



**Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ
КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

**Современные шкалы оценки риска развития
инсульта у пациентов с фибрилляцией
предсердий**

– 90 –

**Гемодинамические предикторы
кардиоэмболического инсульта у пациентов
с фибрилляцией предсердий**

– 98 –

**Гемостазиологические предикторы
кардиоэмболического инсульта
у пациентов с фибрилляцией предсердий**

– 106 –

Библиография к главе 4

– 123 –

Глава 4. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Современные шкалы оценки риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Цереброваскулярные заболевания по-прежнему занимают ведущие места среди причин инвалидизации и смертности населения России. В настоящее время смертность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в нашей стране снизилась и составляет 123,2 случая на 100 000 населения (Скворцова В.И. с соавт., 2018). Многие пациенты, перенесшие инсульт, становятся инвалидами, при этом приступить к прежней работе могут не более 15 % людей (Самсонова Н.А. с соавт., 2016). Как известно, к ишемическому инсульту относят атеротромботический (16 %), кардиоэмболический (29 %), лакунарный (16 %), инсульт вследствие редких причин (3 %), криптогенный инсульт (36 %) (Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2021). Развитие кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП связано с тромбоемболией в церебральные артерии, источником которых в подавляющем большинстве случаев является тромбоз УЛП (Khoo CW et al., 2009). Инсульт у пациентов с ФП развивается в 3–5 раз чаще, чем при синусовом ритме (Kamel H. et al., 2017; Hindricks G. et al., 2021), нередко сопровождаясь обширным инфарктом мозга с выражен-



ным клиническим дефицитом с афазией и расстройствами полей зрения (Kamel H. et al., 2017; Maida C.D. et al., 2020), часто поражается бассейн средней мозговой артерии, редко встречаются лакунарные инсульты. Такие пациенты часто умирают в первые 6 месяцев наблюдения, у них возникают тяжелые функциональные нарушения, нередко развиваются парезы и параличи и, следовательно, значительно затрудняется или становится полностью невозможным самообслуживание (Акпанова Д.М. с соавт., 2018).

Учитывая огромную медико-социальную значимость кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, актуальной проблемой современной кардиологии и неврологии является улучшение стратификации риска развития этого грозного осложнения.

В настоящее время наиболее популярной шкалой оценки риска инсульта у пациентов с ФП является шкала CHA₂DS₂-VASc (Hindricks G. et al., 2021), оценивающая такие факторы риска, как возраст, пол, перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) или тромбоэмболия, застойная хроническая сердечная недостаточность, АГ, СД, сосудистые заболевания (табл. 16). В соответствии с данной шкалой 2 балла присваивается возрасту 75 лет и старше, а также перенесенному инсульту/транзиторной ишемической атаке или тромбоэмболии, остальным показателям присваивается 1 балл (Hindricks G. et al., 2021).

Таблица 16

Характеристика шкалы CHA₂DS₂-VASc

Показатель	Баллы	Комментарий
Застойная СН	1	Клинически выраженная СН или объективные подтверждения умеренной или тяжелой дисфункции ЛЖ или гипертрофическая кардиомиопатия
АГ	1	Также к этой категории относятся пациенты, получающие антигипертензивную терапию
Возраст ≥ 75 лет	2	-



Окончание табл. 16

Показатель	Баллы	Комментарий
СД	1	Пациенты, получающие пероральные гипогликемизирующие препараты и/или инсулин, или пациенты, имеющие уровень глюкозы натощак более 7 ммоль/л
Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия	2	-
Сосудистые заболевания	1	Ангиографически подтвержденная ИБС, ПИМ, заболевания периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте
Возраст 65–74 года	1	-
Женский пол	1	В большей степени модификатор риска инсульта, нежели чем фактор риска

Таким образом, по данной шкале пациенты могут получить от 0 до 9 баллов. Риск инсульта варьируется от 1,3 % в год для 1 балла вплоть до 15,2 % в год для 9 баллов (Lip GY et al., 2010). Пациенты, набирающие 0 баллов по данной шкале, имеют истинно низкий риск инсульта.

Данная шкала превосходит свою предшественницу – шкалу CHADS₂ (табл. 17) – в первую очередь в выявлении пациентов низкого риска инсульта (Chen J.Y. et al., 2013; Olesen J.B. et al., 2011; Olesen J.B. et al., 2012; Van Staa T.P. et al., 2011), это послужило причиной того, что с 2012 г. она прочно вошла в клинические рекомендации европейского общества кардиологов в качестве инструмента для определения риска развития инсульта и определения показаний к назначению антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (Hindricks G. et al., 2021).



Таблица 17

Характеристика шкалы CHADS₂

Показатель	Баллы	Комментарии
Застойная СН	1	Или систолическая дисфункция ЛЖ
АГ	1	Стойкие цифры АД выше 140 и 90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов
Возраст ≥ 75 лет	1	-
СД	1	-
Перенесенный инсульт или ТИА	2	-

В нашей работе при исследовании 91 пациента с ИБС и постоянной формой ФП было выявлено, что наличие тромбоза УЛП ассоциировалось с более высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc (Рубаненко А.О. с соавт., 2017).

В то же время следует отметить, что шкала CHA₂DS₂-VASc не является идеальной, в частности, она обладает более низкой предсказательной ценностью для пациентов некоторых рас, при снижении функции почек и т. д. (Alkhouli M. et al., 2019). Также шкалу CHA₂DS₂-VASc вполне успешно можно использовать для определения риска инсульта у пациентов и без ФП, что было подтверждено в различных исследованиях (Alkhouli M. et al., 2019; Mitchell L.B. et al., 2014; Hu W.S. et al., 2018; Wu J.T. et al., 2017). Этот факт можно объяснить ассоциацией многих факторов риска, оцениваемых по данной шкале, например, СД, возраста, АГ, сосудистых заболеваний с развитием инсультов различной этиологии, в том числе и никак не связанных с ФП (Alkhouli M. et al., 2019). С учетом вышеуказанных данных многими учеными предпринимались попытки создания новых шкал оценки риска инсульта у пациентов с ФП или модификации шкал CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc путем добавления/удаления показателей. Так появились шкалы R₂CHADS₂ (к шкале CHADS₂ добавлено 2 балла для пациентов с клиренсом



креатинина < 60 мл/мин) (табл. 18), CHA₂DS₂-VASc-R (добавлен 1 балл для афроамериканцев), CHA₂DS₂-VA (исключен женский пол), mCHA₂DS₂-VASc (1 балл для возраста 50–74 лет вместо 65–74 лет), CHA₂DS₂-VAK (добавлена ХБП с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² вместо женского пола) (Piccini J.P. et al., 2013; Kabra R. et al., 2016; Tomita H. et al., 2015; Chao T.F. et al., 2016; Cha M.J. et al., 2018).

Таблица 18

Характеристика шкалы R₂CHADS₂

Показатель	Баллы	Комментарии
Почечная дисфункция	2	-
Застойная СН	1	Или систолическая дисфункция ЛЖ
АГ	1	Стойкие цифры АД выше 140 и 90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов
Возраст > 75 лет	1	-
СД	1	-
Перенесенный инсульт или ТИА	2	-

Данные исследований представлены в таблице 19.

Таблица 19

Перечень исследований, посвященных модификациям шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc

Исследование	n (человек)	Вариант модификации	Изменение С-статистики по сравнению с оригинальной CHA ₂ DS ₂ -VASc	Индекс реклассификации
Picini P. et al. (2013)	14 264	К шкале CHADS ₂ добавлено 2 балла для пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин (R ₂ CHADS ₂)	+0,009	+6,2 %
Kabra R. et al. (2016)	460 417	+1 балл для афроамериканцев (CHA ₂ DS ₂ -VASc -R)	+0,01	+7,6 %



Окончание табл. 19

Исследование	n (человек)	Вариант модификации	Изменение С-статистики по сравнению с оригинальной CHA ₂ DS ₂ -VASc	Индекс реклассификации
Tomita H. et al. (2015)	997	Исключается женский пол (CHA ₂ DS ₂ -VA)	+0,029	+11 %
Chao T.F. et al. (2016)	224 866	1 балл для возраста 50–74 лет вместо 65–74 лет (mCHA ₂ DS ₂ -VASc)	+0,019	+3,39 %
Cha M.J. et al. (2018)	12 876	Введена ХБП с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² вместо женского пола (CHA ₂ DS ₂ -VAK)	+0,011	НД

Многие из этих шкал продемонстрировали улучшение предсказательной ценности, выражавшееся в увеличении С-статистики, а также индекса реклассификации по сравнению с оригинальной шкалой CHA₂DS₂-VASc. При этом шкала CHA₂DS₂-VA, по данным современных рекомендаций европейского общества кардиологов, может быть использована в качестве первоначального инструмента определения тактики антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, однако с учетом недостаточной оценки риска инсульта у женщин (данная шкала не оценивает женский пол в качестве риска инсульта).

Кроме вышеуказанных модификаций шкал CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc создавались совершенно новые шкалы, такие как ATRIA (возраст, пол, СД, ХСН, АГ, протеинурия, снижение СКФ) (табл. 20), ABC (перенесенный инсульт, ТИА, возраст, тропонин I, NT-proBNP), GARFIELD-AF (возраст, ДАД, кровотечение в анамнезе, ХБП, курение, СН, ИБС или заболевания периферических артерий, деменция, перенесенный инсульт, СД) и многие другие (Singer D.E. et al., 2013; Hijazi Z. et al., 2017; Fox K.A.A. et al., 2017). Для шкалы ABC опубликована номограмма, по



которой нужно посчитать «стоимость» каждого вышеуказанного предиктора в баллах от 0 до 10, затем суммировать полученные баллы и в соответствии с суммой определить 1- и 3-летний риск инсульта/системных эмболий. Для удобства использования шкал ABC и GARFIELD-AF разработаны соответствующие онлайн-калькуляторы. Две вышеуказанные шкалы имеют версии для оценки риска кровотечений, а шкала GARFIELD-AF может также оценивать ожидаемый риск смерти пациентов, получающих и не получающих пероральные антикоагулянты.

Таблица 20

Характеристика шкалы ATRIA

Показатель		Баллы без перенесенного инсульта	Баллы с перенесенным инсультом
Возраст, лет	≥ 85	6	9
	75–84	5	7
	65–74	3	7
	< 65	0	8
Женский пол		1	1
СД		1	1
ХСН		1	1
АГ		1	1
Протеинурия		1	1
СКФ < 45 или терминальная ХБП		1	1

Эти шкалы показали лучшую предсказательную ценность в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП по сравнению со шкалой CHA₂DS₂-VASc, в то же время они пока не нашли широкого применения в клинической практике. Также следует отметить, что шкала ABC является одной из первых шкал, созданных на большом количестве пациентов и оценивающих биомаркеры в качестве факторов риска инсульта у пациентов с ФП. Действительно, создание подобных шкал является актуальным и многообещающим направлением. В настоящее время в рекомендации европей-



ского общества кардиологов в качестве факторов риска инсульта у пациентов с ФП включены такие биомаркеры, как тропонины, цистатин С, наличие протеинурии, СКФ, С-реактивный белок, ИЛ-6, GDF-15 (Hindricks G. et al., 2021). Вышеуказанные показатели неплохо изучены у пациентов с ФП, что явилось основанием для включения их в рекомендации. Вне всякого сомнения, при дальнейшем изучении роли других биомаркеров в развитии инсульта у пациентов с ФП они также будут включаться в рекомендации, и на их основе будут создаваться новые шкалы прогнозирования риска этого грозного осложнения.

Нами была предпринята попытка создания модели прогнозирования риска развития инсульта у пациентов с постоянной формой ФП с помощью множественной регрессии. В соответствии с разработанной моделью, показателями, ассоциированными с развитием инсульта у пациентов с ФП, являлись концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, время начала АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, а также гемодинамические показатели, такие как тромбоз УЛП, максимальная скорость изгнания крови из УЛП (ПСК) и ФВ ЛЖ (Рубаненко А.О. с соавт., 2012). Многочисленные проверки данной модели показали ее высокую адекватность изучаемому процессу, а также сравнительно небольшой процент неправильных классификаций (18 %). В то же время разработанная модель имеет ряд ограничений, наиболее весомым из которых является небольшое количество пациентов, включенных в исследование.

Таким образом, как уже было отмечено выше, главную роль в развитии кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП играет именно тромбоз УЛП. Ведущими факторами развития тромбоза УЛП у пациентов с ФП, как известно, выступают стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция, что соответствует основным постулатам теории Вирхова (Watson T. et al., 2009). Следовательно, большое внимание в развитии инсульта у пациентов с ФП



должно быть уделено показателям внутрисердечной гемодинамики, оцениваемым преимущественно по трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, а также показателям гемостаза. Подробно данные показатели будут рассмотрены в последующих главах.

Гемодинамические предикторы кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Для выявления тромбоза УЛП у пациентов с ФП рекомендуется проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭХОКГ), особенно при проведении кардиоверсии или абляции в качестве альтернативы перипроцедурной антикоагулянтной терапии (Hindricks G. et al., 2021). Данный метод обладает 92 %-й чувствительностью и 98 %-й специфичностью и считается «золотым стандартом» в выявлении тромбоза УЛП (Manning W.J. et al., 1995; Baran J. et al. 2017).

