

**А.И. Дядык¹, Л.С. Холопов¹, Е.В. Щукина¹, Н.А. Прокопенко²,
О.Е. Зайцева¹, Е.И. Черняева^{1, 2}**

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

² Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк

Эпидемиология, патофизиология и факторы риска развития тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Освещены современные взгляды на вопросы эпидемиологии, патофизиологии и факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. Охарактеризована роль различных методов в определении риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Рассмотрены преимущества и недостатки шкал для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения.

Эпидемиология фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое персистирующее нарушение ритма сердца в клинической практике. В Швеции ФП выявляют у около 1,0 % взрослого населения, в США – у 0,5–0,9 % взрослого населения, у 4–5 % лиц в возрасте 65–80 лет и в 10 % случаев в более пожилом возрасте [4, 25, 26, 28, 52, 84]. В Европе распространенность ФП в общей популяции взрослого населения составляет 1,6–2,0 %, а у лиц старше 65 лет – около 10 %. В Западной Европе с населением более 500 млн человек по меньшей мере 8,2 млн имеют ФП. Причем эти показатели не отвечают реальным уровням, так как нередко ФП протекает без каких-либо субъективных ощущений и диагностируется с опозданием [4, 15, 16, 20, 25, 26, 40].

За последние три десятилетия наблюдают отчетливое увеличение распространенности ФП, что связано с рядом факторов – постарение населения, прогрессирующее нарастание распространенности артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), сахарного диабета

(СД) 2-го типа, метаболического синдрома [5, 26, 63, 64, 82].

ФП представляет собой не только распространенное, но и серьезное нарушение ритма, существенно ухудшающее качество жизни и прогноз пациентов [8, 9, 20, 25, 26, 40, 56].

Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий

Среди клинических проявлений ФП, влияющих на качество жизни и прогноз, важное место занимают тромбоэмболические осложнения (ТЭО), характеризующиеся широким спектром локализации – преимущественно в головном мозге (около 2/3 всех случаев) и реже в почках, селезенке, мезентериальных сосудах, сосудах конечностей, сердца, легких. По данным многочисленных исследований, частота ТЭО и их локализация неоднозначны, что объясняется как изучением неоднородных групп больных, так и использованием различных диагностических методов. Кроме того, у части лиц с ФП развитие инфарктов может быть результатом локального формирования окклюзирующих тромбов. Вместе

с тем, однозначно признается существенное преимущество локализации ТЭО в сосудах головного мозга. Частота ишемических инсультов при ФП приблизительно в 10 раз превышает частоту тромбоэмболий в другие органы, что частично может быть объяснено более высокой частотой «тихих» эмболий в системной циркуляции [2, 5, 28, 50, 53, 70].

По данным различных исследований, проводимых до применения антикоагулянтов, риск развития ТЭО у больных без ревматического поражения митрального клапана (ФП неклапанного генеза) в 5 раз превышал таковой в сравниваемых группах лиц с синусовым ритмом (СР), а при клапанной ФП (митральные пороки сердца) – в 17 раз [10, 25, 81].

Давно признана тесная связь между ФП и риском развития инсультов. Примерно у 1 из 3 пациентов с ФП, не получавших антикоагулянты, развивается ишемический инсульт, патогенез которого в 2/3 случаев кардиоэмболический и в 1/3 – атеротромботический. При этом кардиоэмболические инсульты протекают тяжелее и ассоциируются с более высокой частотой ранних летальных исходов [10, 38, 43, 53].

Около 15–20 % всех ишемических инсультов обусловлено ТЭО, осложняющими ФП. Результаты исследований, проведенных в последние десятилетия, показали повышение риска развития ишемических инсультов у больных с ФП в 4–5 раз, по сравнению с таковыми с СР [20, 23, 25, 26, 40].

Источником ТЭО являются тромбы, формирующиеся в предсердиях (преимущественно, в левом предсердии (ЛП) и, прежде всего, в ушке ЛП (УЛП), что объясняется анатомическими и функциональными особенностями последнего). По данным 23 исследований, источником ТЭО у пациентов с неклапанной ФП в 91 % случаев оказалось УЛП. В то же время, у больных с ФП клапанного генеза удельный вес УЛП в качестве источника ТЭО оказался значительно ниже и составил 57 %. По мнению M.F. Stoddard, преимущественное формирование тромбов в ЛП (в большинстве случаев в УЛП) обусловлено различиями в размерах левого и правого (ПП) предсердий, узостью УЛП, что предрасполагает к стазу крови в нем. Кроме того, потенциальным источником ТЭО при ФП могут быть тромбы в левом желудочке (ЛЖ) [4, 7, 75].

Тромбы, формирующиеся в ЛП и в УЛП, а также в ПП, носят динамический характер. Первоначально сформировавшийся тромб характеризуется мобильностью, а следовательно, высоким риском отрыва, приводящего к ТЭО. Тромбы могут увеличиваться, уменьшаться и

даже разрешаться под влиянием антикоагулянтной терапии [4, 33, 34].

Таким образом, ведущей причиной ТЭО (прежде всего, ишемических инсультов) при ФП, являются тромбоэмболии из ЛП (чаще из УЛП), и значительно реже из ЛЖ. Кроме того, нарушение мозгового кровообращения может быть обусловлено патофизиологическими механизмами, присущими церебральному атеросклерозу, АГ, СН и геморрагическим процессам. В связи с этим установление этиологии инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов с ФП представляет существенные затруднения [4, 24, 34].

