

УДК 616.12-008.318-037

# Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція передсердь, вушко лівого передсердя, ішемічний інсульт*

Фібриляція передсердь (ФП) – один з найважливіших чинників ризику виникнення ішемічного інсульту та тромбоемболічних ускладнень у світі [4]. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік  $\geq$  75 років, цукровий діабет, інсульт, атеросклероз периферичних артерій, вік 65–74 років, жіноча стать) була запропонована для ідентифікації пацієнтів з високим тромбоемболічним ризиком, які можуть отримати користь від антикоагулянтної терапії [4]. Проте ця шкала має обмеження, оскільки відносить велику частину пацієнтів з ФП до групи пацієнтів із середнім ризиком [16]. Тромбоемболічний потенціал лівого передсердя (ЛП) – важливий чинник патогенезу пов'язаних із ФП тромбоемболічних подій [17, 21]. З іншого боку, прогностична здатність ехокардіографічних предикторів є дискусійною. Хоча тягар від симптомів аритмії асоціюється з кількістю госпіталізацій та синдромом немічі в пацієнтів з ФП, існує обмаль даних щодо зв'язку цього фактора з іншими ускладненнями [1, 5, 12].

Мета роботи – оцінити клінічні та ехокардіографічні предиктори виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження.

## Матеріал і методи

У проспективне обсерваційне дослідження з медіаною спостереження 36,8 міс (нижній квартиль – 24,9 міс, верхній квартиль – 64,6 міс) залучено 293 пацієнтів з ФП та тріпотінням перед-

сердь (ТП) неклапанного походження (середній вік –  $60,5 \pm 10,4$  року, 81 (27,65 %) жінка). Артеріальну гіпертензію виявлено у 246 (83,96 %) хворих, цукровий діабет 2-го типу – у 39 (13,3 %), інсульт в анамнезі – у 28 (9,56 %), інфаркт міокарда в анамнезі – у 30 (10,24 %) осіб. Уперше виявлений епізод аритмії був у 91 (31,06 %) хворого. На етапі залучення в дослідження 213 (72,7 %) пацієнтів мали персистентну форму аритмії, 15 (5,12 %) – тривало персистентну форму, 31 (10,58 %) – постійну форму, 34 (11,6 %) та 34 (11,6 %) – пароксизмальну. Середня кількість балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc дорівнювала  $2,25 \pm 1,46$ , середня фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) –  $52,5 \pm 11,2$  %, пацієнтів з ФВ ЛШ  $< 40$  % було 49 (16,72 %). Черезстравохідну ехокардіографію (ЧСЕКГ) перед відновленням синусового ритму виконано 263 (89,76 %) хворим, середня швидкість вигнання із вушка лівого передсердя (СШВЛП) дорівнювала  $(34,8 \pm 16,0)$  см/с.

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba apollo XG та Phillips HD 11 XE. ЧСЕКГ виконували з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків 5 МГц або 2–7 МГц за загальноприйнятою методикою з одночасним моніторингом ЕКГ. Під час ЧСЕКГ проводили двомірне сканування вушка лівого передсердя (ВЛП) з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і повздовжній. Оцінювали СШВЛП, ступінь феномена спонтанного контрастування (ФСК) і тромби у ВЛП.

Бородай Артем Олександрович, к. мед. н., наук. співр.  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

Показники трансторакальної ехокардіографії були отримані з апікальної та парастернальної позицій за допомогою режиму 2D, згідно з рекомендаціями Американського товариства фахівців з ехокардіографії [9]: об'єм ЛП, кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ бі-план, кінцевосистолічний об'єм ЛШ бі-план та ФВ ЛШ, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за методом площа – довжина, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) у діастолу. Індекси об'ємів були розраховані шляхом ділення вищеперерахованих об'ємів порожнин на площу поверхні тіла. Для оцінювання наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції для отримання ранньої швидкості наповнення ЛШ (Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Em) на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю (Sm) на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ [13].

Кліренс креатиніну розраховували за формулою Кокрофта – Голта.

Усі пацієнти або їх близькі були опитані під час повторного візиту або під час телефонного інтерв'ю та відповідали на запитання щодо базисної терапії, госпіталізацій, ускладнень, контролю міжнародного нормалізованого відношення.

Дані в таблицях представлені у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (СВ). Різницю між різними групами хворих аналізували за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона для дискретних змінних. Для цензурованих спостережень часів життя застосовували функцію життя, функцію виживання за допомогою методу множинних оцінок Каплана – Мейєра. Для порівняння вибірок використовували розрахунок критерію F Кокса. Для побудови мультivarіантної моделі застосовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса. Крім того, для оцінки дисперсії відношення ризику були розраховані відносний ризик та 95 % довірчий інтервал (ДІ) [3].

Для всіх видів аналізу значення  $P \leq 0,05$  приймалося за статистично значуще. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20.

## Результати

Протягом спостереження ішемічний інсульт виник у 32 (10,92 %) хворих: нефатальний – у 26 (8,87 %), фатальний – у 6 (2,05 %).