Кроме выявления самого тромба проведение ЧПЭХОКГ позволяет оценить его размеры и локализацию (рис. 12, 13), определить флотирующие фрагменты, а также выявить важные гемодинамические факторы риска развития инсульта у пациентов с ФП, такие как ПСК, степень выраженности феномена спонтанного эхоконтрастирования (СЭК), а также наличие атеросклеротической бляшки в аорте (Hindricks G. et al., 2021; Zabalgoitia M. et al., 1998; Stöhlberger C. et al., 1998; Zhao Y. et al., 2016; Yoo J. et al., 2016).

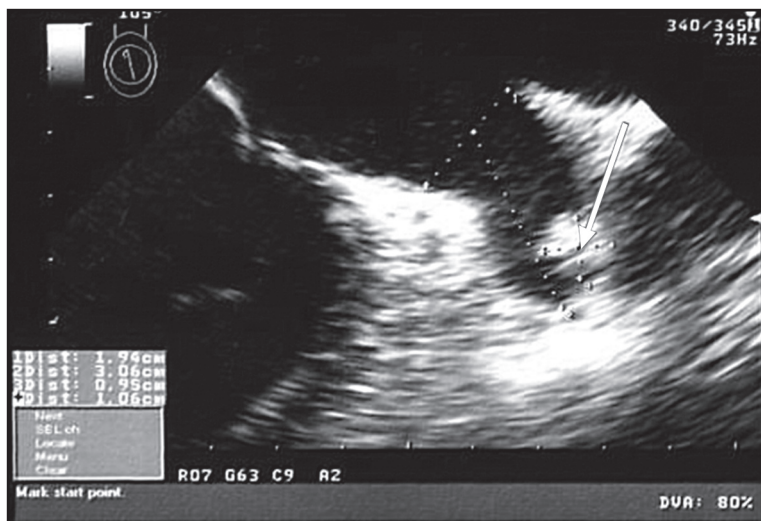


Рисунок 12. *Тромбоз УЛП по данным ЧПЭХОКТ*

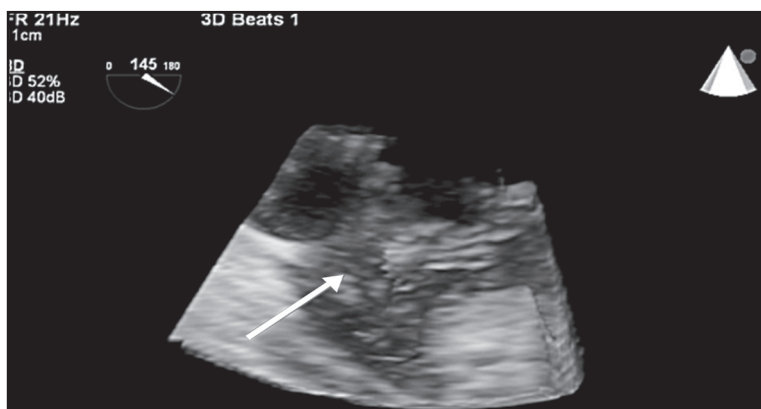


Рисунок 13. *Тромбоз ушка правого предсердия по данным трехмерной ЧПЭХОКТ*



Не следует забывать и про анатомические особенности УЛП, которые также могут вносить свой вклад в развитие инсульта у данных пациентов, это в первую очередь форма, отличная от «куриного крыла», оцениваемая по данным компьютерной томографии (Delgado V. et al., 2017). В исследовании Di Biase L. et al. (2012) при изучении данных КТ и МРТ 932 пациентов с ФП, планируемых к проведению катетерной абляции, было выявлено, что при форме УЛП по типу «куриного крыла» частота встречаемости перенесенного инсульта была 4 %, в то время как при формах «ветроуказатель», «кактус» и «цветная капуста» эта частота была 10, 12 и 18 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что пациенты с формой УЛП по типу «куриного крыла» на 79 % менее вероятно имеют инсульт/ТИА в анамнезе по сравнению с другими формами (Di Biase L. et al., 2012). Следует отметить, что визуализировать форму УЛП можно и с помощью ЧПЭХОКГ, однако при 2-мерной визуализации наблюдаются довольно большие расхождения в заключениях между различными исследователями ($p < 0,13$) (Anselmino M. et al., 2021). Использование 3-мерных диагностических алгоритмов позволило уменьшить вышеуказанные расхождения, особенно у специально обученных врачей функциональной диагностики ($p = 0,82$), последние результаты были сопоставимы с результатами МРТ ($p = 0,77$) (Anselmino M. et al., 2021).

В предшествующих исследованиях было показано, что у пациентов с ФП и с тромбозом УЛП отмечался повышенный риск инсульта, системных тромбоэмболических осложнений и смерти – от 10 до 33 % при наблюдении в течение 1–3 лет (Zabalgaitia M. et al., 1998; Stöhlberger C. et al., 1998). Частота выявления тромбоза УЛП у больных с ФП составляла 10,2 % в исследовании ARISTOTLE (Vinereanu D. et al., 2017), от 3 до 15 % – в исследовании Zabalgaitia M. et al. (1998), 2,5 % – в исследовании Stöhlberger C. et al. (1998), 8,3 % – по данным Zhao Y. et al. (2016). Интересные данные получены в исследовании Nguyen H.T. et al. (2021): авторы обнаружили тромбоз УЛП у 6,7 % пациентов с острым ИИ и синусовым



ритмом, однако при проведении у этих пациентов суточного мониторингирования ЭКГ почти у всех была обнаружена пароксизмальная форма ФП. В нашем исследовании частота выявления тромбоза УЛП по данным ЧПЭХОКГ составила 31 % у пациентов с постоянной формой ФП, не получавших антикоагулянты (Рубаненко А.О. с соавт., 2014). В то же время у пациентов, имеющих высокий риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, тромбоз УЛП был выявлен в 42,6 % случаев (Рубаненко А.О. с соавт., 2012).

По данным, приведенным Затейщиковым Д.А. с соавт. (2011), средняя частота выявления тромбоза УЛП у больных с ФП составляет от 8 до 24 %.

Безусловно, частота выявления тромбоза УЛП зависит от приема пероральных антикоагулянтных препаратов (ПОАК), поэтому у пациентов, не принимающих эти препараты, можно ожидать более частое развитие тромбоза. В то же время прием антикоагулянтных препаратов не может полностью исключить формирование тромбов в УЛП, что было подтверждено вышеуказанными исследованиями и несколькими клиническими случаями (Gu ZC. et al., 2018; Wu T. et al., 2020). Также риск развития тромбоза УЛП зависит от длительности ФП, значительно увеличиваясь при длительности более 48 часов, в связи с чем у этих пациентов перед проведением кардиоверсии рекомендуется назначение антикоагулянтной терапии как минимум на 3 недели (Hindricks G. et al., 2021).

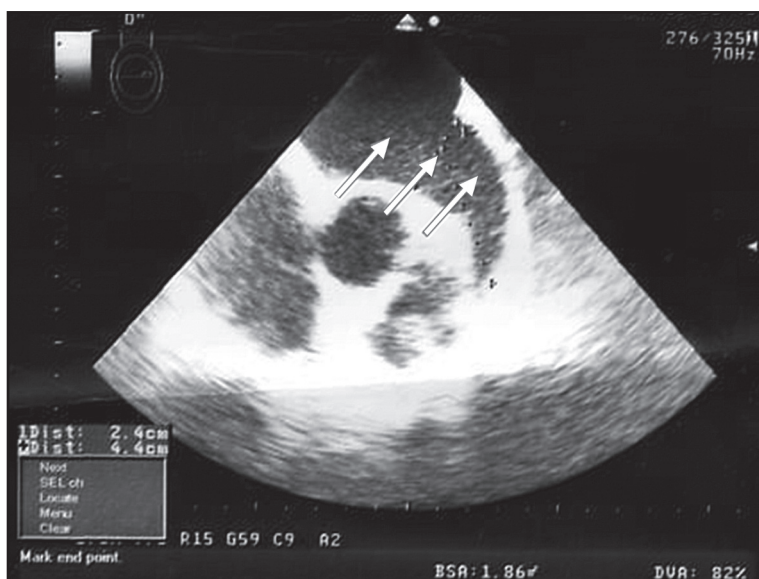
Другим важным фактором, способствующим образованию тромба в УЛП у больных с ФП, является нарушение кровотока в его полости, чему способствуют анатомические особенности, такие как узкая форма, присутствие гребенчатых мышц и мышечных трабекул. Важную роль играет стаз крови в ЛП и УЛП, обусловленный отсутствием полноценной систолы предсердий и хаотическим подергиванием отдельных мышечных волокон последних при ФП, а также дилатацией ЛП и позднее ЛЖ. Вышеуказанные проявления сопровождаются снижением величины ПСК, являющейся



важным показателем функции УЛП (Erdei T. et al., 2011), и, следовательно, появлением феномена СЭК.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, уменьшение ПСК менее 20 см/с является предиктором инсульта у пациентов с ФП (Hindricks G. et al., 2021). Эти сведения подтверждаются предыдущими исследованиями в этом направлении (Zabalgaitia M. et al., 1998).

Феномен СЭК, как было указано выше, появляется за счет снижения скоростных показателей ЛП и его ушка, расширения камер сердца и увеличения вязкости крови. СЭК представляет собой медленный, вихреобразный поток эритроцитарных агрегатов в полости ЛП и УЛП (Di Biase L. et al., 2012) (рис. 14).



**Рисунок 14. Феномен СЭК в полости ЛП и в УЛП
по данным ЧПЭХОКГ**

Образование вышеуказанных агрегатов сопровождается взаимодействием их с белками плазмы, в первую очередь с фи-



бриногеном. В экспериментальном исследовании было показано, что тромбы, богатые эритроцитами, оказываются резистентными к фибринолизу (Wohner N. et al., 2011). К похожим выводам пришли и авторы клинических исследований, показавшие, что у пациентов с ФП и наличием СЭК эндогенный фибринолиз может быть менее эффективным, приводя к увеличению риска и степени тяжести инсульта (Zabalgoitia M. et al., 2009; Yoo J. et al., 2016). Феномен СЭК также может быть связан с так называемыми микрокавитациями, появляющимися преимущественно у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Появление этого феномена в правом предсердии или его ушке встречается гораздо реже, чем в ЛП и УЛП, и наблюдается у пациентов с дилатацией правого предсердия, а также при нарушении систолической функции правого желудочка (Bashir M. et al., 2001).

Частота встречаемости СЭК у пациентов с ФП неодинакова в различных исследованиях. По данным Zabalgoitia M. et al. (1998), при анализе исследования SPAF III частота встречаемости выраженного СЭК у пациентов с ФП составляла от 4 % в группе низкого риска до 20 % в группе высокого риска развития тромбозомножественных осложнений. В исследовании Stöhlberger C. et al. (1998) у пациентов с ФП без перенесенного инсульта СЭК встречалось у 12 % пациентов. В исследовании Nan D. et al. (2020), исследовавшего 1102 пациента с ФП с помощью ЧПЭХОКГ, распространенность тромбоза УЛП/СЭК составила 4,36 %. В нашем исследовании у пациентов с ФП и перенесенным инсультом средняя степень выраженности СЭК была на 25,8 % больше по сравнению с пациентами без него в анамнезе (Щукин Ю.В. с соавт., 2012).

Для полуколичественной оценки степени выраженности СЭК, как правило, используются критерии Fatkin D. с соавт. (1995):

1. Незначительное СЭК (0–I степень) – минимальная экзогенность в УЛП, может быть преходящей и определяться непостоянно на протяжении сердечного цикла, для выявления требует дополнительного усиления сигнала.



2. Слабое СЭК (I степень) – более густой рисунок вихрящегося потока, распространяющийся на полость ЛП, различимый уже без дополнительного усиления сигнала.

3. Умеренное СЭК (II–III степень) – густой рисунок вихрящегося потока в УЛП, связанный с менее интенсивным аналогичным вихрящимся потоком в ЛП, может колебаться по интенсивности, но определяется постоянно в течение всего сердечного цикла.

4. Выраженное СЭК (III–IV степень) – интенсивная экзогенность и очень медленно кружащийся поток в УЛП, обычно с аналогичной плотностью в полости ЛП.

Также важным фактором риска развития инсульта у пациентов с ФП является наличие атеросклеротической бляшки в аорте, оцениваемой по данным ЧПЭХОКГ (Hindricks G. et al., 2021; Anselmino M. et al., 2021). По данным, полученным при анализе исследования SPAF III, наличие данного фактора ассоциировалось с увеличением тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в 2,1 раза (Zabalgaitia M. et al., 1998). Вышеуказанный фактор риска включен в шкалу CHA₂DS₂-VASc, следовательно, рекомендуется к оценке у всех пациентов с ФП (Hindricks G. et al., 2021).

Таким образом, тромбоз УЛП, снижение ПСК, феномен СЭК и атеросклеротическая бляшка в аорте являются наиболее важными факторами риска инсульта/тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, оцениваемыми по данным ЧПЭХОКГ. Это подтверждено в исследовании Sugioka K. et al. (2015), в котором тромбоз УЛП, феномен СЭК и атеросклеротическая бляшка в аорте при поправке на возраст и баллы по шкале CHADS₂ $\geq$ 2 ассоциировались с немыми инфарктами мозга, выявленными по данным МРТ у пациентов с ФП (Sugioka K. et al., 2015). В то же время данное исследование включало всего 103 пациента, из которых лишь 62 % получали антикоагулянтную терапию (Sugioka K. et al., 2015).