Больным с ФП присущ высокий риск развития повторных инсультов, частота которых в первый год после перенесенных мозговых катастроф составляет около 12–20 % [4, 60, 76].

Приведенные данные о частоте инсультов, базирующиеся главным образом на клинических проявлениях, очевидно, не отражают истинную частоту мозговых тромбоэмболий при ФП, так как по данным компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии у пациентов с ФП нередко выявляются церебральные инфаркты при отсутствии отчетливой клинической симптоматики, которые именуются как «тихие» [4, 53, 70].

Механизмы формирования предсердных тромбов при фибрилляции предсердий

Формирование предсердных тромбов при ФП представляется сложным и многогранным, что обусловлено как широким спектром этиологических факторов, ассоциируемых с ФП, ее вариантами, различиями в возрасте больных, так и нередко наличием сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к тромбообразованию [4, 21, 22, 65].

Более 150 лет назад Р. Вирхов предложил триаду факторов, необходимых для формирования тромбов, включающую: повреждение эндокарда, стаз крови и гиперкоагуляционное состояние. В многочисленных исследованиях продемонстрировано наличие этих трех компонентов при ФП, в связи с чем сегодня ФП рассматривают как протромботическое или гиперкоагуляционное состояние [4, 21, 22].

Поражение эндокарда предсердий

У пациентов с ФП продемонстрированы существенные изменения эндокарда ЛП (особенно УЛП), характеризующиеся его отеком, утолщением за счет фиброзно-эластической

ткани (так называемый эндокардиофиброэластоз), небольшими участками эндокардиального оголения и агрегации тромбоцитов. Причем эти изменения менее выражены в ПП. Представлены доказательства развития дисфункции эндотелия, характеризующейся нарушением синтеза оксида азота, что приводит к адгезии моноцитов и тромбоцитов к нему, предрасполагая к развитию тромбов. О наличии дисфункции эндотелия при ФП свидетельствуют повышенные уровни биомаркеров его поражения – фактора Виллебранда, тромбомодулина или растворимого Е-селектина [21, 22, 39].

Повышенная экспрессия молекул адгезии в эндокарде предсердий, наблюдаемая при ФП, индуцирует адгезию лейкоцитов, что ведет к формированию гранулоцито-тромбоцитарных конъюгатов в нем, образование которых интенсифицируется у пациентов с СД, АГ и СН [17, 21, 22].

Структурное ремоделирование предсердий, наблюдаемое при ФП, может способствовать развитию гиперкоагуляционного состояния как вследствие увеличения стаза крови, так и патологических изменений эндокарда [3, 21, 22].

Патологический стаз крови в предсердиях

Частота формирования тромбов при ФП в ЛП (и особенно в УЛП) существенно выше, чем в ПП, что в определенной мере объясняется анатомическими особенностями предсердий. Так, УЛП представляет удлинненную структуру с узким входным отверстием, что предрасполагает к развитию стаза крови в нем. В связи с этим УЛП характеризуется высоким риском формирования тромбов в нем. Такой риск имеет место при СР, но существенно возрастает при ФП в связи с отсутствием систолы предсердий, что ассоциируется с развитием или усугублением стаза в них (прежде всего в УЛП). Длительность ФП коррелирует с увеличением риска формирования тромбов. Более того, частые самопроизвольно (или под влиянием антиаритмической терапии) заканчивающиеся эпизоды пароксизмальной ФП также ассоциируются с риском формирования тромбов, одной из причин чего являются «колебания» ритма. Риск формирования тромбов, а следовательно, ишемических инсультов, остается высоким после восстановления СР за счет механизма предсердного «оглушения», имеющего место длительное время (месяцы) после устранения ФП. Персистенция ФП обуславливает развитие или прогрессирование дилатации ЛП, что, в свою очередь, усугубляет стаз

крови в нем, а следовательно, значительно повышает вероятность формирования тромба [66, 73].

Довольно низкая частота выявления тромбов в ЛП и ТЭО у лиц молодого возраста с идиопатической ФП позволяет говорить, что стаз крови, развивающийся в этих структурах при ФП, является только одним из факторов, обуславливающих тромбообразование [32, 65].

В ряде исследований показано наличие тесной корреляции риска развития ишемических инсультов с размерами ЛП, что позволяет рассматривать наличие дилатации ЛП как независимый фактор формирования в нем тромбов, а следовательно, ТЭО [21, 22].

Функциональные нарушения компонентов крови

Представлены результаты исследований об ассоциации ФП с протромботическим состоянием, характеризующимся повышенными уровнями в плазме крови растворимого Р-селектина (маркера активации тромбоцитов), фибриногена (предшественника нерастворимого фибрина и важного реологического фактора), фактора Виллебранда, маркеров эндотелиальной дисфункции и других гемостатических факторов [21, 39, 65].

Однако в этих исследованиях у большинства больных наблюдали факторы, индуцирующие развитие ФП (прежде всего, кардиоваскулярные), оказывающие заметное влияние на уровни гемостатических маркеров. В связи с этим остается предметом дискуссии, обусловлено ли протромботическое состояние непосредственно ФП или оно ассоциируется с аритмией [22, 39, 65].