У табл. 1 представлено порівняння основних демографічних та клінічних характеристик пацієнтів, у яких виник інсульт, порівняно з хворими, в яких інсульт не розвинувся. Пацієнти з інсультом відрізнялися більшою сумою балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, статистично значуще вищим рівнем систолічного артеріального тиску, більш симптомним перебігом ФП–ТП відповідно до класу EHRAm, статистично значуще більшим наповненням ЛШ, що виявлялося статистично значуще вищими значеннями E/Em та систолічного тиску в легеневій артерії, статистично значуще більш вираженими показниками гіпертрофії ЛШ та масою міокарда ЛШ, а також статистично значуще зниженою СШВЛП. Водночас пацієнти не відрізнялися за віком, анамнезом аритмії, функціональним класом (ФК) серцевої недостатності за класифікацією NYHA, індексом маси тіла, рівнем якості життя та емоційним станом. Не відрізнялися пацієнти і за об'ємними показниками серця та за скоротливою здатністю ЛШ. Рівень глюкози був у середньому вищим в обох групах та статистично значуще не відрізнявся, рівень загального холестерину був вищим у групі з інсультом лише на рівні тенденції, рівень кліренсу креатиніну також був зниженим в обох групах та статистично значуще не відрізнявся між ними.

При порівнянні окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних показників (табл. 2) встановлено, що пацієнти, в яких виник інсульт, відрізнялися статистично значуще більшою частотою виявлення артеріальної гіпертензії, симптомної аритмії III–IV класу за EHRAm. Наявність ішемічного інсульту в анамнезі була статистично значуще пов'язана з виникненням інсульту в подальшому. Пацієнти групи з ішемічним інсультом статистично значуще частіше мали виражену дилатацію ЛП (індекс об'єму ЛП  $\geq 49$  мл/м<sup>2</sup>). Частота виявлення систолічної дисфункції ЛШ не відрізнялася між групами. На етапі залучення в дослідження майже половина пацієнтів, у яких у подальшому виник інсульт, мали дисфункцію ВЛП із СШВЛП  $< 24$  см/с.

Таким чином, можна підсумувати, що пацієнти, в яких протягом спостереження виник інсульт, – це хворі з важкими симптомами

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів, в яких протягом спостереження виник інсульт, та пацієнтів без інсульту (M±CB)

Показник	Без інсульту (n=262)	З інсультом (n=32)	t	P
Вік, роки	60,19±10,50	63,13±9,50	-1,51	0,13
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,17±1,40	2,91±1,50	-2,73	0,007
CAT, мм рт. ст.	126,18±11,10	130,16±13,90	-1,83	0,07
Тривалість аритмії, роки	3,93±4,90	4,69±4,60	-0,81	0,42
Клас за EHRAm	2,95±1,10	3,50±1,00	-2,65	0,009
ФК за NYHA	1,98±0,70	2,09±0,70	-0,94	0,35
HeartQoI				
Глобальний показник	1,79±0,70	1,67±0,60	0,67	0,51
Фізичний компонент	1,67±0,80	1,46±0,60	1,09	0,28
Психологічний компонент	2,10±0,80	2,22±0,60	-0,61	0,54
HADS				
Загальний показник	10,38±5,10	10,00±5,40	0,25	0,81
Тривожність	6,09±3,00	5,50±3,10	0,66	0,51
Депресія	4,35±3,20	4,50±3,20	-0,16	0,87
Індекс КДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	57,82±20,30	57,86±20,30	-0,01	0,99
ФВ ЛШ, %	52,6±11,3	50,72±10,60	0,90	0,37
Em латеральна, см/с	12,35±3,70	11,16±2,60	1,15	0,25
Sm середня, см/с	7,15±1,80	7,13±1,90	0,02	0,98
E/Em	8,86±3,90	11,78±4,20	-2,61	0,01
Stc, см/с	11,74±2,40	10,63±2,3	1,81	0,07
Індекс об'єму ЛП, мл/м <sup>2</sup>	41,07±11,90	44,69±11,50	-1,63	0,10
Індекс об'єму ПП, мл/м <sup>2</sup>	35,13±12,20	38,35±9,20	-1,44	0,15
ТМШП, см	1,36±0,30	1,47±0,30	-2,26	0,026
ТЗСЛШ, см	1,20±0,10	1,28±0,2	-2,26	0,025
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	106,92±27,50	122,43±36,90	-2,10	0,037
СШВЛП, см/с	35,69±16,20	27,73±12,70	2,50	0,013
Глюкоза, ммоль/л	5,70±1,70	6,18±2,30	-1,18	0,2
Загальний холестерин, ммоль/л	5,31±1,20	5,88±1,70	-1,95	0,052
СТЛА, мм рт. ст.	35,65±2,70	45,23±11,40	-2,83	0,005
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,44±5,70	28,99±4,60	1,05	0,30
Кліренс креатиніну, мл/хв	87,74±29,00	85,69±34,10	0,28	0,78

**Примітка.** САТ – систолічний артеріальний тиск; ПП – праве передсердя; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

аритмії, із сумою балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1, з вираженою гіпертрофією ЛШ, вираженою дилатацією ЛП, значною діастолічною дисфункцією та значно пригніченою скоротливою функцією ВЛП, що виявляється значним зниженням СШВЛП та ознаками тромбоутворення в ньому. Водночас ні тривалість анамнезу аритмії, ні вік, ні вихідний ФК серцевої недостатності, ні рівень пов'язаної зі здоров'ям якості життя, ні рівень тривожності або депресії пацієнтів суттєво не асоціювалися з розвитком інсульту в подальшому.