Другие показатели, оцениваемые по ЧПЭХОКГ, например, фракция выброса УЛП, у пациентов с ФП изучены меньше и имеют противоречивые данные.

Среди многочисленных показателей, которые могут оцениваться с помощью трансторакальной ЭхоКГ, наиболее важными факторами риска инсульта у пациентов с ФП являются систолическая дисфункция ЛЖ, включенная в шкалу CHA₂DS₂-VASc, и дилатация ЛП (Hindricks G. et al., 2021). В то же время следует отметить, что не во всех исследованиях роль систолической дисфункции ЛЖ в развитии инсульта у пациентов с ФП была подтверждена. Так, в исследовании Banerjee A. et al. (2012) у пациентов ФП с СН снижение ФВ ЛЖ не ассоциировалось с частотой развития инсульта, тромбозом и смертностью от всех причин. В нашем исследовании также не получилось продемонстрировать ассоциации между ФВ ЛЖ и перенесенным инсультом у пациентов с постоянной формой ФП (Щукин Ю.В. с соавт., 2012). С другой стороны, в крупном проспективном исследовании, включившем 1066 пациентов с ФП, было продемонстрировано, что систолическая дисфункция ЛЖ, оцениваемая с помощью 2-мерной эхокардиографии, была независимым предиктором инсульта у данной категории пациентов (Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. 1998). Дилатация ЛП, как известно, является важным фактором, ассоциирующимся как с развитием и прогрессированием самой ФП, так и с развитием инсульта при данном нарушении ритма (Hindricks G. et al., 2021; Inoue Y.Y. et al., 2015). Снижение резервуарной функции ЛП, оцениваемой по его деформации во многих современных исследованиях, также ассоциировалось с развитием инсульта независимо от объема ЛП и баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (Inoue Y.Y. et al., 2015) и с развитием криптогенного инсульта независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска (Leong D.P. et al., 2017).



В литературе имеются данные об ассоциации фиброза ЛП, оцениваемого по данным МРТ, с наличием тромбоза УЛП и феномена СЭК (Akoum N. et al., 2013), а также с инсультом у пациентов с ФП (Daccarett M. et al., 2011).

Таким образом, несмотря на широкое распространение ЧПЭХОКГ и большое количество показателей, которые можно оценивать с помощью этого метода, лишь немногие из них нашли свое подтверждение в качестве значимых факторов риска инсульта у пациентов с ФП. В настоящее время проведение ЧПЭХОКГ с целью исключения внутрисердечных тромбов рекомендуется в качестве альтернативы 3-недельной антикоагулянтной терапии перед проведением кардиоверсии у пациентов с длительностью ФП не более 48 часов (IB) (Hindricks G. et al., 2021). Также ЧПЭХОКГ следует рассматривать у пациентов с ФП перед проведением РЧА для исключения внутрисердечных тромбов (IIaC) (Hindricks G. et al., 2021). Возможности трансторакальной ЭхоКГ в стратификации риска инсульта у пациентов с ФП в настоящее время ограничены. В последнее время также активно изучаются возможности других методов визуализации ЛП и УЛП, таких как КТ, МРТ и другие, в оценке риска инсульта у пациентов с ФП. Более подробные сведения об этих методах представлены в соответствующих руководствах.

Гемостазиологические предикторы кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Важным механизмом тромбообразования в УЛП у пациентов с ФП кроме клинических и гемодинамических показателей, безусловно, является гиперкоагуляция, а также снижение активности системы фибринолиза. К настоящему времени известно большое количество показателей гемостаза, имеющих значе-



ние в активации свертывания крови у этих пациентов, таких как β -тромбоглобулин, фактор Виллебранда, комплекс тромбин-антитромбин, антитромбин III, фрагменты протромбина 1+2, D-димер, фибриноген и многие другие (Danese E. et al., 2014; Wu N. et al., 2015). Однако, несмотря на разнообразие показателей гемостаза, только D-димер и фактор Виллебранда включены в современные клинические рекомендации в качестве факторов риска инсульта у пациентов с ФП (Hindricks G. et al., 2021). В данной главе будут представлены сведения о вышеуказанных показателях, а также об активируемом тромбином ингибиторе фибринолиза, роль которого в развитии инсульта у пациентов с ФП также представляется важной.

Фактор Виллебранда (ФВБ) был открыт в 70-х годах XX века и назван в честь финского врача-терапевта Эрика фон Виллебранда, впервые в 1926 году описавшего признаки наследственного заболевания крови, связанного, как было установлено позднее, с дефицитом или с дефектом данного фактора (Echahdi H. et al., 2017).

ФВБ представляет собой крупный многомерный плазменный гликопротеин, имеющий различные функции и играющий большую роль в свертывании крови (Echahdi H. et al., 2017; Chernetskaya D.M. et al., 2015). ФВБ относится к числу основных факторов адгезии тромбоцитов, в то же время он функционирует как защитный белок для VIII фактора свертывания крови, предотвращая его протеолитическую деградацию в плазме крови (Manon-Jensen T. et al., 2016). Синтез ФВБ происходит в мегакариоцитах и клетках эндотелия (Chen J. et al., 2017), за счет последнего данный показатель нередко рассматривается также в качестве маркера эндотелиальной дисфункции (Stepanova T.V. et al., 2019; Zeineddin A. et al., 2021; Barac A. et al., 2007). ФВБ, как правило, находится в плазме, экстрацеллюлярном матриксе сосудов и в α -гранулах тромбоцитов (Manon-Jensen T. et al., 2016), связывается с коллагенами (например, с коллагенами I, III, IV и VI типов) (Manon-Jensen T. et al.,



2016; Flood V.H. et al., 2015) и с тромбоцитарными рецепторами (GP Ib-IX-V и GP IIb-IIIa). Связывание с вышеуказанными тромбоцитарными рецепторами обеспечивает важную роль ФВБ не только в адгезии, но и в агрегации тромбоцитов (Bryckaert M. et al., 2015), а также отчасти обуславливает эффективность ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в развитии антиагрегантного эффекта. Кроме того, необходимо помнить о том, что ФВБ депонируется в тельцах Вейбеля-Паладе клеток эндотелия и секретируется после их стимуляции. В этих же тельцах содержатся и сверхкрупные мультимеры данного гликопротеина (Koloskov A.V. et al., 2019). Опасность данных мультимеров заключается в том, что они способны спонтанно взаимодействовать с тромбоцитами с образованием множественных тромбов, и основным фактором, который препятствует данному процессу, является металлопротеиназа ADAMTS-13, способная расщеплять эти мультимеры (Bryckaert M. et al., 2015; Koloskov A.V. et al., 2019). Таким образом, при нарушении баланса вышеуказанных факторов, сопровождающемся повышением концентрации/активности ФВБ, будет отмечаться увеличение склонности к тромбообразованию (Echahdi H. et al., 2017; Bryckaert M. et al., 2015), в первую очередь в мелких сосудах и местах турбулентного движения крови (при стенозах).

Актуальными представляются изучение ФВБ в качестве маркера гиперкоагуляции и дисфункции эндотелия у пациентов с ФП и оценка роли данного показателя в развитии инсульта у этих пациентов, поскольку именно вышеуказанные состояния играют важную роль в образовании тромба в УЛП и, следовательно, в тромбоэмболии в церебральные артерии (Watson T. et al., 2009). Также следует отметить, что ФВБ в рекомендациях европейского общества кардиологов (ESC) 2020 года указан в качестве одного из факторов риска развития инсульта у пациентов с ФП (Hindricks G. et al., 2021). В то же время данный показатель не включен в современные шкалы прогнозирования риска инсульта у пациентов с этим нару-



шением ритма, такие как CHA₂DS₂-VASc, ABC, ATRIA, Intermountain Risk Score и другие (Hindricks G. et al., 2021; Zhu W. et al., 2017; Singer D.E. et al., 2013; Graves K.G., 2018; Hijazi Z., 2016). Кроме того, рутинное определение ФВБ у пациентов с ФП в настоящее время неочевидно и требует дальнейшего изучения.

ФВБ активно изучался у пациентов с ФП. Так, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), представляющем собой крупное проспективное исследование, направленное на выявление факторов риска атеросклероза и ССЗ, при изучении 1209 пациентов с ФП было выявлено, что увеличение концентрации ФВБ на одно стандартное отклонение влечет повышение риска развития ФП в 1,17 раза (95 %-й ДИ 1,11–1,23), а также смертности пациентов в 1,19 раза (95 %-й ДИ 1,07–1,37), однако не приводит к значимому повышению риска ИИ (Alonso A. et al., 2012). Сами авторы отмечают, что измерение концентрации ФВБ проводилось у пациентов на этапе включения в исследование, таким образом, от момента измерения этого показателя до появления ФП, а затем и возникновения инсульта чаще всего проходили годы наблюдения (Alonso A. et al., 2012). Также ограничением исследования является то, что наличие у пациента ФП диагностировалось только по выпискам из стационаров, в то время как данные амбулаторного звена не учитывались (Alonso A. et al., 2012).

В литературе имеются данные Roldan V. et al. (2011), изучивших 829 пациентов с постоянной формой ФП, получавших антикоагулянтную терапию. Авторы продемонстрировали, что концентрация ФВБ ≥ 221 IU/dl статистически значимо ассоциировалась с развитием сердечно-сосудистых событий (инсульт, острый коронарный синдром, острая СН) при проведении многофакторного анализа (отношение рисков 2,71 (95 %-й ДИ 1,78–4,13, $p < 0,001$)). Также данный показатель статистически значимо ассоциировался с развитием непосредственно инсульта у пациентов с ФП (отношение рисков 5,04 (95 %-й ДИ 2,4–10,59, $p < 0,001$)). Авторы под-



черкивают, что определение высоких концентраций ФВБ способно оптимизировать шкалу CHA₂DS₂-VASc оценки риска развития инсульта у пациентов с ФП. Данное исследование имело некоторые ограничения, например, в него включались только пациенты, принимавшие ПОАК, при включении пациентов время нахождения в терапевтическом диапазоне (международное нормализованное отношение (МНО) 2,0–3,0) составляло 100 %, однако данных об этом показателе во время наблюдения не было. Также не совсем понятно, является ли определение концентрации ФВБ в плазме крови у пациентов с ФП новым фактором риска инсульта или же показателем тяжести ранее выявленных предикторов (например, СД, СН и других). Также следует учитывать, что повышение концентрации ФВБ ассоциировалось с увеличением риска как тромботических, так и геморрагических событий.

В литературе имеются данные, полученные Ancedy Y. et al. (2018), проводившими анализ исследования AFFLUATE, представляющего собой проспективное когортное исследование. Авторы исследовали 122 пациента (средний возраст составил 70 ± 14 лет), которые были госпитализированы с ФП и в дальнейшем наблюдались в течение медианы в 5,4 (2,3–9,0) года. По результатам многофакторного анализа, повышение концентрации ФВБ независимо ассоциировалось с увеличением риска развития инсульта у пациентов с ФП (средний терциль – отношение рисков 4,59, 95 %-й ДИ 1,55–13,50, $p = 0,006$; высший терциль – отношение рисков 4,10, 95 %-й ДИ 1,43–11,75, $p = 0,009$). При добавлении ФВБ к другим факторам риска инсульта, оцениваемым по шкале CHA₂DS₂-VASc, предсказательная ценность данной шкалы незначительно, однако статистически значимо увеличивалась (отношение рисков до добавления ФВБ – 1,27 (95 %-й ДИ 1,08–1,49), после добавления – 1,29 (95 %-й ДИ 1,11–1,50), $p = 0,0009$). Данное исследование имело некоторые ограничения, связанные с отсутствием контрольной группы и сравнительно небольшим количеством включенных пациентов.



По данным García-Fernandez A. et al. (2017), исследовавших 1215 пациентов с ФП, принимавших антагонисты витамина К (медиана наблюдения составила 2373 дня), ФВБ статистически значимо ассоциировался с развитием инсульта при многофакторном анализе (отношение рисков 1,98, 95 %-й ДИ 1,36–2,9, $p < 0,001$). Вышеуказанная ассоциация сохранялась также и при поправке на шкалу CHA₂DS₂-VASc (отношение рисков 1,32 (95 %-й ДИ 1,18–1,49), $p < 0,001$). Авторы обнаружили, что увеличение концентрации ФВБ статистически значимо ассоциировалось также и с развитием кровотечений, даже с поправкой на шкалу HAS-BLED (отношение рисков 1,39 (95 %-й ДИ 1,23–1,58), $p < 0,001$), что согласовывалось с данными Roldan V. et al. (2011). Ограничениями данного исследования являлось то, что концентрация ФВБ исследовалась только на этапе включения, пациенты принимали только антагонисты витамина К, кроме того, 100 %-е время нахождения в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0–3,0) на фоне вышеуказанных антикоагулянтов отмечалось только на этапе включения в исследование, в дальнейшем данные об этом показателе не предоставлены.

Исследование Krishnamoorthy S. et al. (2013), проведенное на 423 пациентах с ФП, выявило, что повышенная концентрация ФВБ статистически значимо ассоциировалась с повышением риска неблагоприятных событий (инсульт, инфаркт миокарда, смертность от всех причин) – относительный риск (ОР) при сравнении высшего и низшего терцилей – 3,8 (95 %-й ДИ 2,63–5,57, $p < 0,001$), при сравнении высшего и среднего терцилей – 10,5 (95 %-й ДИ 5,33–20,6, $p < 0,001$).