Р. Fu и соавторы изучили уровни растворимого Р-селектина, фибриногена и фактора Виллебранда у 90 лиц в возрасте в среднем ($54,1 \pm 10,1$) года с идиопатической ФП. По сравнению с контролем выявлены высокие уровни растворимого Р-селектина ($(33,4 \pm 7,4)$ по сравнению с $(29,2 \pm 6,5)$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$) и фибриногена ($(3,3 \pm 0,9)$ по сравнению с $(3,0 \pm 0,6)$ Т/л в контроле, $p = 0,02$). Различий в уровнях фактора Виллебранда не было. Экспрессию фактора Виллебранда в эндотелиальных клетках УЛП у пациентов с ФП продемонстрировали М. Fukuchi и соавторы, отметив его увеличение на кардиальном уровне. Этим, по мнению R. Fu и соавторов, можно объяснить отсутствие повышения фактора Виллебранда в плазме, установленного в их исследовании. Эти результаты послужили основанием для авторов рассматривать ФП как непосредственную причину развития протромботического состояния [21, 22, 39].

В многочисленных исследованиях выявлена ассоциация повышенных уровней в плазме крови протромботических маркеров с наличием тромбов в УЛП у больных с ФП. Так, S. Nabaga и соавторы изучили уровни D-димера фибрина плазмы, используемые в клинической практике в качестве маркеров формирования фибрина. В исследовании участвовали 925 пациентов с неклапанной ФП. По данным трансэзофагеальной эхокардиографии тромбы в УЛП выявлены у 21,8 % больных с уровнями D-димера выше 1,15 мкг/мл и только у 3,1 % – с уровнями D-димера ниже 1,15 мкг/мл. Уровни D-димера плазмы крови оказались значимым независимым фактором риска развития тромбов в УЛП ($p < 0,0001$) [47]. Представляются важными результаты недавно опубликованных дополнительных анализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) RE-LY и ARISTOTLE, посвященных изучению роли биомаркеров в диагностике и прогнозировании ТЭО при ФП.

Так, в исследовании RE-LY, включавшем 6216 лиц с ФП, показана тесная ассоциация между фоновыми уровнями D-димера в плазме крови с риском развития инсультов и сердечно-сосудистой смертностью независимо от факторов риска, обозначенных в шкале CHADS₂. Эти результаты подтверждены в масштабном исследовании ARISTOTLE, в котором показано, что фоновые значения D-димера, независимо от проводимой терапии антагонистами витамина К, тесно коррелировали с риском возникновения инсультов и смерти [37, 45, 49, 51].

Повышение в плазме крови содержания D-димера, протромбиновых фрагментов 1+2 и тромбин-антитромбиновых комплексов при ФП, свидетельствующее о патологическом тромбогенезе, продемонстрировано и в ряде других исследований. Также показана ассоциация высокого риска развития ТЭО у больных с ФП при уровнях в плазме D-димера выше 150 нг/мл [29, 61, 67].

По мнению Z. Hijazi и соавторов, базирующемся на результатах исследований RE-LY и ARISTOTLE и других, D-димер может служить важным маркером риска развития инсультов при ФП [51].

Динамическое взаимодействие эндотелия сосудов и камер сердца с тромбоцитами, формирование фибрина с фибринолизом в норме предохраняет от интракардиального и интраваскулярного формирования тромбов. При дефектах компонентов этого взаимодействия при различных патологических состояниях и заболеваниях (в том числе и при ФП) нарушается динамическое равновесие между свертывающей

и противосвертывающей системами, что может вести к развитию интраваскулярного тромбоза и/или формированию интракардиальных тромбов [4, 27].

Повреждение целостности сосудистой стенки сопровождается как снижением тромборезистентных свойств эндотелия, так и возникновением контакта с кровью таких субэндотелиальных адгезивных лигандов, как коллаген, фибронектин, фактор Виллебранда, ламинин и тромбоспондин, обладающих высокой аффинностью к специфическим гликопротеиновым рецепторам IIb и IIIa, в связи с чем их контакт с тромбоцитами в месте сосудистого повреждения ведет к быстрой и интенсивной адгезии последних. Независимые медиаторы, включающие тромбоксан А₂, аденозиндифосфат, серотонин, адреналин и тромбин, соединяясь с соответствующими тромбоцитарными рецепторами, вызывают каскад внутриклеточных реакций, ведущих к активации адгезированных тромбоцитов и их агрегации. Активированные тромбоциты дегранулируются, секретирова при этом хемотаксины, факторы свертывания крови и вазоконстрикторы, рекрутирующие, в свою очередь, дополнительно тромбоциты в участки сосудистого повреждения [21, 39, 46, 52].

Активация коагуляционной системы в зоне адгезии и агрегации тромбоцитов обуславливает формирование и стабилизацию тромбов посредством продукции тромбина и конверсии фибриногена в фибрин [21, 22].

Заслуживает внимания сообщение о состоянии коагуляции и активности тромбоцитов у больных с пароксизмальной ФП [74]. При продолжительности ФП до 6 ч признаки гиперкоагуляции отсутствовали. У пациентов с продолжительностью пароксизма более 12 ч оказались повышенными, по сравнению с таковыми с продолжительностью менее 12 ч, уровни комплекса тромбин-антитромбин III (различия статистически незначимы), а также β-тромбоглобулина и IV тромбоцитарного фактора (различия статистически значимы). Причем у лиц с продолжительностью пароксизма более 12 ч повышения маркеров коагуляции и активации тромбоцитов сохранялись в течение 7 дней после восстановления СР. Важно отметить, что обсуждаемые изменения имели место как у больных с ФП, развившейся при различных поражениях сердца, так и при идиопатической [74].