Структура антитромботичної терапії в пацієнтів з інсультом та без інсульту представлена в табл. 3. Хворі, в яких виник інсульт, або не застосовували антитромботичну терапію, або приймали препарати ацетилсаліцилової кисло-

ти. Пацієнти, в яких не розвинувся інсульт, частіше приймали варфарин або нові пероральні антикоагулянти.

Завданням наступної частини роботи було визначити, наскільки кожен окремий чинник підвищує ризик виникнення інсульту в подальшому, а також визначити незалежні предиктори інсульту в межах моделі багатофакторної регресії.

Розвиток інсульту був пов'язаний із сумою балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (рис. 1): найчастіше він виникав у пацієнтів із сумою балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2–3 та ≥ 4. Проте пацієнти із кількістю балів CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 мали частоту виникнення інсульту протягом спостереження 6,15 %, що є значно вищим від теоретичного порогу ризику призначення варфарину (1,7 %) та нагадує про необхідність визначення додаткових

Таблиця 2

Частота виявлення окремих демографічних, клінічних та ехокардіографічних показників у пацієнтів, в яких протягом спостереження виник інсульт, та пацієнтів без інсульту

Показник	З інсультом (n=32)	Без інсульту (n=262)	P
Чоловіки	22 (68,75 %)	190 (72,8 %)	0,62
Жінки	10 (31,25 %)	71 (27,2 %)	
Вік < 65 років	16 (50 %)	172 (65,9 %)	0,2
Вік 65–74 роки	13 (40,63 %)	71 (27,2 %)	
Вік ≥ 75 років	3 (9,38 %)	18 (6,9 %)	
Артеріальна гіпертензія			0,03
Є	1 (3,13 %)	47 (18,01 %)	
Немає	31 (96,88 %)	214 (81,99 %)	
Цукровий діабет			0,88
Є	28 (87,5 %)	226 (86,6 %)	
Немає	4 (12,5 %)	35 (13,4 %)	
Інсульт в анамнезі			0,012
Є	25 (78,13 %)	240 (91,57 %)	
Немає	7 (21,88 %)	21 (8,05 %)	
Інфаркт міокарда в анамнезі			0,4
Є	30 (93,75 %)	233 (89,27 %)	
Немає	2 (6,25 %)	28 (10,73 %)	
Клас за EHRAm			<0,001
I–IIb	10 (31,25 %)	166 (63,6 %)	
III–IV	22 (68,75 %)	95 (36,4 %)	
ФК за NYHA			0,24
I–II	23 (71,88 %)	211 (80,84 %)	
III–IV	9 (28,13 %)	50 (19,16 %)	
Вперше виявлена ФП			0,7
Є	9 (28,13 %)	82 (31,42 %)	
Немає	23 (71,88 %)	179 (68,58 %)	
Постійна форма ФП	6 (18,75 %)	25 (9,58 %)	0,11
Інша форма ФП	26 (81,25 %)	237 (90,42 %)	
ФВ ЛШ			0,86
≥ 40 %	27 (84,38 %)	217 (83,14 %)	
< 40 %	5 (15,63 %)	44 (16,86 %)	
Індекс об'єму ЛП			0,01
< 49 мл/м <sup>2</sup>	21 (65,63 %)	218 (83,52 %)	
≥ 49 мл/м <sup>2</sup>	11 (34,38 %)	43 (16,48 %)	
СШВЛП			0,007
≥ 24 см/с	15 (53,57 %)	181 (77,02 %)	
< 24 см/с	13 (46,43 %)	54 (22,98 %)	

чинників ризику і, можливо, переоцінки тих, що застосовують на сьогоднішньому етапі в пацієнтів з ФП–ТП [8].