В статье Hijazi Z. et al. (2017) после анализа имеющихся данных литературы авторы пришли к выводу, что ФВБ в целом ассоциируется с развитием инсульта/системных тромбоэмболий у пациентов с ФП, однако данная ассоциация проявляется без поправки на известные клинические факторы риска, а также на другие биомаркеры.



В заключение остановимся на 3 мета-анализах, изучавших роль ФВБ в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП.

По данным мета-анализа, опубликованного Wu N. et al. (2015) и включившего 27 исследований и 22 176 пациентов, не было получено статистически значимой ассоциации между концентрацией ФВБ и инсультом у пациентов с ФП (ОР 1,14 (95 % ДИ 0,76–1,72), $p = 0,53$).

Согласно мета-анализу Zhong C. et al. (2018), включившему 6 исследований, выполненных в период с 2003 по 2017 год, у пациентов с ФП высокие концентрации ФВБ ассоциировались с развитием больших неблагоприятных кардиальных событий (смерть, инсульт/ТИА, СН, инфаркт миокарда, системная/периферическая эмболия) – ОР составил 2,20 (95 %-й ДИ 1,61–3,01). Следует отметить, что из 6 исследований, включенных в данный мета-анализ, 4 показали статистически значимую ассоциацию между ФВБ и вышеуказанными событиями, в то время как 2 – не показали.

Третий мета-анализ проведен Ye Y.Z. et al. в 2020 году и включал в себя 12 исследований и 7449 пациентов с ФП, средний возраст 71,3 года, средний период наблюдения – 3,38 года. По данным этого мета-анализа установлено, что высокие концентрации ФВБ статистически значимо ассоциировались с повышением риска инсульта (ОР – 1,69 (95 %-й ДИ 1,08–2,64, $p = 0,02$)), а также кровотечений (ОР – 2,01 (95 %-й ДИ 1,65–2,45, $p < 0,00001$)) у пациентов с ФП.

В целом, необходимо отметить, что большинство проведенных исследований продемонстрировали статистически значимую ассоциацию между ФВБ и риском развития инсульта у пациентов с ФП.

Необходимо отметить, что использование ФВБ в качестве биомаркера риска развития инсульта у пациентов с ФП в клинической практике имеет также определенные ограничения. В различных исследованиях получены разные пороговые значения концентрации ФВБ, которые ассоциировались с повышением ри-



ска инсульта – от 158 до 221 МЕ/дл, поэтому уровень данного показателя, на который нужно ориентироваться врачам в рутинной клинической практике, не совсем очевиден. Кроме того, многие из исследований, приведенных в настоящем обзоре, имели определенные ограничения, которые могли повлиять на результат. Как известно, ФВБ кроме показателя, непосредственно влияющего на процесс свертывания крови, является в том числе и маркером дисфункции эндотелия, которая, в свою очередь, встречается при многих процессах в организме, например, при окислительном стрессе, воспалении, атеросклерозе (Chen J. et al., 2018; Stepanova T.V. et al., 2019; Van Galen K.P. et al., 2012). Кроме того, все вышеуказанные процессы вносят определенные вклады и в развитие самой ФП (Hu Y.F. et al., 2015; Karam B.S. et al., 2017; Da Silva R.M. et al., 2017; Jover E. et al., 2013). ФВБ ассоциируется с некоторыми заболеваниями, являющимися факторами риска развития ФП и инсульта, такими как СД (Peng X. et al., 2020), атеросклероз периферических артерий (Small A.M. et al., 2021) и ряд других. Также при определении концентрации ФВБ необходимо иметь в виду, что данный гликопротеин в плазме крови образует комплекс с VIII фактором свертывания крови (Manon-Jensen T. et al., 2016), что может оказывать определенное влияние на ассоциацию с развитием инсульта у пациентов с ФП. Также необходимо учитывать исключительную роль металлопротеиназы ADAMTS-13 в расщеплении мультимеров ФВБ (Bryckaert M. et al., 2015; Koloskov A.V. et al., 2019), что могло повлиять на полученные результаты, так как снижение ее уровня или нарушение соотношения ФВБ/ADAMTS-13 может приводить к развитию тромбозов и тромбоэмболий, например, при COVID-19 (Favaloro E.J. et al., 2021), раке (Pepin M. et al., 2016) и других заболеваниях. ADAMTS-13, по данным литературы, ассоциируется с развитием инфаркта миокарда (Maino A. et al., 2015), а также ФП на фоне АГ (Wang H.J., 2020). Впрочем, для подтверждения роли вышеуказанной металлопротеиназы в развитии инсульта у пациентов с ФП необходимо провести дальнейшие исследования. Ин-



тересной особенностью ФВБ является то, что, по данным ряда исследований, повышенная его концентрация ассоциировалась как с увеличением риска инсульта, так и с увеличением риска кровотечений у пациентов с ФП (Roldan V. et al., 2011; García-Fernandez A. et al., 2017; Ye Y.Z. et al., 2020). Этот факт может быть связан с тем, что ФВБ проявляет себя в качестве биомаркера, зависящего от других заболеваний и, следовательно, определяющего тяжесть последних (Roldan V. et al., 2011; Hijazi Z. et al., 2017). Кроме того, как известно, некоторые заболевания и состояния ассоциируются как с развитием инсульта, так и с развитием геморрагических осложнений, в том числе АГ, инсульт в анамнезе и возраст, поэтому данные показатели входят и в шкалу прогнозирования риска инсульта – CHA₂DS₂-VASc, и в шкалу оценки риска кровотечений – HAS-BLED (Hindricks G. et al., 2021), в то время как по данным нескольких исследований повышение концентрации ФВБ у пациентов с ФП ассоциировалось с обеими вышеуказанными шкалами (Roldan V. et al., 2011; García-Fernandez A. et al., 2017).

Таким образом, несмотря на некоторые ограничения, ФВБ является одним из важных предикторов развития инсульта у пациентов с ФП. Кроме того, у пациентов низкого риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc или у пациентов, набирающих один балл, не связанный с полом, определение концентрации ФВБ, так же, как и ряда других биомаркеров может стать дополнительным аргументом в пользу назначения антикоагулянтной терапии, принимая во внимание тот факт, что в литературе есть исследования, согласно которым назначение пероральных антикоагулянтов сопровождается снижением уровня ФВБ, в том числе у пациентов с ФП (Christersson C. et al. 2019). Вместе с тем, значения концентраций ФВБ, которые ассоциированы с развитием инсульта у пациентов с ФП требуют уточнения в будущих исследованиях.

D-димер представляет собой продукт деградации поперечно сшитого фибрина, следовательно, динамика уровня в крови данного показателя говорит о формировании и последующем раз-



рушении имеющегося тромба (Danese E. et al., 2014). Воздействие XIII активированного фактора свертывания крови на фибрин приводит к образованию поперечно сшитого фибрина. В дальнейшем вследствие лизиса тромба под воздействием плазмина поперечно сшитые участки разрушаются и образуются так называемые продукты деградации фибрина, включающие в себя и D-димер (Johnson E.D. et al., 2019). Исходя из вышеизложенного, повышение концентрации D-димера указывает на активацию фибринолитической системы в ответ на усиление процесса свертывания крови (Johnson E.D. et al., 2019). Увеличение концентрации D-димера в настоящее время является важным маркером тромбоза глубоких вен, ДВС-синдрома, острого расслоения аорты, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваний (Johnson E.D. et al., 2019; Olson J.D. et al., 2015; Weitz J.I. et al., 2017). Учитывая тот факт, что в образовании тромба в УЛП у пациентов с ФП принимают участие те же механизмы, что и при венозных тромбозах, увеличение концентрации D-димера у этой категории пациентов также представляется весьма вероятной.

Исследованию D-димера как фактора риска инсульта у пациентов с ФП посвящено большое количество исследований. Так, в ходе анализа данных исследования ARISTOTLE 14 878 пациентов были разделены на 2 группы – пациентов, получавших антагонисты витамина К, и пациентов, не получавших данный препарат. У всех пациентов исследовался уровень D-димера, и было выявлено, что повышенный уровень данного показателя ассоциируется с увеличением частоты развития инсульта у пациентов с ФП, как принимающих, так и не принимающих антагонисты витамина К (Christersson C. et al., 2014). При проведении субанализа исследования RE-LY с участием 6202 пациентов с ФП было выявлено, что повышение уровня D-димера более чем 822 г/л (4-й квартиль) ассоциировалось с повышением частоты развития инсульта/системных эмболий до 2 % (Siegbahn A. et al., 2016). Анализ данных регистра K-ATTENTION, проводившегося в 2013–2015 годах и включившего



всего 3213 пациентов, из которых был изучен 1441 пациент с инсультом на фоне ФП и атеросклероза (каротидных, коронарных или периферических артерий), выявил, что высокие уровни D-димера (≥ 2 г/мл) ассоциировались с увеличением риска возникновения повторного инсульта (Choi K.H. et al., 2019). В то же время, по данным исследования Paulin B.K. с соавт. (2019), проводившегося на 455 пациентах с ФП неклапанной этиологии (средний возраст 74 ± 10 лет), не было показано достоверной взаимосвязи между уровнем D-димера и развитием инсульта (ОИШ 0,958; $p = 0,434$). Следует отметить, что данное исследование было обсервационным, по типу случай-контроль и, как следствие, при проведении анализа рассчитывались отношения шансов, а не ОР или коэффициент риска, как в ряде других исследований. Кроме того, часть пациентов в данном исследовании принимали антикоагулянты (варфарин) – 34 % пациентов, не переносивших инсульта, и 18 % пациентов, перенесших инсульт ($p < 0,001$). Вышеуказанные ограничения могли повлиять на полученный результат. Также в литературе имеются данные исследования, проведенного на 323 пациентах, не получавших антикоагулянтной терапии, согласно которым D-димер положительно коррелировал с баллами по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, в том числе и с поправкой на пол и возраст, однако исходный уровень этого маркера не являлся независимым фактором риска развития инсульта (You L.R. et al., 2018). Однако данное исследование имело ограничения, связанные с довольно небольшим количеством пациентов, а также с тем, что оно было одноцентровым и ретроспективным.

По данным Matsumoto M. et al. (2013), концентрация D-димера в плазме крови статистически значимо ассоциировалась с объемом инфаркта мозга, оцениваемым по данным компьютерной томографии, у пациентов с ФП неклапанной этиологии и ИИ с поправкой на традиционные клиничко-анамнестические (пол, возраст, курение, баллы по шкале CHADS₂), гемостазиологические (МНО) показатели, а также на уровень диастолического артери-



ального давления и баллы по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). По данным авторов, пациенты с концентрацией D-димера в пределах самого высокого терциля ($\geq 2,16$ г/мл) имели худшую функциональную активность, оцениваемую по шкале modified Rankin Scale, по сравнению с пациентами с концентрацией D-димера в пределах среднего (0,83–2,16 г/мл) и низкого ($\leq 0,83$ г/мл) терцилей. В то же время необходимо учитывать, что исследование включало в себя всего 124 пациента и было одноцентровым.

Согласно данным анализа, проведенного Ziad Hijazi с соавт. в 2017 году, D-димер имеет умеренную силу в качестве предиктора развития инсульта/системных эмболий с поправкой на клинические факторы риска. Hall A. et al. (2017) предлагают использовать D-димер в качестве показателя, который может улучшить персонализированную оценку риска развития инсульта у пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, наряду с другими биомаркерами. Следует отметить, что решение о назначении или об отказе от назначения антикоагулянтной терапии у этой категории пациентов (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин и 2 балла для женщин) нередко оказывается не столь очевидным (Savinolli J.A. et al., 2016), хотя в то же время в современных клинических рекомендациях указано, что польза от назначения антикоагулянтов в данном случае перевешивает риск кровотечений и других нежелательных эффектов (Hindricks G. et al., 2021).

Вместе с тем, несмотря на доказанную роль D-димера в развитии инсульта у пациентов с ФП, его использование в реальной клинической практике имеет ряд ограничений. К ним можно отнести отсутствие как такового референсного стандарта для определения D-димера (Johnson E.D. et al., 2019), в связи с чем в разных исследованиях используются различные наборы, что обуславливает высокую вариабельность его концентрации по данным ряда авторов. Следует отметить, что в литературе имеются данные, согласно которым в качестве референсного стандарта для определе-



ния данного показателя рассматриваются наборы ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assays). Однако определение D-димера по данной методике довольно трудоемкое, длительное и требует участия квалифицированного персонала, что сильно ограничивает его использование в рутинной клинической практике (Linkins L.A. et al., 2017). Как известно, для определения концентрации D-димера существуют различные методы: латексная агглютинация, иммуноферментный анализ и иммунохроматография, которые имеют разную чувствительность и специфичность, различные нормы и единицы измерения (иммуноферментный анализ является чаще всего предпочтительным). В настоящее время известно 30 наборов для анализа на D-димер с использованием 20 различных моноклональных антител (Linkins L.A. et al., 2017). Также необходимо учитывать тот факт, что положительный тест/высокая концентрация D-димера, измеренные одним методом, могут не подтвердиться другими методами. Следовательно, определение точного значения концентрации D-димера, повышающего риск развития инсульта у пациентов с ФП, представляется затруднительным. Также, как известно, D-димер является неспецифическим маркером острофазовых процессов, острых тромбозов и тромбоземболий и повышается, кроме вышеперечисленных состояний и заболеваний, также у беременных женщин, у пациентов с заболеваниями печени, ИБС (в частности, с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда), онкологией, рядом инфекционных и воспалительных заболеваний, травмами, ожогами, тяжелыми поражениями почек, при COVID-19, при проведении тромболитической терапии и т. д. (Linkins L.A. et al., 2017; Rostami M. et al., 2020; Garcia G.I. et al., 2018). Также в литературе имеются данные о повышении D-димера по мере увеличения возраста (Linkins L.A. et al., 2017; Haase C. et al., 2013; Righini M. et al., 2014), в то же время на данный момент недостаточно сведений о том, что у людей различных возрастных групп следует использовать свои референсные значения данного показателя (Linkins L.A. et al., 2017). В литературе имеются данные,



что D-димер может оказаться повышенным у части пациентов, проходящих лечение с использованием мышиных моноклональных антител (Johnson E.D. et al., 2019). Такой обширный список причин повышения концентрации D-димера может в некоторых случаях затруднять его использование в рутинной клинической практике в качестве маркера развития инсульта у пациентов с ФП.