Нарушения фибринолиза

Выявляемое при ФП усиление фибринолиза, характеризующееся повышением концентрации тканевого активатора пламиногена, ингибитора

тканевого активатора плазминогена и снижением уровней плазмин-антиплазминового комплекса, рассматривают как ответ на развившееся протромботическое состояние [21, 22].

На рисунке показаны ведущие механизмы, обуславливающие развитие протромботического состояния при ФП [21, 22].

Другие механизмы развития ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак при фибрилляции предсердий

Тромбоэмболический генез инсультов при ФП признается доминирующим. В то же время, развитие инсультов при ФП может быть результатом снижения церебрального кровотока и/или сгущения крови, обусловленных аритмией и нередким применением диуретиков.

При развитии ФП наблюдают снижение церебрального кровотока на 5,5–17,5 % по сравнению с таковым при СР. Сообщается о развитии сгущения крови при пароксизмах ФП, что связывают с уменьшением секреции вазопрессина (антидиуретического гормона) и увеличением секреции предсердного натрийуретического пептида [4, 22].

Факторы риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Высокая распространенность ТЭО у пациентов с ФП, их серьезные медицинские и социально-экономические последствия стали основанием для поисков факторов риска их развития и эффективных лечебных подходов в целях первичной и вторичной профилактики тромбоэмболий.

В многочисленных исследованиях показано, что риск развития ТЭО при ФП далеко неоднозначен и определяется многими факторами. В связи с этим представляется важным установить необходимость проведения антитромботической терапии и ее особенностей у конкретного больного на основании изучения наличия у него факторов риска ТЭО (прежде всего, ишемических инсультов) [53, 57, 70, 75].

На протяжении последних трех десятилетий интенсивно изучают различные факторы и их комбинации, определяющие риск развития ТЭО при ФП, в результате чего разработаны современные шкалы риска развития ТЭО, регламентирующие лечебную тактику, направленную на их профилактику [31, 35, 68].

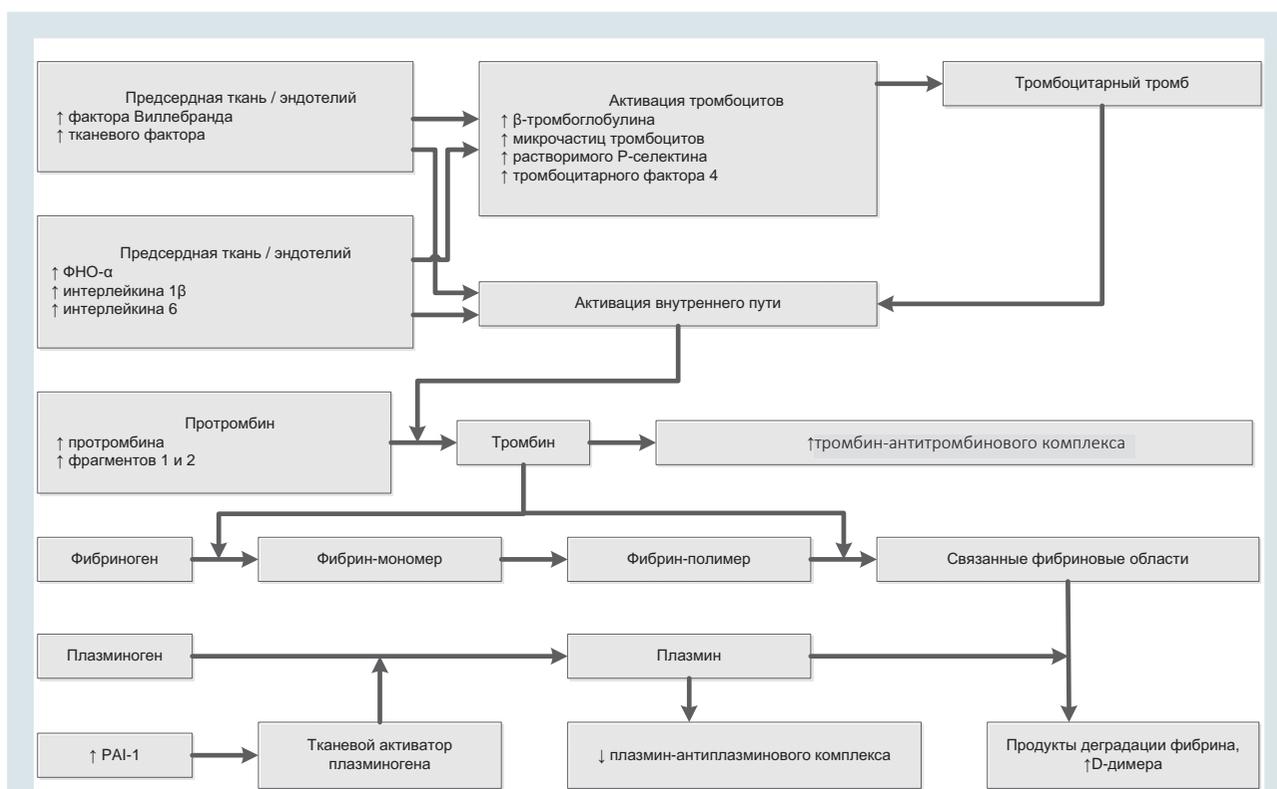


Рисунок. Патофизиология протромботического состояния при ФП (адаптировано из Н.А. Galal Azzam, 2013 [22])

Авторы рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению ФП 2010 г. считают мало приемлемым обозначать факторы риска развития инсультов при ФП как «низкие», «умеренные» и «высокие», поскольку эти термины далеко не всегда отражают истинный риск развития инсультов у конкретного больного, часто претерпевая переход «низкого» риска в «умеренный» или в «высокий» с течением времени. Для адекватной оценки риска развития инсультов у пациентов с ФП они предлагают конкретизировать факторы риска, используя следующую терминологию:

- «большие факторы риска» (ранее обозначаемые как «высокие»): наличие в анамнезе инсульта или ТИА, или системных тромбоэмболий и возраст ≥ 75 лет. При наличии у больных клапанного поражения (митрального стеноза или протезированных клапанов) следует относить их в категорию ФП клапанного генеза «высокого риска».