Навантаження симптомами аритмії згідно зі шкалою EHRAm статистично значуще асоціювалося з виникненням інсульту. Аритмія із симптомами, які порушували повсякденну активність, або при якій повсякденна активність була просто неможливою, спостерігалася у 117 (39,93 %)

Таблиця 3

Антитромботична терапія в пацієнтів, в яких протягом спостереження виник інсульт, та пацієнтів без інсульту

Показник	З інсультом (n=32)	Без інсульту (n=262)
Без антитромботичної терапії	9 (28,13 %)	64 (24,52 %)
Ацетилсаліцилова кислота	15 (46,88 %)	85 (32,57 %)
Варфарин	6 (18,75 %)	78 (29,89 %)
Нові пероральні антикоагулянти	2 (6,25 %)	34 (13,03 %)

пацієнтів. Частота інсульту в групі з III–IV класом за EHRAm була значно більшою – 22 (18,8 %) проти 10 (5,68 %) пацієнтів з I–IIb класом за EHRAm, до того ж 67,74 % усіх інсультів траплялися саме в пацієнтів з III–IV класом за EHRAm (критерій Кокса 3,5; відношення шансів (ВШ) 3,25 (95 % ДІ 2,06–5,14); P<0,001).

ТМШП у діастолу ≥ 1,7 см відзначено у 30 (10,24 %) пацієнтів з ФП–ТП. Інсульти виникли у 7 (23,33 %) пацієнтів у групі з ТМШП ≥ 1,7 см проти 25 (9,51 %) у групі з меншою ТМШП (критерій Кокса 2,7; ВШ 2,42 (95 % ДІ 1,1–1,33); P=0,02).

Виразена дилатація ЛП з індексом об'єму ≥ 49 мл/м<sup>2</sup> була статистично значуще пов'язаною з більшою частотою інсультів, а саме 11 (20,37 %) проти 21 (8,9 %) у групі з індексом об'єму ЛП < 49 мл/м<sup>2</sup> протягом спостереження. Таким чином, індекс об'єму ЛП ≥ 49 мл/м<sup>2</sup> асоціювався з інсультами в подальшому (критерій Кокса 2,5; ВШ 2,29 (95 % ДІ 1,21–4,31); P=0,011).

Дисфункція ВЛП виявлялася зниженням СШВЛП та ФСК 3–4+. Кожен із цих показників мав прогностичне значення та може застосовуватися як предиктор розвитку інсульту.

Середня швидкість вигнання із ВЛП ≤ 24 см/с виявлялася у 67 (25,48 %) пацієнтів. У пацієнтів із СШВЛП ≤ 24 см/с інсульт виник у 13 (19,4 %) проти 15 (7,77 %) хворих з вищою СШВЛП. Отже, СШВЛП ≤ 24 см/с статистично значуще асоціювалося з виникненням інсульту протягом спостереження (критерій Кокса 2,64; ВШ 2,5 (95 % ДІ 1,39–4,49); P=0,007).

Помірний-виражений ФСК 3–4+ з високим ступенем статистичної значущості асоціювався з виникненням інсульту. Група ФСК 3–4+ складалася із 78 (29,77 %) пацієнтів. У 19 (24,36 %) пацієнтів з ФСК 3–4+ у подальшому виник інсульт порівняно з 9 (4,97 %) пацієнтів з ФСК 1–2+, і таким чином, більшість інсультів припадали саме на

Таблиця 4

Моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для предикторів виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження

Показник	Бета	Стандартна похибка	t	Експонентна Бета	Статистика Вальда	P
<b>Модель 1</b>						
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,37	0,12	3,08	1,45	9,50	0,002
III–IV клас за EHRAm	1,27	0,39	3,22	3,54	10,34	0,001
ТМШП ≥ 1,7 см	1,11	0,45	2,49	3,05	6,19	0,013
ФВ ЛШ < 40 %	-0,24	0,50	-0,47	0,79	0,22	0,64
<b>Модель 2</b>						
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,30	0,12	2,45	1,34	5,99	0,014
ФСК 3–4+	-1,21	0,38	-3,19	0,30	10,20	0,0014
ФВ ЛШ < 40 %	-0,29	0,50	-0,59	0,75	0,34	0,56
<b>Модель 3</b>						
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,95	0,39	2,44	2,59	0,95	0,39
Індекс об'єму ЛП ≥ 49 мл/м <sup>2</sup>	0,40	0,11	3,61	1,49	0,40	0,11
ФВ ЛШ < 40 %	-0,32	0,51	-0,64	0,72	-0,32	0,51

групу хворих із ФСК 3–4+ (критерій Кокса 5,74; ВШ 4,9 (95 % ДІ 2,96–8,09); P<0,001).

Тромб у ЛШ асоціювався зі статистично значущим підвищенням ризику розвитку інсульту в подальшому. Хоча мобільні тромби у ЛШ виявлялися лише у 12 (4,1 %) випадків, проте у 4 (33,33 %) пацієнтів із тромбами в ЛШ розвинувся у подальшому інсульт (критерій Кокса 4,03; ВШ 3,3 (95 % ДІ 1,16–9,4); P=0,02).

Таким чином, при однофакторному аналізі найбільш вагомими предикторами подальшого розвитку інсульту були: сума балів за шкалою

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, клас за EHRAm, ТМШП у діастолу ≥ 1,7 см, індекс об'єму ЛП ≥ 49 мл/м<sup>2</sup> та ФСК 3–4+.