Также необходимо учитывать тот факт, что использование D-димера, равно как и других биомаркеров, в качестве факторов риска инсульта у пациентов с ФП, нуждающихся в назначении антикоагулянтной терапии в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc, ограничено, поскольку мероприятия по профилактике данного грозного осложнения уже четко определены в соответствии с современными клиническими рекомендациями (Hindricks G. et al., 2021). Однако определение концентрации D-димера может использоваться для переопределения риска инсульта у пациентов, имеющих низкий риск развития этого осложнения, или пациентов, набирающих 1 балл, не связанный с полом (Hindricks G. et al., 2021; Shin S.Y. et al., 2019), и, следовательно, высокие концентрации данного показателя у этих пациентов могут явиться дополнительным аргументом за назначение антикоагулянтной терапии.

D-димер, несмотря на некоторые ограничения, может использоваться в качестве показателя, ассоциирующегося с развитием инсульта у пациентов с ФП, что подтверждают многочисленные исследования. В то же время рутинное использование данного показателя у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc, скорее всего, не принесет дополнительной пользы. Определение D-димера может быть полезным для решения вопроса о проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, имеющих низкий риск по вышеуказанной шкале или набирающих 1 балл, не связанный с полом.

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ). Данный показатель был открыт в 1989 году, когда была описана лабильная карбоксипептидазная активность, которая



мешает деятельности карбоксипептидазы N и появляется после свертывания крови. В дальнейшем Bajzar et al. (2004) показали, что открытый энзим может активироваться тромбином и подавлять активность фибринолиза. Так он и получил свое название – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. Поскольку АТИФ проявляет свои функции только в активной форме, это название отражает именно активную форму этого энзима (Antovic J.P. et al., 2004).

АТИФ является фактором, специфически отщепляющим С-концевые остатки лизина и аргинина от частично деградировавшего фибрина, что мешает связыванию тканевого активатора плазминогена с плазминогеном, в итоге нарушается эффективная активация плазминогена и подавляется лизис сгустка (Meltzer M.E. et al., 2010). Таким образом, уровень этого показателя в плазме крови может главным образом определять время лизиса образовавшегося тромба. Также данный энзим может напрямую ингибировать и сам плазмин, однако в довольно высоких концентрациях. Антифибринолитический эффект этого ингибитора находится в прямой зависимости от количества образовавшегося тромбина. Свободный тромбин активирует АТИФ с низкой скоростью, при этом связывание тромбина с тромбомодулином многократно катализирует вышеуказанную реакцию (Adams T.E. et al., 2006). С другой стороны, расщепление активированным протеином С фактора Va уменьшает количество образующегося тромбина, что приводит к снижению активации АТИФ и, соответственно, к ускорению лизиса фибрина.

Большинство исследователей (Landenvall C. et al., 2007; Leebeek F.W. et al., 2005; Monasterio J. et al., 2003/2004; Montaner J. et al., 2003; Santamaria A. et al., 2003; Dai H. et al., 2017) указывают на прямую корреляцию между повышенным уровнем АТИФ и риском развития ИИ. Имеются сообщения о роли этого теста в развитии лакунарного инсульта (Ilhan D. et al., 2010). В некоторых работах было показано, что ФП ассоциировалась с более высоким уровнем



АТИФ по сравнению с больными без ФП, хотя различия были недостоверны (Montaner J. et al., 2003). Кроме этого, есть сведения о более высокой активности АТИФ у больных с постоянной формой ФП, перенесших ИИ (Ząbczyk M. et al., 2011). В то же время, по данным Patti G. et al. (2020), концентрация АТИФ не зависела от наличия у пациента с ФП СД, в том числе требующего введения инсулина. В исследовании Harshfield E.L. et al. (2020) антиген АТИФ рассматривается в качестве нового фактора риска ИИ.

В нашем исследовании (103 пациента с ИБС и постоянной формой ФП, средний возраст – $60,4 \pm 4,5$ года) средняя концентрация АТИФ оказалась на 34 % выше у пациентов с перенесенным инсультом по сравнению с больными без него в анамнезе ($p = 0,009$) (Щукин Ю.В. с соавт., 2012). При проведении однофакторного регрессионного анализа ОШ наличия перенесенного инсульта в анамнезе у пациентов с ФП и концентрацией АТИФ более 218 % было 5,3 (95 %-й ДИ 2,1–8,8; $p = 0,01$), при многофакторном регрессионном анализе – 3,2 (95 %-й ДИ 2,1–5,8; $p = 0,03$). Следует отметить, что кроме АТИФ с перенесенным инсультом в анамнезе у пациентов с ФП в нашем исследовании ассоциировался тромбоз УЛП, высокие градации феномена СЭК, снижение ПСК в УЛП менее 30 см/с (рис. 15). Таким образом, наше исследование продемонстрировало ассоциацию с перенесенным инсультом у пациентов с ФП гемодинамических и гемостазиологических показателей, что не только еще раз подтверждает основные постулаты теории Вирхова, но и обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на улучшение стратификации риска инсульта у пациентов с ФП с использованием различных биомаркеров, в том числе показателей гемостаза и фибринолиза.

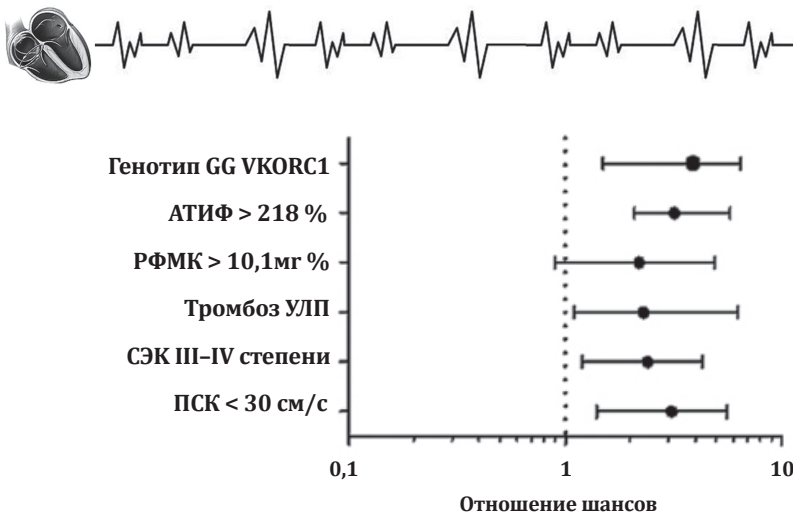


Рисунок 15. *Результаты многофакторного регрессионного анализа*

В целом недостаточные данные относительно роли АТИФ в развитии инсульта у пациентов с ФП могут быть связаны с определенными ограничениями: измерение уровня АТИФ должно быть комплексным и включать оценку концентрации проэнзима, активной формы и неактивной формы данного маркера; для данного показателя известно большое количество генетических полиморфизмов, которые могут влиять на его концентрацию и активность; методы измерения концентрации АТИФ недостаточно стандартизированы. Действительно, АТИФ гораздо лучше изучен в качестве маркера развития ИИ у пациентов без ФП по сравнению с пациентами с данным нарушением ритма. Будущие исследования, вероятно, позволят более детально уточнить данный вопрос.

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время известно большое число различных показателей, характеризующих активность гемостаза, фибринолиза, а также дисфункцию эндотелия, и, несмотря на то, что для многих из них установлена та или иная взаимосвязь с развитием инсульта у пациентов с ФП, их значение в стратификации риска его развития окончательно не



ясна. Тактика ведения пациентов с ФП четко определена в соответствии с баллами, которые они набирают по шкале CHA₂DS₂-VASc. Пожалуй, единственной «нишей» для различных биомаркеров могут стать пациенты, набирающие по вышеуказанной шкале 1 балл, не связанный с полом. В данном случае определение маркеров, указанных в настоящей книге, может послужить дополнительным аргументом за назначение антикоагулянтной терапии у этой категории пациентов. Кроме того, дальнейшее появление и совершенствование шкал прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП, учитывающих биомаркеры (например, шкала ABC и т. д.), возможно, приведет к пересмотру тактики назначения антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов.



Библиография к главе 4

1. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study / W.J. Manning, R.M. Weintraub, C.A. Waksmonski et al. // *Ann Intern Med.* 1995. Vol. 123. P. 817.
2. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice / T.P. van Staa, E. Setakis, G.L. di Tanna et al. // *J Thromb Haemost.* 2011. Vol. 9. P. 39–48. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04085.x.
3. Adams T.E., Huntington J.A. Thrombin-cofactor interactions: structural insights into regulatory mechanisms // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1738–1745.
4. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism / M. Righini, Es. J. Van, P.L. Den Exter et al. // *The ADJUST-PE study. JAMA.* 2014. Vol. 311. P. 1117–1124. DOI: 10.1001/jama.2014.2135.
5. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age / C. Haase, M. Joergensen,



C. Ellervik et al. // *Thromb Res.* 2013. Vol. 132. P. 676–680. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.09.033.

6. Alkhouli M., Friedman P.A. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol.* 2019. Dec. 17. Vol. 74(24). P. 3050–3065. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.040.

7. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score / D.E. Singer, Y. Chang, L.H. Borowsky et al. // *J Am Heart Assoc.* 2013. Vol. 2. Article e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.

8. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation / Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, L. Wallentin // *Clin Chem.* 2017. Vol. 63(1). P. 152–164. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182.

9. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.

10. ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin / D. Vinereanu, R.D. Lopes, H. Mulder, B.J. Gersh, M. Hanna, E. de Barros, P.G.M. Silva, D. Atar, L. Wallentin, C.B. Granger, J.H. Alexander // *Stroke.* 2017. Dec. Vol. 48(12). P. 3266–3273. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017574.

11. Assessment of cardiac biomarkers (troponin, B-type natriuretic peptide, and D-dimer) in patients with non-valvular atrial fibrillation and stroke / B.K. Paulin, K.K. Cedric, A.G. Tamomh et al. // *Int J Health Sci (Qassim).* 2019. Vol. 13(6). P. 3–12.

12. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013. Vol. 24. P. 1104–1109.



13. Association of Hemostatic Markers with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Meta-Regression / N. Wu, S. Tong, Y. Xiang et al. // PLoS One. 2015. Vol. 10(4). Article e0124716. DOI: 10.1371/journal.pone.0124716.

14. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / N. Wu, X. Chen, T. Cai et al. // Can J Cardiol. 2015. Vol. 31(3). P. 278–286. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002.

15. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation / M. Daccarett, T.J. Badger, N. Akoum et al. // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57. P. 831–838.

16. Atherosclerosis and thromboembolic risk in atrial fibrillation: focus on peripheral vascular disease / E. Jover, F. Marín, V. Roldan et al. // Ann Med. 2013. Vol. 45(3). P. 274–290. DOI: 10.3109/07853890.2012.732702.

17. Barac A., Campia U., Panza J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans // Hypertension. 2007. Vol. 49. P. 748–760. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6.

18. Baseline D-Dimer Levels as a Risk Assessment Biomarker for Recurrent Stroke in Patients with Combined Atrial Fibrillation and Atherosclerosis / K.H. Choi, W.K. Seo, M.S. Park et al. // J Clin Med. 2019. Vol. 8(9). P. 1457. DOI: 10.3390/jcm8091457.

19. Bashir M., Asher C.R., Garcia M.J. Right atrial spontaneous echo contrast and thrombus in atrial fibrillation: a transesophageal study // Journal of the American Society of Echocardiography. 2001. Vol. 14. P. 122–127. DOI: 10.1067/mje.2001.108668.

20. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation / J.T. Wu, S.L. Wang, Y.J. Chu et al. // J Atheroscler Thromb. 2017. Vol. 24. P. 176–184. DOI: 10.5551/jat.34900.

21. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial



fibrillation: a systematic review and meta-analysis / J.Y. Chen, A.D. Zhang, H.Y. Lu et al. // *J Geriatr Cardiol*. 2013. Vol. 10. P. 258–266. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.004.

22. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 // *Blood*. 2018. Vol. 132(2). P. 141–147. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000.