- «клинически важные небольшие факторы риска» (ранее обозначаемые как «умеренные»): СН (особенно умеренную или тяжелую дисфункцию ЛЖ (фракция выброса ≤ 40 %)), АГ и СД. Другие «клинически важные небольшие факторы риска» (ранее обозначаемые как «факторы низкого риска») включают женский пол, возраст 65–74 года и сосудистые заболевания (особенно инфаркт миокарда (ИМ), наличие осложненных атеросклеротических бляшек в аорте и периферическое поражение артерий). Авторы подчеркивают, что часто имеют место различные комбинации двух и более «клинически важных небольших факторов риска», когда вероятность развития инсультов достаточно высокая [25, 26].

Используемые в различных странах шкалы риска развития ТЭО (прежде всего, ишемических инсультов) базируются на результатах крупных исследований и метаанализов, посвященных выявлению факторов риска ТЭО при ФП [31, 35, 54, 68].

Риск тромбэмболических осложнений при различных клинических формах фибрилляции предсердий

На протяжении многих десятилетий считали, что ТЭО развиваются преимущественно при персистирующей и перманентной ФП. Казалось бы, наличие эпизодов СР при пароксизмальной ФП должно бы снижать риск инсультов. Однако переход ФП в СР при данной форме может существенно повышать риск развития инсультов подобно тому, что наблюдается при восстановлении СР у больных с ФП при проведении кардиоверсии. В крупных клинических исследованиях

показано, что риск инсультов при пароксизмальной ФП подобен таковому при персистирующей и перманентной, при наличии сравнимых факторов риска [4, 36, 69, 77, 78].

Низкая частота развития ТЭО при идиопатической ФП считается общепризнанной, что подтверждено результатами больших РКИ: AFASAK (n=671), SPAF I (n=1038), BAATAF (n=420), CAFA (n=378) и SPINAF (n=525), при анализе которых частота инсультов у пациентов с идиопатической ФП составила 1 % в год по сравнению с 4,5 % в год у больных с органическим поражением сердца и/или с АГ, и/или с СД [30, 36, 69, 77, 78].

По данным наблюдения, длившегося в среднем 15 лет, с участием 397 лиц с идиопатической ФП, возраст которых при постановке диагноза был менее 60 лет, отмечена низкая частота ТЭО – 1,3 %. Причем частота ТЭО существенно не отличалась в зависимости от пароксизмального или персистирующего характера аритмии. Однако после достижения 65 лет и старше риск ТЭО существенно повышался [4].

В исследовании AFASAK единственным независимым фактором риска оказался перенесенный ИМ, а возраст, пол, наличие застойной СН, АГ, курение, СД и размеры ЛП не были таковыми. В то же время, в исследовании SPAF I независимыми факторами риска оказались застойная СН, АГ и наличие ТЭО в анамнезе, а продолжительность ФП и наличие ишемической болезни сердца (ИБС) таковыми не были. Комбинация перечисленных выше факторов характеризовалась существенным повышением риска возникновения ТЭО [69].

Суммарный анализ 5 исследований (AFASAK, SPAF I, BAATAF, CAFA и SPINAF) позволил сделать следующие выводы о факторах риска развития ТЭО при ФП: ни клиническая форма ФП (пароксизмальная, персистирующая, перманентная), ни ее продолжительность не влияли на частоту ТЭО. На основании мультивариантного анализа пожилой возраст, инсульты или ТИА в анамнезе, АГ и СД были идентифицированы как независимые факторы риска. Результаты данного анализа послужили основанием рекомендовать аналогичные подходы к проведению антитромботической терапии при пароксизмальной, персистирующей и перманентной ФП [4, 20, 25, 26, 40, 84].

Представлены убедительные доказательства тесной ассоциации хронического повреждения почек, в частности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с высоким риском развития различных сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, АГ, инсульты, ТИА и др.), общей и

сердечно-сосудистой смертности [42, 48, 55]. В крупном метаанализе (21 исследование, 284672 пациентов, сроки наблюдения 3,2–15 лет, суммарное количество инсультов – 7863) М. Lee и соавторы оценили частоту инсультов в группах лиц с уровнями СКФ < 60 мл/мин и 60–90 мл/мин. У лиц с СКФ < 60 мл/мин отмечался существенно более высокий риск по сравнению с теми, у кого уровень СКФ составил 60–90 мл/мин ($p < 0,001$). При уровнях СКФ 60–90 мл/мин не отмечено увеличения риска развития инсультов ($p = 0,15$), в то время как у больных с СКФ < 40 мл/мин риск инсультов оказался значимо выше, чем у таковых с СКФ в пределах 40–60 мл/мин.