У межах багатофакторної моделі пропорційних інтенсивностей Кокса (табл. 4) можна побачити, що серед предикторів ризику симптомна аритмія III–IV класу за EHRAm, ФСК 3–4+, ТМШП ≥ 1,7 см та індекс об'єму ЛП ≥ 49 мл/м<sup>2</sup> незалежно від інших сильних предикторів були пов'язані з виникненням ішемічного інсульту в подальшому.

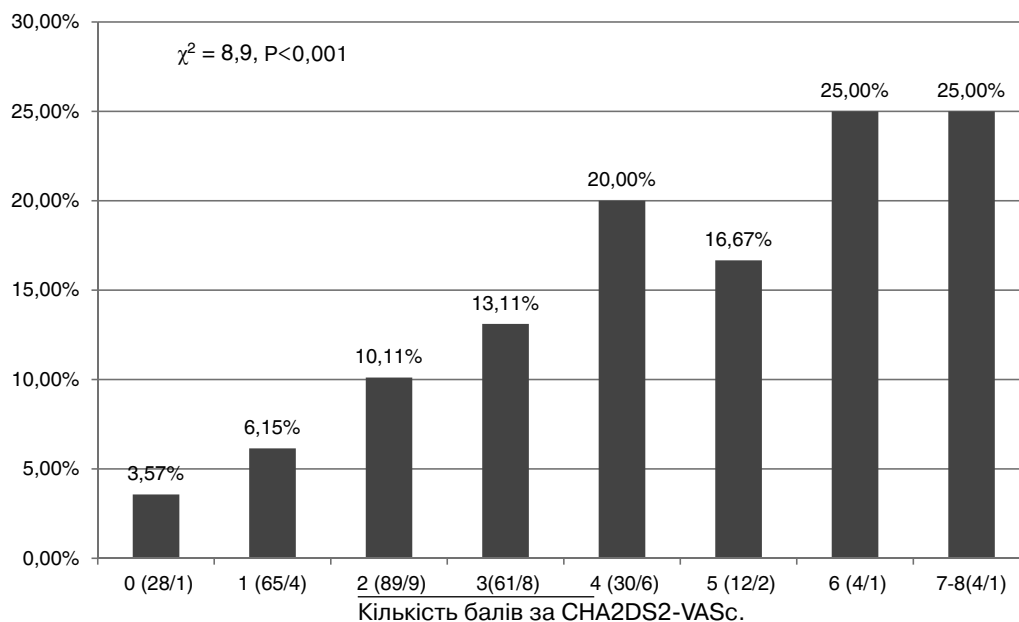


Рис. 1. Частота виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь та різною сумою балів CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. У дужках наведено загальну кількість пацієнтів та кількість тих, в яких виник інсульт.

Таблиця 5

Моделі багатофакторної регресії пропорційних інтенсивностей Кокса для предикторів виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження

Показник	Бета	Стандартна похибка	t	Експонентна Бета	Статистика Вальда	P
<b>Модель 1</b>						
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,249	0,124	2,009	1,28	4,03	0,045
Кількість балів за ФЕМП	0,869	0,172	5,054	2,38	25,5	<0,001
<b>Модель 2</b>						
Кількість балів за ФЕМП	0,98	0,19	5,15	2,66	26,54	<0,001
Вік	0,04	0,02	1,86	1,04	3,48	0,06
Стать	-0,39	0,42	-0,95	0,67	0,90	0,34
Цукровий діабет	0,10	0,55	0,18	1,11	0,03	0,85
Інсульт в анамнезі	0,78	0,47	1,67	2,19	2,80	0,09
Інфаркт міокарда в анамнезі	-1,06	0,76	-1,39	0,35	1,94	0,16
ФК за NYHA	-0,19	0,31	-0,59	0,83	0,35	0,55

Враховуючи високу прогностичну здатність предикторів ФСК 3–4+, III–IV клас за EHRAm, ТМШП  $\geq 1,7$  см та індекс об'єму ЛП, кожному із цих факторів була надана сума балів 1, та визначено, що ця шкала, скорочено ФЕМП, має прийнятну дискримінативну здатність щодо ризику порушення мозкового кровообігу протягом спостереження (рис. 2).

У межах моделей багатофакторної регресії сума балів за ФЕМП (ФСК 3–4+ – 1 бал, III–IV клас за EHRAm – 1 бал, ТМШП  $\geq 1,7$  см – 1 бал, та індекс об'єму ЛП  $\geq 49$  мл/м<sup>2</sup> – 1 бал) була предиктором подальшого розвитку інсульту, незалежним від кількості балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc,

віку, статі, цукрового діабету, наявності в анамнезі інсульту, інфаркту міокарда, ФК за NYHA (табл. 5).

Таким чином, у межах багатофакторного аналізу шкала ФЕМП мала незалежну від кількості балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та інших чинників ризику прогностичну здатність.

При побудові ROC-кривої визначено, що ФЕМП має прийнятну площу під кривою (0,76 $\pm$ 0,045; P<0,001) та асимптотичний 95 % ДІ з нижньою межею 0,67 та верхньою межею 0,85 (рис. 3).