23. Clinical and demographic features of patients with stroke and atrial fibrillation / D.M. Akpanova, S.F. Berkinbayev, A.T. Mussagaliyeva et al. // *Kardiologiya*. 2018. Vol. 58(S9). P. 48–57 (Russian: Клинико-демографические особенности пациентов с инсультами и сопутствующей фибрилляцией предсердий / Д.М. Акпанова, С.Ф. Беркинбаев, А.Т. Мусагалиева с соавт. // *Кардиология*. 2018. № 58. С. 48–57). DOI: 10.18087/cardio.2547.

24. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Hemostasis Working Group and the VA Million Veteran Program. Mendelian Randomization Analysis of Hemostatic Factors and Their Contribution to Peripheral Artery Disease-Brief Report / A.M. Small, J.E. Huffman, D. Klarin et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021. Vol. 41(1). P. 380–386. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313847.

25. Crucial role for the VWF A1 domain in binding to type IV collagen / V.H. Flood, A.C. Schlauderaff, S.L. Haberichter et al. // *Blood*. 2015. Vol. 125. P. 2297–2304. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610824.

26. Da Silva R.M. Influence of Inflammation and Atherosclerosis in Atrial Fibrillation // *Curr Atheroscler Rep*. 2017. Vol. 19(1). P. 2. DOI: 10.1007/s11883-017-0639-0.

27. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – Prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb* / A. Siegbahn, J. Oldgren, U. Andersson et al. // *Haemost*. 2016. Vol. 115. P. 921–930. DOI: 10.1160/TH15-07-0529.

28. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation-observations from the ARISTOTLE trial / C. Christersson, L. Wallentin, U. Andersson et al. // *J Thromb Haemost*. 2014. Vol. 12(9). P. 1401–1412. DOI: 10.1111/jth.12638.



29. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals / G.I. Garcia, P.P. Canadas, J.M. Uriarte et al. // *Scand J Clin Lab Invest*. 2018. Vol. 78(6). P. 439–442. DOI: 10.1080/00365513.2018.1488177.

30. Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation / D. Han, Y. Chu, Y. Wu, X. Wang // *Thromb Res*. 2020. Nov. Vol. 195. P. 233–237. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.055.

31. Does an enzyme other than thrombin contribute to unexpected changes in the levels of the different forms of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in patients with hemophilia A, hemophilia B and von Willebrand disease? / J.P. Antovic, S. Schulman, S.S. An et al. // *Scand J Clin Lab Invest*. 2004. Vol. 64(8). P. 745–751.

32. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study / L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino, P. Mohanty, I. Salvetti, S. Gili, R. Horton, J.E. Sanchez, R. Bai, S. Mohanty, A. Pump, M. Cereceda Brantes, G.J. Gallinhouse, J.D. Burkhardt, F. Cesarani, M. Scaglione, A. Natale, F. Gaita // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Aug 7. Vol. 60(6). P. 531–538. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.

33. Does von Willebrand factor improve the predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? / A. García-Fernandez, V. Roldan, J.M. Rivera-Caravaca et al. // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. Article e41565. DOI: 10.1038/srep41565.

34. Dose-Response Relationship Between Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) and Stroke: A Chinese Case-Control Study / H. Dai, J. Shi, Q. He, H. Sun // *Med Sci Monit*. 2017. Sep 11. Vol. 23. P. 4376–4381. DOI: 10.12659/msm.906628.

35. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials // *Arch Intern Med*. 1998. Jun 22. Vol. 158(12). P. 1316–1320. DOI: 10.1001/archinte.158.12.1316.



36. Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation / C. Christersson, L. Wallentin, U. Andersson et al. // *Heart*. 2019. Vol. 105(3). P. 235–242. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313351.

37. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project / A. Banerjee, S. Taillandier, J.B Olesen., D.A. Lane, B. Lallemand, G.Y. Lip, L. Fauchier // *Eur J Heart Fail*. 2012. Mar. Vol. 14(3). P. 295–301. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs005.

38. Endothelial Dysfunction, Fibrinolytic Activity and Coagulation Activity in Patients With Atrial Fibrillation According to Type II Diabetes Mellitus Status / G. Patti, E. Cerchiara, E. Bressi, B. Giannetti et al. // *Am J Cardiol*. 2020. Mar 1. Vol. 125(5). P. 751–758. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.11.030.

39. Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke / D. Ilhan, D. Ozbabalik, E. Gulcan et al. // *Neurologist*. 2010. Vol. 16(3). P. 188–191.

40. Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro) Thrombosis // *Semin Thromb Hemost*. 2021. Vol. 47(4). P. 400–418. DOI: 10.1055/s-0041-1727282.

41. Fox K.A.A., Lucas J.E., Pieper K.S. For the GARFIELD-AF Investigators et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation // *BMJ Open*. 2017. Vol. 7. Article e017157. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017157.

42. Hall A., Simpson R.F.G., Mitchell A.R.J. Biomarker Assays for Personalised Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2017. Vol. 17(1). P. 58–63. DOI: 10.2174/1871529X17666170104120746.

43. Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: the ARIC study / A. Alonso, W. Tang,



S.K. Agarwal et al. // *Int J Cardiol.* 2012. Vol. 155(2). P. 217–222. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.051.

44. High functional levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor are associated with an increased risk of first ischemic stroke / F.W. Leebeek, M.P. Goor, A.H. Guimaraes et al. // *J Thromb Haemost.* 2005. Vol. 3(10). P. 2211–2218.

45. Hu W.S., Lin C.L. CHA₂DS₂-VASc score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: a nationwide cohort study // *Europace.* 2018. Vol. 20. P. 575–581. DOI: 10.1093/europace/eux065.

46. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: An overview of biological and clinical evidence / E. Danese, M. Montagnana, G. Cervellin et al. // *Ann Med.* 2014. Vol. 46(6). P. 364–371. DOI: 10.3109/07853890.2014.912835.

47. Identification of markers associated with development of stroke in ‘clinically low-risk’ atrial fibrillation patients / S.Y. Shin, S.J. Han, J.S. Kim et al. // *J Am Heart Assoc.* 2019. Vol. 8. Article e012697. DOI: 10.1161/JAHA.119.012697.

48. Identifying patients at high risk for stroke despite anti-coagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort / G.Y. Lip, L. Frison, J.L. Halperin et al. // *Stroke.* 2010. Vol. 41(12). P. 2731–2738. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.590257.

49. Improving CHA₂DS₂-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation / K.G. Graves, H.T. May, K.U. Knowlton et al. // *Open Heart.* 2018. Vol. 5. Article e000907. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000907.

50. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y.F. Hu, Y.J. Chen, Y.J. Lin, S.A. Chen // *Nat Rev Cardiol.* 2015. Vol. 12(4). P. 230–243. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2.

51. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular



Atrial Fibrillation / Y. Zhao, L. Ji, J. Liu, J. Wu, Y. Wang, S. Shen, S. Guo, R. Jian, G. Chen, X. Wei, W. Liao, S. Kutty, Y. Liao, J. Bin // *Sci Rep*. 2016. Jun 9. Vol. 6. Article e27650. DOI: 10.1038/srep27650.

52. Intracardiac echocardiography for verification for left atrial appendage thrombus presence detected by transesophageal echocardiography: the ActionICE II study / J. Baran, B. Zaborska, R. Piotrowski, M. Sikora-Frać, E. Pilichowska-Paszkiel, P. Kułakowski // *Clin Cardiol*. 2017. Jul. Vol. 40(7). P. 450–454. DOI: 10.1002/clc.22675.

53. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? / Y. Ancedy, E. Berthelot, S. Lang et al. // *Arch Cardiovasc Dis*. 2018. Vol. 111(5). P. 357–369. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.004.

54. Johnson E.D., Schell J.C., Rodgers G.M. The D-dimer assay // *Am J Hematol*. 2019. Vol. 94. P. 833–839. DOI: 10.1002/ajh.25482.

55. J-RHYTHM Registry Investigators. Validation of Risk Scoring System Excluding Female Sex From CHA₂DS₂-VASc in Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation – Subanalysis of the J-RHYTHM Registry / H. Tomita, K. Okumura, H. Inoue et al. // *Circ J*. 2015. Vol. 79(8). P. 1719–1726. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0095.

56. Kabra R., Girotra S., Vaughan Sarrazin M. Refining Stroke Prediction in Atrial Fibrillation Patients by Addition of African-American Ethnicity to CHA₂DS₂-VASc Score // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 68(5). P. 461–470. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.044.

57. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke // *Circ Res*. 2017. Vol. 120(3). P. 514–526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.

58. Khoo C.W., Lip G.Y.H. Clinical outcomes of acute stroke patients with atrial fibrillation // *Expert Rev. Cardiovasc*. 2009. Vol. 7. P. 371–374. DOI: 10.1586/erc.09.11.

59. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS-13 // *Russian journal of hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019. Vol. 64(4). P. 471–482 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.



60. Krishnamoorthy S., Khoo C.W., Lim H.S. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a “real-world” community cohort of patients with atrial fibrillation // *Eur J Clin Invest.* 2013. Vol. 43(10). P. 1032–1038. DOI: 10.1111/eci.12140.

61. Left atrial and left atrial appendage function in paroxysmal atrial fibrillation / T. Erdei, M. Dénes, A. Kardos et al. // *Acta Physiol Hung.* 2011. Vol. 98(2). P. 137–146.

62. Left atrial appendage morphology at transesophageal echocardiography: how to improve reproducibility? / M. Anselmino, S. Frea, S. Gili, C. Rovera, M. Morello, M. Jorfida, J. Teodori, J. Perversi, I. Salvetti, W. Marra Grosso, R. Faletti, D. Righi, F. Gaita, G.M. de Ferrari Minerva // *Cardiol Angiol.* 2021. Apr. Vol. 69(2). P. 178–184. DOI: 10.23736/S2724-5683.20.05215-9.

63. Left Atrial Appendage Thrombus Formation in a Patient on Dabigatran Therapy Associated With ABCB1 and CES-1 Genetic Defect / Z.C. Gu, X.W. Ma, X.Y. Zheng et al. // *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 15. P. 9–491. DOI: 10.3389/fphar.2018.00491.

64. Left atrial appendage thrombus formation in a patient with atrial fibrillation on dabigatran therapy associated with CES1 and ABCB1 genetic polymorphisms: A case report / T. Wu, X. Xia, J. Fu et al. // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 4. Nr 99(36). Article e22084. DOI: 10.1097/MD.00000000000022084.

65. Left atrial dysfunction in the pathogenesis of cryptogenic stroke: novel insights from speckle-tracking echocardiography / D.P. Leong, E. Joyce, P. Debonnaire et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* 2017. Vol. 30. P. 71–79.

66. Linkins L.A., Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad and Ugly // *Int J Lab Hematol.* 2017. Vol. 39 Suppl 1. P. 98–103. DOI: 10.1111/ijlh.12665.

67. Lytic resistance of fibrin containing red blood cells / N. Wohner, P. Sótónyi, R. Machovich, L. Szabó, K. Tenekedjiev, M.M. Silva et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011. Vol. 31. P. 2306–2313. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.229088.



68. Manon-Jensen T, Kjeld N.G., Karsdal M.A. Collagen-mediated hemostasis // *J Thromb Haemost.* 2016. Vol. 14(3). P. 438–448. DOI: 10.1111/jth.13249.

69. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance / T.V. Stepanova, A.N. Ivanov, N.E. Tereshkina et al. // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019. Vol. 64(1). P. 34–41 (In Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.

70. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation / W. Zhu, L. Fu, Y. Ding et al. // *Int J Cardiol.* 2017. Vol. 227. P. 436–442. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.

71. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background and Therapeutic Approaches / C.D. Maida, R.L. Norrito, M. Daidone et al. // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21 (18). P. 6454. DOI: 10.3390/ijms21186454.

72. Of von Willebrand factor and platelets / M. Bryckaert, J.P. Rosa, C.V. Denis, P.J. Lenting // *Cell Mol Life Sci.* 2015. Vol. 72(2). P. 307–326. DOI: 10.1007/s00018-014-1743-8.

73. Olson J.D. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays and Clinical Applications // *Adv Clin Chem.* 2015. Vol. 69. P. 1–46. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.001.

74. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B.S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh et al. // *Cardiovasc Diabetol.* 2017. Vol. 16(1). P. 120. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9.

75. Pepin M., Kleinjan A., Hajage D. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer // *J Thromb Haemost.* 2016. Vol. 14(2). P. 306–315. DOI: 10.1111/jth.13205.

76. Plasma ADAMTS-13 levels and the risk of myocardial infarction: an individual patient data meta-analysis / A. Maino, B. Siegerink,



L.A. Lotta et al. // J Thromb Haemost. 2015. Vol. 13(8). P. 1396–1404. DOI: 10.1111/jth.13032.

77. Plasma levels of von Willebrand factor in type 2 diabetes patients with and without cardiovascular diseases: A meta-analysis / X. Peng, X. Wang, M. Fan et al. // Diabetes Metab Res Rev. 2020. Vol. 36(1). Article e3193. DOI: 10.1002/dmrr.3193.

78. Plasma Thrombin-Activatable Fibrinolytic Inhibitor (TAFI) among Healthy Subjects and Patients with Vascular Diseases: A Validation Study / J. Monasterio, P. Bermudez, D. Quiroga et al. // Pathophysiol Haemos Thromb. 2003/2004. Vol. 33. P. 382–386.

79. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients / V. Roldan, F. Marín, B. Muina et al. // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57(25). P. 2496–2504. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.033.