Авторами данного метаанализа показано, что снижение СКФ < 60 мл/мин является независимым фактором риска развития инсультов [55].

В крупном исследовании (10908 лиц с ФП) А.С. Go и соавторы наблюдали 676 случаев ТЭО. Проанализировав факторы риска развития инсультов (в частности место протеинурии и/или СКФ), отметили, что наличие протеинурии и/или снижения СКФ (особенно ниже 45 мл/мин) ассоциировалось с высоким риском возникновения ТЭО у пациентов с ФП неклапанного генеза, независимо от других факторов риска. Представляется аргументированным их мнение, что у всех больных с ФП должно быть изучено наличие протеинурии и определена СКФ, что позволит улучшить стратификацию риска ТЭО, а следовательно, и подходы к их профилактике [42].

G. Lip и соавторы на основании анализа Euro Heart Survey, посвященного изучению факторов риска развития инсультов при ФП, показали, что женский пол, наличие артериальных сосудистых заболеваний, перенесенные инсульты или ТИА и СД ассоциировались с увеличением частоты возникновения тромбоэмболий [57].

T.P. van Staa и соавторы на основании стратификации различных шкал, используемых в общей практике (79 884 лиц с ФП), установили существенную ассоциацию с риском развития инсультов таких факторов, как пожилой возраст, перенесенные ранее инсульты или ТИА, наличие СН, АГ и СД [79].

V. Lowe и соавторы к клиническим факторам риска ТЭО при ФП относят перенесенные системные тромбоэмболии, инсульты или ТИА, АГ, возраст старше 65 лет, СД, СН, ИБС, протезированные клапаны сердца, митральный стеноз [59].

В анализе литературы, проведенном М. Hughes и соавторами (2008), независимыми факторами риска развития инсультов были:

- перенесенные инсульты или ТИА;
- пожилой возраст (больше 75 лет);

- структурные поражения сердца;
- АГ;
- перенесенный ИМ.

СД не был независимым фактором риска, но его следует рассматривать как важный индикатор риска инсультов при ФП.

ИБС и заболевание периферических артерий, составляющие спектр атеротромботического сосудистого состояния, способствуют развитию инсультов при ФП. Ишемический инсульт, развившийся при ФП, ассоциируется с заболеваниями сонных артерий [53].

R. Pisters и соавторы к независимым факторам риска развития инсультов при ФП отнесли:

- перенесенные ранее инсульты;
 - АГ;
 - возраст (увеличение риска в каждом десятилетии);
 - структурные поражения сердца;
 - СД.
- К клинически важным факторам риска отнесли:
- женский пол;
 - заболевания периферических артерий;
 - СН [70].

Роль эхокардиографии в оценке риска тромбоэмболических осложнений

Эхокардиографическое исследование играет важную роль в ведении больных с ФП, позволяя оценить размеры предсердий, их механическую функцию, идентифицировать наличие тромбов и предвестников их формирования [6, 11, 13, 18, 71, 72].

Идентификация тромбов в ЛП довольно ограничена при проведении трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) из-за ее неспособности адекватно визуализировать УЛП, где преимущественно формируются тромбы. В различных сообщениях возможности ТТЭ в выявлении тромбов в ЛП составляют 39–63 % [32–34, 71, 72, 83].

Трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭЭ) существенно улучшила возможности визуализации ЛП и УЛП, оценки их механической функции (в частности снижения скорости опорожнения УЛП), наличия феномена спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) [1, 6, 72].

СЭК является эхокардиографическим феноменом, представляющим низкоамплитудную «дымчатую» структуру с медленными повторяющимися движениями. В его развитии важная роль отводится стазу крови, ведущему к изменению физического состояния ее различных компонентов, включающих эритроциты, тромбоциты, фибриноген и др. [33, 72].

Представлены данные о высоком риске формирования тромбов в ЛП при предшествующем выявлении в них СЭК. В ряде исследований у пациентов с ФП показано наличие СЭК в ЛП перед эпизодами ТЭО (в том числе ишемических инсультов). Ряд авторов рассматривает наличие СЭК в ЛП при ФП как независимый фактор риска развития тромбов в ЛП и инсультов [33, 71].

По данным исследования SPAF III, среди показателей ТЭО факторами риска инсультов оказались наличие СЭК и тромбов в ЛП и УЛП, а также осложненных атеросклеротических бляшек в аорте. Мультивариантный анализ идентифицировал СЭК и осложненные атеросклеротические бляшки в аорте как независимые предикторы ТЭО (в частности инсультов) [19].

На основании анализа результатов ряда исследований и многолетнего собственного опыта W. Manning, P. Douglas считают показанным всем больным с ФП проведение ТЭЭ (наряду с ТТЭ), позволяющей получить ценную информацию о риске ТЭО (прежде всего инсультов) [62].

Проведение ТТЭ и ТЭЭ при ФП позволяет установить ряд факторов, ассоциируемых с риском развития ТЭО, включающих наличие в ЛП и УЛП тромбов, СЭК, его дилатацию, объем и деформацию, нарушение механической функции ЛП, снижение скорости опорожнения УЛП, систолическую дисфункцию и гипертрофию ЛЖ, наличие осложненных атеросклеротических бляшек в аорте [12, 14, 24, 44, 59].

В связи с разными разрешающими возможностями датчиков эхокардиографов, эхокардиографических методик, изучением гетерогенных групп больных и использованием различных статистических подходов, неоднозначна оценка различных эхокардиографических параметров, ассоциируемых с риском ТЭО при ФП [7, 33, 62, 71].