Оскільки 41 (44,09 %) пацієнт з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0–1 та 105 (70 %) пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2–4 мали кількість балів за ФЕМП  $\geq 1$ , можливо, її використання допоможе виокремити групу з високим ризиком серед хворих із середнім та особливо з низьким ризиком виникнення інсульту.

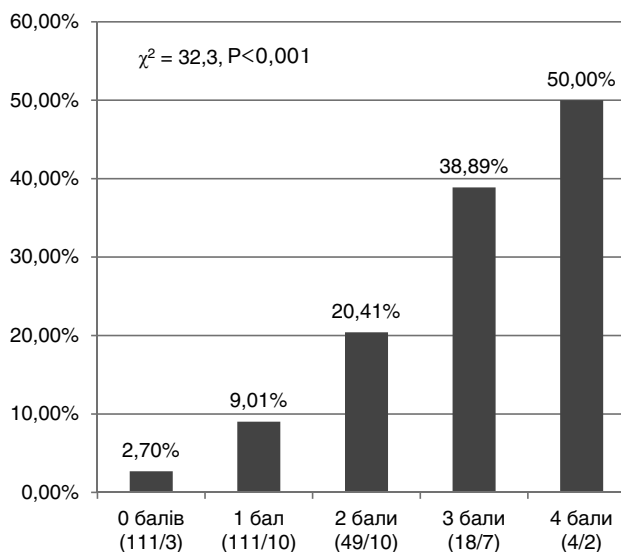


Рис. 2. Частота випадків інсульту в пацієнтів з різною сумою балів за шкалою ФЕМП (ФСК 3–4+, III–IV клас за EHRAm, ТМШП  $\geq 1,7$  см). У дужках наведено загальну кількість пацієнтів та кількість тих, в яких виник інсульт.

## Обговорення

На цей час ведеться пошук шляхів поліпшення прогнозування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП–ТП. Незважаючи на те, що CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc є простим інструментом оцінки ризику інсульту, результати окремих досліджень демонструють, що CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc має недостатню здатність щодо визначення пацієнтів з низьким або середнім ризиком [4]. Наприклад, у нашому дослідженні 85 (39,53 %) пацієнтів з ФСК 3–4+ мали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0–1. Серед пацієнтів з кількістю балів за CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 інсульт виник у 1 (3,57 %), а серед пацієнтів з 1 балом – у 4 (6,15 %). У іншому ж дослідженні, в якому при ЧСЕКГ виявлено 10 % тромбів у ВЛП, 77 % пацієнтів

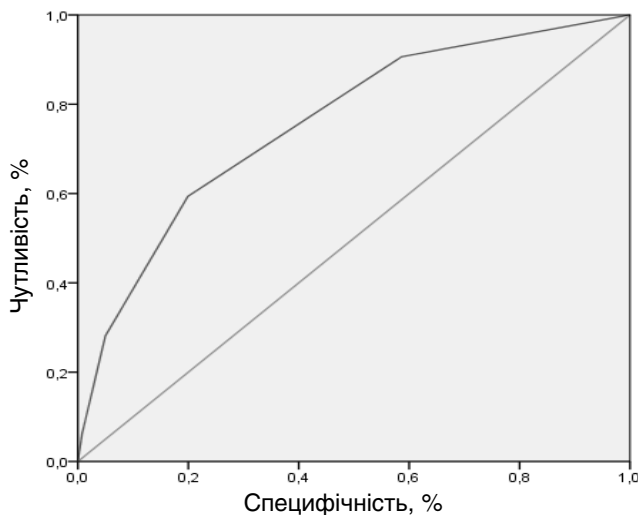


Рис. 3. ROC-крива для кількості балів за шкалою ФЕМП як предиктора виникнення ішемічного інсульту протягом спостереження.

ентів з тромбами мали суму балів за  $\text{CHA}_2\text{DS}_2 \leq 2$  [19]. Розмір ЛП має певну прогностичну здатність за даними низки досліджень. Так, продемонстровано, що розмір ЛП 4,5–5 см має лінійний зв'язок з тромбоемболічними ускладненнями та при розмірі більше 5 мм цей зв'язок зростає експоненціально [6]. В іншому проспективному обсерваційному дослідженні продемонстровано, що діаметр ЛП  $\geq 4,5$  см та  $> 5$  см асоціювалися з подальшим розвитком інсульту незалежно від  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , його компонентів і застосування антикоагулянтних препаратів [7]. Гіпертрофія ЛШ є одним із визначених чинників ризику інсульту, а її вплив на прогноз у пацієнтів з ФП продовжують вивчати. Наприклад, попередні дослідження показали, що підвищена маса міокарда ЛШ та відносна товщина стінки міокарда асоціювалися з вищим ризиком інсульту, який особливо підвищувався при її концентричному варіанті [20]. Post hoc аналіз дослідження Atrial Fibrillation Followup Investigation of Rhythm Management продемонстрував, що гіпертрофія ЛШ, яку оцінювали за показником маси міокарда, була незалежним предиктором як загальної смертності, так і інсульту в пацієнтів з ФП [2]. Аналіз дослідження ARAPACIS показав високу поширеність гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з неклапанною ФП (52 %). У цьому дослідженні пацієнти з гіпертрофією ЛШ також мали високий ризик тромбоемболічних подій [14]. Дані, отримані в групах пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією, чітко вказують на те, що  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  має