80. Poor Outcome of Stroke Patients With Atrial Fibrillation in the Presence of Coexisting Spontaneous Echo Contrast / J. Yoo, D. Song, J.H. Baek, Y.D. Kim, H.S. Nam, G.R. Hong, J. Kim, H.S. Lee, J.H. Heo // Stroke. 2016. Jul. Vol. 47(7). P. 1920–1922. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013351.

81. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores / L.B. Mitchell, D.A. Southern, D. Galbraith et al. // Heart. 2014. Vol. 100. P. 1524–1530. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305303.

82. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study / K. Sugioka, M. Takagi, S. Sakamoto, S. Fujita, A. Ito, S. Iwata et al. // Am Heart J. 2015. Vol. 169. P. 783–790. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.016.

83. Prevalence of left atrial appendage thrombus in patients with acute ischaemic stroke and sinus rhythm: a cross-sectional study / H.T. Nguyen, H.V.B. Nguyen, H.Q. Nguyen, H.Q. Le // BMJ Open. 2021. Dec 17. Vol. 11(12). Article e051563. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051563.



84. Prognostic value of von Willebrand factor for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies / Y.Z. Ye, Y.F. Chang, B.Z. Wang et al. // *Postgrad Med J.* 2020. Vol. 96(1135). P. 267–276. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-136842.

85. Prognostic value of von Willebrand factor in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis / C. Zhong, M. Xin, L. He et al. // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97(27). Article e11269. DOI: 10.1097/MD.00000000000011269.

86. Quantification of blood echogenicity: evaluation of a semi-quantitative method of grading spontaneous echo contrast / D. Fatkin, T. Loupas, N. Jacobs, M.P. Feneley // *Ultrasound Med Biol.* 1995. Vol. 21(9). P. 1191–1198. DOI: 10.1016/0301-5629(95)02006-3.

87. Quantitative tissue-tracking cardiac magnetic resonance (CMR) of left atrial deformation and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation / Y.Y. Inoue, A. Alissa, I.M. Khurram et al. // *J Am Heart Assoc.* 2015. Vol. 4. Article e001844.

88. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation / M. Matsumoto, M. Sakaguchi, S. Okazaki et al. // *Cerebrovasc Dis.* 2013. Vol. 35(1). P. 64–72. DOI: 10.1159/000345336.

89. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R₂CHADS₂ index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts / J.P. Piccini, S.R. Stevens, Y. Chang et al. // *Circulation.* 2013. Vol. 127. P. 224–232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.

90. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels / A. Santamaria, A. Oliver, M. Borell et al. // *Stroke.* 2003. Vol. 34(10). P. 2387–2391.

91. Role of Von Willebrand Factor after Injury: It May Do More Than We Think / A. Zeineddin, J.F. Dong, F. Wu et al. // *Shock.* 2021. Vol. 55(6). P. 717–722. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001690.



92. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review // *Expert Rev Hematol*. 2020. Vol. 13(11). P. 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.

93. Savinoli J.A., Halperin J.L. Should Patients With Atrial Fibrillation and 1 Stroke Risk Factor (CHA₂DS₂-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) Be Anticoagulated? The CHA₂DS₂-VASc 1 conundrum: decision making at the lower end of the risk spectrum // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. 1504–1511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016715.

94. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications / V. Delgado, L. di Biase, M. Leung, J. Romero, L.F. Tops, B. Casadei, N. Marrouche, J.J. Bax // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70. Article e31573172.

95. The role of haematological traits in risk of ischaemic stroke and its subtypes / E.L. Harshfield, M.C. Sims, M. T aylor, W.H. Ouwehand, H.S. Markus // *Brain*. 2020. Jan 1. Vol. 143(1). P. 210–221. DOI: 10.1093/brain/awz362. Erratum in: *Brain*. 2020. Mar 1. Vol. 143(3). P. 24.

96. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0–1: a nationwide cohort study / J.B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M.L. Hansen et al. // *Thromb Haemost*. 2012. Vol. 107. P. 1172–1179. DOI: 10.1160/TH12-03-0175.

97. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation / C. Landenvall, A. Gills, K. Jood et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007. Vol. 27(4). P. 955–962.

98. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke / J. Montaner, M. Ribo, J. Monasterio et al. // *Stroke*. 2003. Vol. 34(4). P. 1038–1040.

99. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: not just an inhibitor of fibrinolysis / L. Baizar, N. Jain, P. Wang et al. // *Crit Care Med*. 2004. Vol. 32(5 Suppl). P. 320–324.

100. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators / M. Zabalgoitia,



J.L. Halperin, L.A. Pearce, J.L. Blackshear, R.W. Asinger, R.G. Hart // J Am Coll Cardiol. 1998. Jun. Vol. 31(7). P. 1622–1626. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.

101. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi / C. Stöllerberger, P. Chnupa, G. Kronik, M. Brainin, J. Finsterer, B. Schneider, J. Slany // Ann Intern Med. 1998. Apr 15. Vol. 128(8). P. 630–638. DOI: 10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00004.

102. Validation of a Modified CHA₂DS₂-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study / T.F. Chao, G.Y. Lip, C.J. Liu et al. // Stroke. 2016. Vol. 47(10). P. 2462–2469. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013880.

103. Validation of Conventional Thromboembolic Risk Factors in a Korean Atrial Fibrillation Population – Suggestion for a Novel Scoring System, CHA₂DS₂-VAK / M.J. Cha, Y. Cho, I.Y. Oh et al. // Circ J. 2018. Vol. 24. Nr 82(12). P. 2970–2975. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0218.

104. 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. Vol. 342. P. 124. DOI: 10.1136/bmj.d124.

105. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 / M.E. Meltzer, T. Lisman, P.G. de Groot et al. // Blood. 2010. Vol. 8. Nr 116(1). P. 113–121.

106. Von Willebrand disease: clinical, coagulological, molecular and genetic data comparison / D.M. Chernetskaya, E.A. Likhacheva, O.S. Pshenichnikova et al. // Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019. Vol. 64(3). P. 246–255 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-246-255.

107. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis / K.P. van Galen, A. Tuinenburg, E.M. Smeets, R.E. Schutgens // Blood Rev. 2012. Vol. 26(5). P. 189–196. DOI: 10.1016/j.blre.2012.05.002.



108. Von Willebrand's disease: case report and review of literature / H. Echahdi, B. el Hasbaoui, M. el Khorassani et al. // Pan Afr Med J. 2017. Vol. 27. P. 147. DOI: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.

109. Wang H.J., Xiao M., Zeng Z. Correlation analysis between ADAMTS-13 gene polymorphism and hypertension-induced atrial fibrillation // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020. Vol. 24(5). P. 2674–2682. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20537.

110. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.

111. Weitz J.I., Fredenburgh J.C., Eikelboom J.W. A Test in Context: D-Dimer // J Am Coll Cardiol. 2017. Vol. 70(19). P. 2411–2420. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.

112. You L.R., Tang M. The association of high D-dimer level with high risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients: A retrospective study // Med (United States). 2018. Vol. 97(43). Article e12622. DOI: 10.1097/MD.00000000000012622.

113. Ząbczyk M., Majewski J., Lelakowski J. Thromboembolic events are associated with prolonged clot lysis time in patients with permanent atrial fibrillation // Pol Arch Med Wewn. 2011. Vol. 121(11). P. 400–407.

114. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // Eur Heart J. 2021. Vol. 42(5). P. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

115. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2021. 260 с.

116. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина и др. // Анналы клинической и экспе-



риментальной неврологии. 2018. № 12(3). С. 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1.

117. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Гемодинамические показатели, ассоциированные с тромбозом ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий // Медицинский альманах. 2017. № 3(48). С. 180–182.

118. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Модель прогнозирования риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Уральский медицинский журнал. 2012. № 9 (101). С. 22–28.

119. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Факторы, ассоциированные с развитием тромбоза ушка левого предсердия у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 11. С. 29–34.

120. Самсонова Н.А., Карпова М.И., Москвичева М.Г. Клиническая и экспертная характеристика больных с инсультом, впервые признанных инвалидами // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 10. С. 35–41.

121. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях / Д.А. Затейщиков, И.В. Зотова, Е.Н. Данковцева, Б.А. Сидоренко. М., 2011. 264 с.

122. Факторы риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / Ю.В. Щукин, А.О. Рубаненко, А.В. Германов, О.В. Терешина // Вестник аритмологии. 2012. № 67. С. 20–25.

**Глава 5. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ,
ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН**

Фармакогенетика варфарина

– 140 –

**Оценка влияния генетических полиморфизмов
CYP2C9 и VKORC1 на режим дозирования
варфарина у пациентов с постоянной формой
фибрилляции предсердий**

– 144 –

Библиография к главе 5

– 147 –

Глава 5. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН

Фармакогенетика, как известно, изучает генетические особенности человека, обуславливающие различную переносимость и эффективность лекарственных препаратов, являясь при этом важным звеном персонализированной медицины. К настоящему времени накоплены знания о фармакогенетике различных препаратов, в ряде случаев помогающие в определении режима дозирования и снижении частоты побочных эффектов. Одним из таких препаратов, безусловно, является варфарин, широко используемый в профилактике и лечении тромбозов и тромбоэмболий.

Фармакогенетика варфарина

Варфарин относится к числу препаратов выбора для профилактики развития ИИ у больных с ФП (Hindricks G. et al., 2021). Данный препарат снижает риск инсульта на 64 %, а смертность – на 26 % у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой или с плацебо (Hart R.G. et al., 2007). В некоторых ситуациях назначение варфарина является безальтернативным, например, при ревматическом поражении митрального клапана, а также у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (Hindricks G.



et al., 2021). В то же время назначение данного препарата сопровождается рядом трудностей, к которым относятся узкий терапевтический диапазон, сложность подбора дозы, а также значительные отличия в антикоагулянтном ответе пациентов, связанные в том числе и с различными генетическими полиморфизмами (Militaru F.C. et al., 2015; Jiang N.X. et al., 2016; Bourgeois S. et al., 2016). При использовании обычного режима дозирования, особенно в начале лечения, возможно развитие различных геморрагических осложнений, которые могут быть связаны с повышенной чувствительностью некоторых пациентов к данному препарату.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь 2 энантиомеров – S- и R-варфарина. Эффект варфарина зависит в первую очередь от S-варфарина, который в 3–5 раз более активен по сравнению с R-варфарином. S-варфарин метаболизируется с помощью изофермента цитохрома P-450 CYP2C9, а R-варфарин – посредством CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2. Учитывая вышеизложенное, ключевым ферментом биотрансформации варфарина можно считать CYP2C9.

В настоящее время известно несколько полиморфизмов данного гена. Так, полиморфизм Arg144Cys (CYP2C9*2) представляет собой замену аминокислоты аргинина в положении 144 полипептидной цепи на цистеин, а полиморфизм I359L (CYP2C9*3) – замену аминокислоты изолейцина на лейцин в положении 359 белка. Нормальный аллельный вариант, не содержащий мутаций, получил наименование CYP2C9*1.

В настоящее время также известно, что различные полиморфизмы гена CYP2C9 могут оказывать влияние на величину насыщающей и поддерживающей дозы варфарина, а также на риск развития геморрагических осложнений. По данным отечественных авторов, наличие полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется со снижением нагрузочной и поддерживающих доз варфарина (Воробьева Н.М. с соавт., 2011; Гиляров М.Ю. с соавт., 2008; Михеева Ю.А. с соавт., 2008; Панченко Е.П. с соавт., 2008; Сычев Д.А. с соавт., 2010). По результатам мета-анализа, вклю-



чившего в себя 39 исследований и 7907 пациентов, при наличии генотипов CYP2C9*1/*2 (гетерозиготный вариант), CYP2C9*1/*3 (гетерозиготный вариант), CYP2C9*2/*2 (гомозиготный вариант), CYP2C9*2/*3 (сочетание 2 гетерозиготных вариантов), CYP2C9*3/*3 (гомозиготный вариант) требуемая доза варфарина была на 19,6, 33,7, 36, 56,7 и 78,1 % соответственно ниже по сравнению с генотипом CYP2C9*1/*1 (Lingh J.D. et al., 2010).

Молекулой-мишенью для варфарина является субъединица 1 витамин К эпоксид редуктазного комплекса (VKORC1). Этот фермент трансформирует витамин К из неактивной в активную форму, влияющую на выработку К-витаминзависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X факторы, протеины C, S и Z), тем самым регулируя процесс коагуляции. Наиболее часто изучаемыми полиморфизмами гена VKORC1 являются C1173T, G1639A и G3730A. Согласно данным мета-анализа, проведенного Yang L. et al. в 2010 году и включавшего в себя 19 исследований, пациентам с генотипом 1173CT и 1173CC гена VKORC1 требуется соответственно на 44 и 97 % более высокая средняя дневная доза варфарина по сравнению с пациентами с генотипом 1173TT. Носителям генотипов 1639GA и 1639GG необходима более высокая – на 52 и 102 % – доза варфарина по сравнению с пациентами с генотипом 1639AA. Пациентам же с генотипом 3730GA и 3730AA по сравнению с генотипом 3730GG требуется на 27 и 52 % более высокая доза варфарина. Yang L. также указывает на то, что носительство аллеля 1173C, 1639G и 3730A требует назначения соответственно на 63, 61 и 32 % более высокой средней дневной дозы варфарина по сравнению с генотипами 1173TT, 1639AA и 3730GG соответственно (Yang L. et al., 2010).

В настоящее время известны данные FDA (Camm A.J. et al., 2010) и алгоритм Gage B.F. (2008), посвященные подбору дозы варфарина в зависимости от полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1. Вышеуказанные алгоритмы учитывают влияние полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 G1639/3673A. Также следует отметить, что



генетические полиморфизмы CYP2C9 включены в современные клинические рекомендации в качестве немодифицируемых факторов риска развития кровотечений у пациентов, принимающих ПОАК (Hindricks G. et al., 2021). В Интернете существует ресурс (<http://www.warfarindosing.org>), предлагающий алгоритм определения дозового режима варфарина на основе различных генетических полиморфизмов. Согласно ресурсу PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>) (Whirl-Carrillo M. et al., 2012), тремя наиболее важными генетическими полиморфизмами, влияющими на подбор дозы варфарина и частоту развития геморрагических осложнений, являются G-1639A полиморфизм (rs9923231) VKORC1 и *2 (rs1799853), *3 (rs1057910) аллели CYP2C9, что согласуется с большинством исследований, проведенных в этом направлении.

Вместе с тем целесообразность определения генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 у всех пациентов перед назначением варфарина в реальной клинической практике подвергается сомнению. Так, по результатам мета-анализа, выполненного в 2009 году, не было выявлено достоверного уменьшения частоты развития геморрагических осложнений при подборе дозы варфарина с помощью известных алгоритмов, учитывающих генетические полиморфизмы (Kangelaris K. et al., 2009). Недавнее исследование Colet C. et al. (2021) хотя и продемонстрировало значимую ассоциацию между полиморфизмами CYP2C9, VKORC1 и дозовым режимом варфарина, однако не показало влияния этих полиморфизмов на частоту развития побочных эффектов этого препарата, а также на время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО. Вместе с тем исследование Biswas M. et al. (2018) показало, что предварительное определение вышеуказанных генетических полиморфизмов может помочь в подборе индивидуальной дозы варфарина с целью снижения риска кровотечений. С этой точкой зрения соглашаются также Farzamikia N. et al. (2018), исследовавшие пациентов, принимавших варфарин по поводу замены клапанов сердца.



Оценка влияния генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на режим дозирования варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий

Учитывая имеющиеся противоречивые данные по вышеуказанному вопросу, мы также провели исследование влияния генетических полиморфизмов CYP2C9, VKORC1 на дозирование варфарина у пациентов с постоянной формой ФП (Рубаненко А.О. с соавт., 2016). В исследование было включено 100 пациентов с ИБС и постоянной формой ФП, принимавших варфарин с уровнем МНО в пределах терапевтического диапазона (средний возраст – $60,5 \pm 5,8$ года). Подбор дозы осуществлялся с использованием стандартного алгоритма (Camm A.J. et al., 2010). Стабильной дозой варфарина считали ту, при которой были получены целевые значения МНО при 2 последовательных измерениях. Пациенты наблюдались в течение 24 недель для оценки частоты развития геморрагических осложнений. Распределение частот генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 представлено на рисунке 16.

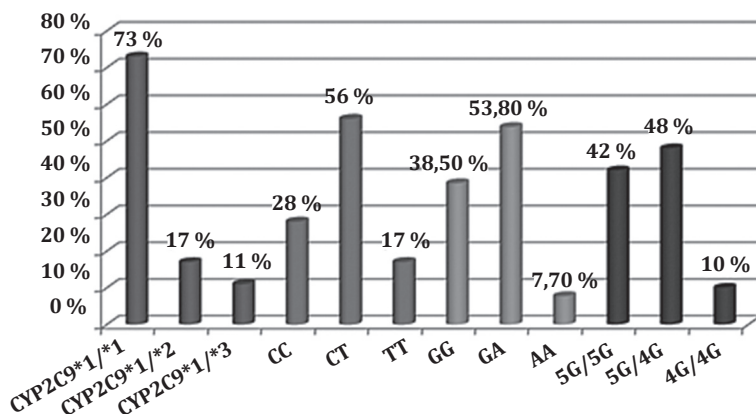


Рисунок 16. *Распределение частот генетических полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 у пациентов с постоянной формой ФП*



Частоты полученных полиморфизмов сравнивались с теоретически рассчитанным распределением по закону Харди-Вайнберга, при этом статистически значимых различий выявлено не было.

Средние дозы варфарина, необходимые для достижения целевых значений МНО, значительно различались в зависимости от выявленных генетических полиморфизмов. Средняя поддерживающая доза варфарина у пациентов с генотипом $CYP2C9^*1/*2$ была на 10 % ниже ($p > 0,05$), а с генотипом $CYP2C9^*1/*3$ – на 25 % ниже ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами с «диким типом» гена $CYP2C9$. У больных с генотипами СТ и ТТ гена $VKORC1$ C1173Т средняя доза варфарина оказалась на 9 % ($p > 0,05$) и 18 % ($p = 0,04$) соответственно ниже по сравнению с «диким типом» данного гена. У пациентов с генотипами GG и GA гена $VKORC1$ G3730A средняя доза варфарина была на 29 % ($p = 0,03$) и 7 % ($p > 0,05$) соответственно ниже по сравнению с пациентами с генотипом AA данного гена (рис. 17).

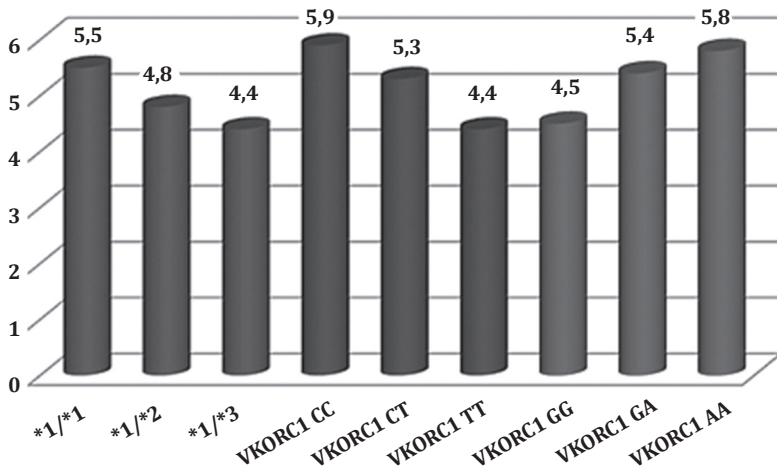


Рисунок 17. *Средняя поддерживающая доза варфарина (мг) в зависимости от генетических полиморфизмов $CYP2C9$ и $VKORC1$*



Мы предполагаем, что различия в суточной дозе варфарина, полученные в различных исследованиях у пациентов с генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3, а также с полиморфизмами гена VKORC1 C1173T, возможно, связаны с влиянием других факторов, учитывая то, что полиморфизмы CYP2C9 объясняют лишь 12 %, а VKORC1 – 29–30 % различий средних доз варфарина между пациентами (Wadelius M. et al., 2005).

В итоге минимальная поддерживающая доза варфарина в нашем исследовании была выявлена у пациентов с генотипами CYP2C9*1/*3, TT гена VKORC1 C1173T и GG гена VKORC1 G3730A, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях (Lu Y. et al., 2013; Yang J. et al., 2013).

У пациентов, наблюдавшихся в рамках нашего исследования, геморрагические осложнения возникли только в 4 % случаев и включали в себя желудочно-кишечное кровотечение (1 случай), кровотечение после экстракции зуба (1 случай) и появление гематом на теле (2 случая). С развитием вышеуказанных геморрагических осложнений ассоциировался только генотип CYP2C9*1/*3, что соответствовало результатам исследования Yang J. et al. (2013).

В заключение следует отметить, что, несмотря на активное изучение и накопление большого количества данных относительно влияния различных генетических полиморфизмов на дозовый режим варфарина и частоту развития геморрагических осложнений при применении данного препарата, необходимость определения генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 у всех пациентов с ФП перед его назначением является неочевидной. Следует также отметить, что в последнее время активно изучаются особенности фармакогенетики других ПОАК, таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и т. д. Подробная информация представлена в соответствующих руководствах.



Библиография к главе 5

1. A multi-factorial analysis of response to warfarin in a UK prospective cohort / S. Bourgeois, A. Jorgensen, E.J. Zhang, A. Hanson, M.S. Gillman et al. // *Genome Med.* 2016. Vol. 8(1). P. 1–12. DOI: 10.1186/s13073-015-0255-y.

2. Association between genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 and safety and efficacy of warfarin: Results of a 5 years audit / M. Biswas, S.R. Bendkhale, S.P. Deshpande et al. // *Indian Heart Journal.* 2018. Vol. 70(3). P. 13–19. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.02.005.

3. Clinical application of a new warfarin-dosing regimen based on the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in atrial fibrillation patients / N.X. Jiang, J.W. Ge, Y.Q. Xian, S.Y. Huang, Y.S. Li // *Biomed Rep.* 2016. Vol. 4(4). P. 453–458. DOI: 10.3892/br.2016.617.

4. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose / M. Wadelius, L.Y. Chen, K. Downes, J. Ghorri, S. Hunt et al. // *Pharmacogenomics J.* 2005. Vol. 5(4). P. 262–270. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500313.

5. Farzamikia N., Sakhinia E., Afrasiabirad A. Pharmacogenetics-Based Warfarin Dosing in Patients With Cardiac Valve Replacement: The Effects of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms // *Laboratory Medicine.* 2018. February. Vol. 49 Issue 1. P. 25–34. DOI: 10.1093/labmed/lmx07.

6. Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin / K. Kangelaris, S. Bent, R. Nussbaum, D.A. Garcia, J.A. Tice // *Journal of General Internal Medicine.* 2009. Vol. 24. P. 656–664. DOI: 10.1007/s11606-009-0949-1.

7. Guidelines for the management of atrial fibrillation / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva et al. // *European heart journal.* 2010. Vol. 31. P. 2369–2429. DOI: 10.1093/eurheart/ehq278.



8. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med.* 2007. Vol. 146. P. 857–867.

9. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement – a systematic review and meta analysis / L. Yang, W. Ge, F. Yu et al. // *Thromb Res.* 2010. Vol. 125(4). P. 159–166.

10. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Chen, X. Li, X. Wei, X. Chen et al. // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168(4). P. 4234–4243. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2013.07.151.

11. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements – a systematic review and meta-analysis / J.D. Lingh, L. Holm, M.L. Andersson et al. // *Eur J Clin Pharmacol.* 2009. Vol. 65(4). P. 365–375.

12. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy / F.C. Militaru, S.C. Vesa, T.R. Pop, A.D. Buzoianu // *J. Med Life.* 2015. Vol. 8(2). P. 171–175.

13. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine / M. Whirl-Carrillo1, R. Huddart1, L. Gong et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012. Oct. Vol. 92(4). P. 414–417.

14. Polymorphism of the CYP2C9 and VKORC1 genes in patients on the public health system of a municipality in Southern Brazil / C. Colet, M.R. Botton, K.H. Schwambach, T.A. Amador, I. Heineck // *J Vasc Bras.* 2021. Vol. 20. P. 202–214. DOI: 10.1590/1677-5449.200214.

15. Prediction of warfarin maintenance dose in Han Chinese patients using a mechanistic model based on genetic and non-genetic factors / Y. Lu, J. Yang, H. Zhang, J. Yang // *Clin. Pharmacokinet.* 2013. Vol. 52(7). P. 567–581. DOI: 10.1007/s40262-013-0054-9.

16. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin / B.F. Gage, C. Eby, J.A. Johnson et al. // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2008. Vol. 84. P. 326–331.



17. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // Eur Heart J. 2021. Vol. 42(5). P. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

18. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходит российским пациентам? / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, Е.С. Кропачева с соавт. // Кардиология. 2010. № 4. С. 35–37.

19. Новый подход к повышению безопасности варфарина (результаты фармакогенетического исследования) / Е.П. Панченко, Ю.А. Михеева, Д.А. Сычев с соавт. // Кардиологический вестник. 2008. № 2. С. 38–44.

20. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином / Ю.А. Михеева, Е.С. Кропачева, И.В. Игнатьев с соавт. // Кардиология. 2008. № 3. С. 52–57.

21. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 у больных с венозными тромбозами: влияние на стабильность антикоагулянтной терапии и частоту кровотечений / Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский с соавт. // Терапевтический архив. 2011. № 6. С. 59–66.

22. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Генетические полиморфизмы CYP2C9, VKORC1 и дозирование варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Наука и инновации в медицине. 2016. № 4(4). С. 18–22.

23. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.Ю. Гиляров, Э.В. Генерозов, М.У. Магомадова с соавт. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 5. С. 65–68.

Научное издание

Давыдкин Игорь Леонидович,
Рубаненко Олеся Анатольевна,
Рубаненко Анатолий Олегович,
Щукин Юрий Владимирович

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ:
ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Монография

Корректura *О.В. Корбан*
Дизайн обложки *А.В. Андреевой*
Компьютерная верстка *Н.А. Ткачевой*

Подписано в печать 08.08.2022.
Формат 60×84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура Cambria, Century Gothic.
Усл. печ. л. 8,72. Тираж 100 экз. Заказ 6025.

ИП Хитрова О.Н.
443079, г. Самара, ул. Карла Маркса, 177В-45
Тел. (846) 372-13-90