Роль кардиальных, почечных и воспалительных биомаркеров в стратификации риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Обсуждая факторы риска развития ТЭО при ФП, нельзя не остановиться на ряде биомаркеров, отражающих воспаление, коагуляционную активность, кардиоваскулярный стресс, повреждение миокарда, кардиальную и почечную дисфункцию. Их использование в клинической практике (особенно в комбинации) является важным шагом в ведении пациентов с ФП и, в частности, в стратификации риска ТЭО [51].

Кардиальные биомаркеры

Тропонины. Важное место тропонина при ФП установлено в дополнительном анализе крупного РКИ RE-LY, включавшего 6189 больных с ФП, получавших варфарин или дабигатран с целью профилактики инсультов. Авторы данного исследования показали, что уровни тропонина в плазме крови значимо и независимо ассоциировались с повышенным риском инсультов и системных эмболий. Включение значений тропонина в шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc увеличивало их чувствительность и специфичность в прогнозировании риска возникновения ТЭО [37, 49, 51].

Эти результаты подтверждены в РКИ ARISTOTLE, в котором изучали уровни высокочувствительного тропонина Т у 14 892 пациентов с ФП, получавших апиксабан с целью профилактики ТЭО. Уровни высокочувствительного тропонина оказались независимым фактором риска развития инсультов и системных ТЭО, а также летальных исходов [45]. По мнению Z. Hijazi и соавторов, изучение уровней тропонина у больных с ФП должно занять важное место в стратификации риска ТЭО [51].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP), неактивный N-терминальный фрагмент BNP (NT-proBNP). В дополнительных анализах RE-LY и ARISTOTLE изучены уровни BNP и NT-proBNP, которые оказались независимыми факторами риска развития ТЭО у пациентов с ФП. Комбинация уровней NT-proBNP со шкалами CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc существенно повышала возможности прогнозирования риска развития ТЭО у больных с ФП [45, 49, 51].

Маркеры почечной функции

Скорость клубочковой фильтрации. В ряде исследований показано увеличение распространенности ФП, частоты инсультов и кровотечений у пациентов со сниженной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин) [42, 51, 55].

Цистатин С. Цистатин С – белок, синтезируемый всеми ядерными клетками. Его рассматривают сегодня как более приемлемый маркер почечной функции, чем креатинин [51]. В исследованиях ARISTOTLE и RE-LY показано, что повышенные уровни в плазме цистатина С тесно и независимо ассоциировались с риском возникновения инсультов, системных ТЭО, тяжелых кровотечений и летальных исходов у больных с ФП [45, 49, 51].

Маркеры воспаления

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивный белок. В исследованиях SPAF III и RE-LY выявлена независимая ассоциация повышенных уров-

Таблиця 1
Шкала CHADS₂

Фактори ризику	Балли
Обострення застоючої СН ¹	1
Наявність в анамнезі АГ ²	1
Вік ≥ 75 років	1
СД	1
Раніше перенесені інсульти або ТІА	2
Максимальна кількість баллів	6

¹ В оригіналі позначається, як «недавніше» обострення застоючої СН; ² в оригіналі позначається як «наявність АГ» [31, 35, 41, 68].

ней ІЛ-6 і С-реактивного білка з ризиком виникнення ТЭО і летальних ісходів у пацієнтів з ФП [19, 49, 51, 71].

Дані про ролі запальних маркерів в стратифікації ризику ТЭО при ФП, за думкою Z. Hijazi, вимагають подальшого підтвердження, перш ніж їх рекомендувати як рутинні параметри в клінічній практиці [51].

Ідентифікація і встановлення валідності клінічних, лабораторних і інструментальних факторів ризику розвитку інсультів і системних емболій при ФП послужили основою для розробки і впровадження в клінічну практику багаточисленних шкал, які враховують різні комбінації цих факторів. Найбільш широко використовують CHADS₂ (переважно в Північній Америці) і CHA₂DS₂-VASc (переважно в Європі). Ці шкали, стратифікуючі ризик розвитку ТЭО (переважно інсультів), служать для вибору оптимальних підходів до проведення антитромботичної терапії. К сожалению, ці і інші шкали, які використовують в клінічній практиці, характеризуються тільки помірною здатністю прогнозувати розвиток інсульту у пацієнтів з ФП (С-статистичний показник становить тільки 0,55–0,70) [31, 35, 54, 68, 84].

Автори рекомендацій Американської колегії торакальних спеціалістів вважають шкалу CHADS₂ достатньо валідною, простою і доступною для стратифікації ризику інсультів, що протестовано в 10 незалежних когортних дослідженнях [84].

Автори рекомендацій ЕОК 2010 р. по веденню пацієнтів з ФП, незважаючи на широке використання шкали CHADS₂, доступність і простоту, виділяють в неї ряд недоліків. По-перше, застоюча СН не завжди є незалежним фактором ризику; по-друге, ризик,

Таблиця 2
Частота інсультів, встановлена за шкалою CHADS₂

Оцінка ризику інсультів за шкалою CHADS ₂	Кількість хворих (n=1733)	Встановлена частота інсультів, % в рік
0	120	1,9 (1,2–3,0)
1	463	2,8 (2,0–3,8)
2	523	4,0 (3,1–5,1)
3	337	5,9 (4,6–7,3)
4	220	8,5 (6,3–11,1)
5	65	12,5 (8,2–17,5)*
6	5	18,2 (10,5–27,4)*

* Мале число хворих з 5- або 6-бальною оцінкою не дозволяє реально оцінити в цих групах ризик виникнення інсультів [41].