відносно низьку прогностичну точність у цих пацієнтів, що, на думку авторів, пояснюється невеликим поширенням судинних чинників ризику. Так, у одному дослідженні 27,5 % пацієнтів мали кількість балів за  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  0, із них у 9,8 % трапилися тромбоемболічні події протягом спостереження [6].

Таким чином, подальші спроби поліпшення стратифікації ризику особливо в пацієнтів з низьким-середнім ризиком є актуальними. У більшості випадків автори досліджень концентруються на додаванні ехокардіографічних показників до шкали  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . В одному дослідженні автори брали до уваги знижену ФВ ЛШ та дилатацію ЛП, проте отримали лише помірне поліпшення прогностичної здатності у вторинних сурогатних кінцевих точках, а саме ознаках тромбоутворення при ЧСЕКГ [15]. У дослідженнях показників ЧСЕКГ, ФСК 4+ незалежно від  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  асоціювався з розвитком інсульту протягом спостереження [11, 21]. На цей час у літературних джерелах немає даних щодо прогностичної здатності шкали симптомів EHRAm, проте результати реєстру ORBIT-AF продемонстрували, що пацієнти з III–IV класом за EHRAm мали статистично значуще вищу частоту госпіталізацій [5]. Водночас отримано цікаві дані щодо зв'язку серцево-судинної смертності та захворюваності з тяжкістю симптомів аритмії, що оцінювалася за Toronto AF Severity Scale в дослідженні RACE II: пацієнти з найбільш тяжкими симптомами аритмії мали найбільшу частоту комбінованої кінцевої точки 19 % проти пацієнтів з помірними симптомами 10 % або з незначними симптомами 9 % ( $P=0,01$ ) [18]. Отже, на думку автора, використання ехокардіографічних показників та шкали EHRAm може мати додаткові переваги у прогнозуванні судинних подій у пацієнтів з ФП–ТП, проте потребує уточнення в подальших дослідженнях.

## Висновки

Оцінка феномена спонтанного контрастування у вушку лівого передсердя із значенням 3–4+ – 1 бал, індексу об'єму лівого передсердя із значенням  $\geq 49$  мл/м<sup>2</sup> – 1 бал, товщини міжшлуночної перегородки із значенням  $\geq 1,7$  см – 1 бал та ступеня навантаження симптомами аритмії за шкалою EHRAm із значенням III–IV класу – 1 бал у межах однієї шкали незалежно від кількості балів за  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  асоціюється з

подальшим виникненням інсульту та може поліпшити прогнозування його виникнення особливо в пацієнтів з низьким або середнім ризиком.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – О.С., А.Б.; збір матеріалу – А.Б., Е.Б.; статистичне опрацювання даних, написання статті – А.Б.*

## Література

1. Сичов О.С., Бородай А.О., Бородай Е.С. Предиктори виникнення серцево-судинних подій пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – № 6. – С. 64–75.
2. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 303–e308.
3. Cleophas T.J., Zwinderman A.J., Cleophas T.F., Cleophas E.P. *Statistics Applied to Clinical Trials.* – 4th ed. – Springer Science + Business Media B.V, 2009.
4. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51 (8). – P. 810–815.
5. Freeman J.V., Simon D.N., Go A.S. et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2015. – Vol. 8 (4). – P. 393–402.
6. Guttman O.P., Pavlou M., O'Mahony C. et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA) // *Eur. J. Heart Failure.* – 2015. – Vol. 17 (8). – P. 837–845.
7. Hamatani Y., Ogawa H., Takabayashi K. et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Scientific Reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 31042. doi:10.1038/srep31042.
8. Joundi R.A., Cipriano L.E., Sposato L.A., Saposnik G. Stroke outcomes research working group. ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47. – P. 1364–1367.
9. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
10. Liu S., Li X., Shi Q., Hamilton M. et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – P. 1–7. doi: 10.1080/03007995.2017.1384370. [Epub ahead of print]
11. Lowe B.S., Kusunose K., Motoki H. et al. Prognostic significance of left atrial appendage “Sludge” in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor // *J. Amer. Society Echocardiography.* – 2014. – Vol. 27 (11). – P. 1176–1183.
12. Mlynarska A., Mlynarski R., Golba K.S. Older age and a higher EHRA score allow higher levels of frailty syndrome to be predicted in patients with atrial fibrillation // *The Aging Male.* – 2017. – Vol. 20 (1). – P. 21–27.
13. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
14. Proietti M., Marra A.M., Tassone E.J. et al. Frequency of left ventricular hypertrophy in non-valvular atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116. – P. 877–882.
15. Providência R., Botelho A., Trigo J. et al. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters // *Europace.* – 2011. – Vol. 14. – P. 36–45.
16. Rietbrock S., Heeley E., Plumb J., van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS<sub>2</sub>) risk stratification scheme // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 57–64.
17. Thambidorai S.K., Murray R.D., Parakh K. et al. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thromboembolic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study) // *Amer. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 935–941.
18. Vermond R.A., Crijns H.J.G.M., Tijssen J.G.P. et al. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study // *EP Europace.* – 2014. – Vol. 16 (10). – P. 1417–1425.
19. Vincelj J., Sokol I., Jaksic O. Prevalence and clinical significance of left atrial spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography // *Echocardiography.* – 2002. – Vol. 19. – P. 319–324.
20. Wang S., Xue H., Zou Y. et al. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese // *Hypertens. Res.* – 2014. – Vol. 37. – P. 870–e874.
21. Zhao Y., Ji L., Liu J. et al. Intensity of left atrial spontaneous echo contrast as a correlate for stroke risk stratification in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Scientific Reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 27650. doi:10.1038/srep27650

Надійшла 13.01.2018 р.



## Факторы, влияющие на риск развития ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией – трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско”  
НАМН Украины», Киев

**Цель работы** – оценить клинические и эхокардиографические предикторы ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП–ТП) неклапанного происхождения.

**Материал и методы.** В проспективное наблюдательное исследование с медианой наблюдения 36,8 мес было включено 293 пациента с ФП–ТП неклапанного происхождения (средний возраст – (60,5±10,4) года, 81 (27,65 %) женщина). Средняя сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 2,25±1,46. Всем больным провели клиническое обследование и трансторакальную эхокардиографию. Чреспищеводную эхокардиографию выполнили у 263 (89,76 %) пациентов.

**Результаты.** В течение наблюдения ишемический инсульт возник у 32 (10,92 %) больных: нефатальный – у 26 (8,87 %), а фатальный – у 6 (2,05 %). С возникновением инсульта ассоциировались такие показатели: индекс объема левого предсердия ≥ 49 мл/м<sup>2</sup> (P=0,011), феномен спонтанного контрастирования 3–4+ (P<0,001), толщина межжелудочковой перегородки ≥ 1,7 см (P=0,02) и III–IV класс по EHRAm (P<0,001). Сумма баллов по шкале ФЕМП (феномен спонтанного контрастирования 3–4+ – 1 балл, III–IV класс по EHRAm – 1 балл, толщина межжелудочковой перегородки ≥ 1,7 см – 1 балл, индекс объема левого предсердия ≥ 49 мл/м<sup>2</sup> – 1 балл) была предиктором развития ишемического инсульта в дальнейшем (относительный риск 2,38 (95 % доверительный интервал 1,68–3,37); P<0,001), независимым от количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (относительный риск 1,28 (95 % доверительный интервал 1,0–1,62); P=0,045).

**Выводы.** Шкала ФЕМП может применяться для оценки риска возникновения ишемического инсульта независимо от CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. С целью снижения риска возникновения ишемического инсульта рекомендуется соблюдение рекомендаций по антикоагулянтной терапии независимо от выбранной стратегии контроля аритмии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, ишемический инсульт.

## Factors influencing the risk of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation-flutter

O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**The aim** – to evaluate clinical and echocardiographic predictors of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter (AF-AFI).

**Material and methods.** In a prospective observational study with a median follow-up of 36.8 months we examined 293 patients with non-valvular AF-AFI with a mean age 60.5±10.4 years, 81 (27.65 %) patients were females. Mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 2.25±1.46. All patients underwent clinical examination and transthoracic echocardiography. Transesophageal echocardiography was performed in 263 (89.8 %) patients.

**Results.** Ischemic stroke (IS) occurred in 32 (10.92 %) cases: non-fatal IS – in 26 (8.87 %) cases, fatal IS – in 6 (2.05 %) cases. Onset of IS was associated with left atrial (LA) volume index ≥ 49 ml/m<sup>2</sup> (P=0,011), left atrial appendage spontaneous echo contrast (SEC) 3–4+ (P<0.001), interventricular septum thickness (IVS) ≥ 1.7 cm (P=0.02) and class EHRAm III–IV (P<0,001). SEIL scale (SEC 3–4+ – 1 point, EHRAm III–IV – 1 point, IVS thickness ≥ 1.7 cm – 1 point, LA index ≥ 49 ml/m<sup>2</sup> – 1 point) was an independent predictor of occurrence of IS, relative risk (RR) 2.38 (95 % CI 1.68–3.37), P<0.001, independent of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, RR 1.28 (95 % CI 1.0–1.62), P=0.045.

**Conclusions.** SEIL scale may be used for assessment the risk of ischemic stroke in patients with AF-AFI independent of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale.

**Key words:** atrial fibrillation, left atrial appendage, ischemic stroke.