асоційований з АГ, може суттєво відрізнятися у хворих з хорошим контролем АД і без такового; в третьих, в більшості випадків шкала CHADS₂ здатна досить приблизно прогнозувати розвиток інсульту [25].

Результати ряду досліджень показали, що шкала CHA₂DS₂-VASc дозволяє більш точно ідентифікувати пацієнтів з дійсно низьким ризиком інсультів, а також служить хорошим інструментом для ідентифікації пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку інсультів і системних тромбоемболій [25, 26].

Враховуючи це, недоліки, якіснують у шкалі CHADS₂, які показані вище, в основному мають місце і в шкалі CHA₂DS₂-VASc. В зв'язі з цим, за думкою багатьох спеціалістів (з чим не можна не погодитися), необхідно розробити нові удосконалені стратифікаційні шкали ризику розвитку інсультів і системних тромбоемболій при ФП з включенням ряду ехокардіографічних параметрів і лабораторних маркерів, розглянутих нами при обговоренні факторів ризику ТЭО у пацієнтів з ФП [58, 70, 80, 84].

Стратифікація ризику розвитку інсультів при фібриляції передсердь

Нижче представлена характеристика шкал CHADS₂ і CHA₂DS₂-VASc. Шкала CHADS₂, запропонована для оцінки ризику розвитку інсультів при ФП неклапанного генезу, наведена в табл. 1.

В. Gage і співавтори оцінили валідність шкали CHADS₂ на основі багаточисленних

Таблиця 3
Шкала CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
Застойная СН / дисфункция ЛЖ	1
АГ /или ее наличие в анамнезе	1
Возраст ≥ 75 лет	2
СД	1
Перенесенные инсульт, ТИА, системные тромбоэмболии	2
Заболевания / поражения артериальных сосудов*	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимальное количество баллов	9

* Перенесенный ИМ в анамнезе, заболевание периферических артерий, комплексные атеросклеротические бляшки в аорте [25, 26].

анализа частоты инсультов у 1733 пациентов с ФП неклапанного происхождения (табл. 2).

В рекомендациях ЕОК 2010 г. по ведению ФП предлагается использовать шкалу CHADS₂ в качестве первоначального инструмента для оценки риска развития инсультов у больных с ФП неклапанного генеза. В повседневной практике, по мнению авторов этих рекомендаций, более приемлемо применять шкалу риска развития инсультов CHA₂DS₂-VASc, включающую факторы риска, приведенные в табл. 3.

Факторы риска инсультов и системных тромбоэмболий при ФП неклапанного генеза принято разделять на «большие» и «клинически значимые небольшие».

«Большие» факторы риска:

- перенесенные инсульты;
- ТИА или системные эмболии;
- возраст ≥ 75 лет.
- «Клинически значимые небольшие» факторы риска:

Таблиця 4
Частота инсультов, установленная по шкале CHA₂DS₂-VASc

Оценка риска инсультов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Количество больных (n=7329)	Установленная частота инсультов в год
0	1	0
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 % *
9	14	15,2 % *

* Малое количество больных с 8- и 9-балльной оценкой не позволяет реально оценить в этих группах риск развития инсультов [25, 57].

- СН или умеренная/тяжелая систолическая дисфункция (фракция выброса ЛЖ ≤ 40 %);
- АГ;
- СД;
- женский пол;
- возраст 65–74 года;
- заболевание артерий.

G. Lip и соавторы оценили валидность шкалы CHA₂DS₂-VASc на основании частоты развития инсультов при проведении многофакторного анализа с участием 7329 больных с ФП неклапанного генеза (табл. 4).

Шкала CHA₂DS₂-VASc представляет собой расширенную шкалу CHADS₂ путем внесения дополнительных факторов риска. По мнению J. Samm и соавторов, она дает возможность более корректного выбора антитромботической терапии [25, 26].

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції та на веб-сайті журналу: www.csic.com.ua

**О.І. Дядик¹, Л.С. Холопов¹, О.В. Щукіна¹, Н.О. Прокопенко², О.Є. Зайцева¹,
К.І. Черняєва^{1,2}**

¹ Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

² Центральна міська клінічна лікарня № 1, Донецьк

Епідеміологія, патофізіологія і чинники ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень при фібриляції передсердь

Висвітлено сучасні погляди на питання епідеміології, патофізіології та чинників ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень при фібриляції передсердь. Охарактеризовано роль різних методів у визначенні ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень. Розглянуто переваги та недоліки шкал для оцінки серцево-судинного ризику в пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Ключові слова: фібриляція передсердь, тромбоемболічні ускладнення.

**O.I. Dyadyk¹, L.S. Kholopov¹, O.V. Shchukina¹, N.O. Prokopenko², O.Y. Zaitseva¹,
K.I. Chernyaeva^{1,2}**

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

² Central City Clinical Hospital N 1, Donetsk, Ukraine

Epidemiology, pathophysiology and risk factors of thromboembolic complications in atrial fibrillation

Contemporary views on epidemiology, pathophysiology and risk factors of embolic complications of atrial fibrillation are reviewed in the article. Different methods used to establish risk of thromboembolic complications are characterized. Advantages and drawbacks of cardiovascular risk scales in patients with atrial fibrillation are analyzed.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications.