

Фибрилляция предсердий как патогенетический механизм развития кардиоэмболического инсульта

В.В. КУЗНЕЦОВ, д. мед. н.; М.С. ЕГОРОВА

/Институт геронтологии
НАМН Украины, Киев/

Резюме

Фібриляція передсердь як патогенетичний механізм розвитку кардіоемболічного інсульту

В.В. Кузнецов, М.С. Єгорова

У статті розглядається проблема фібриляції передсердь, що є однією з найбільш частих форм порушень ритму серця, а також її впливу на розвиток кардіоемболічного інсульту. Показано, що рівень смертності у пацієнтів, що перенесли гостру недостатність мозкового кровообігу, визначається не тільки церебральними, але й кардіальними причинами. Постійна форма фібриляції передсердь різної етіології має найбільш значний вплив як ризик-фактор на розвиток ішемічного інсульту, зокрема його кардіоемболічного підтипу. Ступінь ризику розвитку інсульту визначається формою фібриляції передсердь, тривалістю, а також наявністю інших факторів ризику, таких як вік, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, цукровий діабет тощо. Розглянуто механізми патогенезу кардіоемболічного інсульту на фоні фібриляції передсердь. Проблема сумісної кардіоваскулярної та церебральної патології потребує широкого застосування в клінічній ангіоневрологічній практиці кардіологічних методів дослідження, що сприяє удосконаленню діагностики патогенезу ішемічних інсультів кардіоемболічного генезу.

Ключові слова: фібриляція передсердь, кардіоемболічний інсульт, діагностика, церебральна гемодинаміка

Summary

Atrial Fibrillation as Pathogenetic Mechanism of Cardioembolic Stroke Development

V.V. Kuznetsov, M.S. Yegorova

The article covers the issue of atrial fibrillation, which is the most common type of heart rhythm disorders, and its impact on the development of cardioembolic stroke. It has been shown that the mortality level in patients with acute insufficiency of blood circulation in brain is dependent on both cerebral and cardiac factors. The persistent type of atrial fibrillation of various etiologies is the most powerful risk factor for the development of ischemic stroke, and, specifically, its cardioembolic sub-type. The stroke risk extent depends on the type of atrial fibrillation, its duration, as well as the presence of other risk factors, such as old age, arterial hypertension, heart failure, diabetes mellitus, etc. The article provides the review of pathogenetic mechanisms of cardioembolic stroke associated with atrial fibrillation. The problem of co-morbidity of cardiovascular and cerebral pathologies calls for wide application of cardiological screening methods in clinical angioneurologic practice, to improve the diagnostics of ischemic stroke of cardioembolic genesis.

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, diagnostics, cerebral hemodynamics

В последние годы отмечен рост распространенности сосудистых заболеваний, обусловленный увеличением частоты острых нарушений мозгового кровообращения. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Установлено многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития инсульта и его гетерогенность. Согласно современным классификациям, в частности TOAST Stroke Subtype Classification System (1993), различают три основных этиопатогенетических варианта (подтипа) ишемического инсульта: кардиоэмболический инсульт, атеротромбоэмболический инсульт (церебральная макроангиопатия) и лакунарный инсульт (церебральная микроангиопатия). Кроме того, существует целый ряд более редких подтипов ишемического инсульта, однако их суммарная частота встречаемости невысока – менее 5%. В настоящее время известно более 30 потенциальных кардиальных источника эмболии. В соответствии с классификацией J.P. Hanna, A.J. Furlan (1995), они делятся на три основных типа: патология камер сердца, патология клапанов сердца, а также варианты парадоксальной кардиоэмболии. Камеры сердца являются источником большинства кардиоэмболических инсультов. Неклапанная фибрилляция

предсердий вызывает 45% кардиоэмболических инсультов. Процесс тромбообразования развивается в результате наличия триады предрасполагающих условий, выявленных Вирховым более 100 лет назад: область циркуляторного стаза, эндотелиальное повреждение и гиперкоагуляционный статус. Основным патогенетическим фактором является циркуляторный стаз, вызванный фокальной или глобальной акинезией или дискинезией, который ведет к активации коагуляционных каскадов с образованием красного (фибрин-зависимого богатого эритроцитами) тромба. Дополнительным фактором являются эндотелиальные изменения, которые представляют собой очаг для запуска каскадов коагуляции, активации тромбоцитов и их адгезии. Резидуальный тромб, как и поверхность свежего тромба, высокотромбогенен. Тромб создает внутрисосудистые неровности, ведущие к возникновению регионов повышенной турбулентности и последующему повышению режущей нагрузки на тромбоциты, что способствует активации и отложению тромбоцитов. После образования тромба взаимодействие гидравлических сил потока крови и адгезивных сил тромба определяет риск последующей эмболизации.

По данным регистров инсульта и современных мировых исследований кардиогенная эмболия становится причиной развития 29–39% ишемических инсультов. Широкое внедрение в клиническую ангионеврологическую практику кардиологических методов обследования способствует совершенствованию диагностики патогенеза ишемических инсультов кардиоэмболического генеза [5, 30, 33, 43].

По данным А. Arboix и соавторов, проводивших мультивариационный анализ для изучения наличия у пациентов инсульта в зависимости от кардиоваскулярного профиля внутрибольничной смертности, у пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ) факторами кардиоваскулярного риска, влияющими на смертность, были: сердечная недостаточность (ОШ=1,71; 95% ДИ: 1,01–2,90), наличие в анамнезе инсульта (ОШ=1,75; 95% ДИ: 1,16–2,63), возраст (ОШ=1,06; 95% ДИ: 1,04–1,08) и заболевания периферических артерий (ОШ=2,18; 95% ДИ: 1,171–4,05). У пациентов с атеротромботическим инсультом факторами кардиоваскулярного риска, влияющими на смертность, были: фибрилляция предсердий (ФП) (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,09–2,96), сердечная недостаточность (ОШ=2,87; 95% ДИ: 1,44–5,71) и возраст (ОШ=1,06; 95% ДИ: 1,04–1,08) [35]. По данным других авторов, кардиоэмболический инсульт имеет более тяжелое течение и чаще приводит к летальному исходу по сравнению с атеротромботическим и лакунарным подтипами [1, 2, 22, 32, 46].

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых и, несомненно, социально значимых нарушений ритма сердца [2, 3, 6, 9]. Распространенность ФП в общей популяции носит четко выраженный возраст-зависимый характер: среди людей в возрастной категории 40–50 лет она составляет 0,5%, 60–70 лет – 4,9%, 70–80 лет и старше – 15% [6, 9, 10, 13, 17]. Таким образом, очевидно, что распространенность ФП удваивается с каждым десятилетием в возрасте после 55 лет. По данным Фремингемского исследования распространенность ФП у мужчин пожилого возраста повысилась втрое за два десятилетия. Этот рост распространенности ФП невозможно объяснить только изменениями распространенности в популяции клапанных заболеваний сердца, инфаркта миокарда или старением популяции. Ежегодная заболеваемость составляет от 5 случаев на 1000 в возрасте 50–59 лет до 45 на 1000 – в возрасте 85–94 года у мужчин и 2,5 и 30 случаев на 1000 населения в этих же возрастных категориях у женщин. Различия в количестве появления новых случаев ФП с учетом пола нивелируется с увеличением возраста [15, 34, 39, 40]. Доказана значимость ФП для развития и прогрессирования застойной сердечной недостаточности, преждевременной смертности. ФП является причиной 1–2% госпитализаций во всем мире [4, 7, 8, 11, 14]. Вместе с тем, ФП оказывает наиболее существенное влияние как риск-фактор в развитии ишемического инсульта (ИИ), в частности его кардиоэмболического подтипа.

Хорошо известно, что перенесенный инсульт, вне зависимости от его типа, существенно повышает не только риск развития острых церебральных сосудистых катастроф, но и кардиальных событий – в 3–4 раза [12]. Постоянная форма ФП различной этиологии является наиболее часто регистрируемой аритмией у пациентов с ишемическим инсультом и отмечается в 15–20% наблюде-

ний. Возрастные механизмы увеличения частоты развития ФП обусловлены тем, что при старении происходит прогрессирующее усиление фиброза и жировой инфильтрации синоатриального узла. Снижение податливости (расслабления) миокарда приводит к увеличению полости предсердий, что предрасполагает к ФП. В настоящее время механизмы формирования ФП рассматриваются как результат сложного взаимодействия различных факторов, включая генетические, молекулярно-биологические, электрофизиологические, спектр которых значительно варьирует у каждого конкретного пациента, создавая многообразие патофизиологических вариантов ФП [5, 16, 20, 23, 42, 45]. Несмотря на прогрессирование фундаментальных исследований, проблема патогенеза ФП остается далекой от окончательного разрешения [13, 44]. По мнению одного из ведущих специалистов в области патофизиологии аритмий D.P. Zipes, поиски магистрального механизма развития нарушений ритма в целом и ФП в особенности, безусловно, обречены на неудачу в связи с высокой гетерогенностью их патогенеза и могут быть уподоблены безуспешным «поискам золотого руна» [18]. Установлено, что ФП сопровождается нарушением физиологических адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, обеспечивающих стабильность кровообращения при постоянно меняющихся условиях. Это связано с нарушением регуляторного влияния автономной нервной системы на сердце. В результате не только ритм желудочковых сокращений, но и их частота не соответствуют потребностям организма в данный отрезок времени. Проявлением такого дисбаланса могут быть ухудшение сократимости миокарда левого желудочка, увеличение частоты желудочковых сокращений, снижение ударного объема левого желудочка или минутного объема сердца, а также периоды асистолии свыше 2 секунд [21, 24, 36, 41]. ФП приводит к снижению мозгового кровотока вследствие вторичной дисфункции церебральных ауторегуляторных механизмов, обусловленных ишемическим поражением мозга. Ситуация усугубляется тем, что из-за внезапности развития инсульта по механизму тромбоэмболии коллатеральные пути мозгового кровообращения практически не функционируют [25, 26, 31]. Известно, что в результате развития постоянной формы ФП нарушается внутрисердечная гемодинамика, что приводит к снижению ударного индекса левого желудочка в среднем на 43% [28]. Церебральный кровоток вторично может уменьшаться на 23% [27]. Эти нарушения могут привести к транзиторному снижению минутного объема сердца, артериального давления и мозгового кровотока [29, 37, 47]. Существует мнение, что дополнительному снижению регионального мозгового кровотока при ФП способствуют сопутствующая коронарная патология и хроническая сердечная недостаточность [30]. Однако другие исследователи полагают, что снижение мозгового кровотока обусловлено исключительно данной аритмией [6, 10, 11, 38].

По мере увеличения возраста больного, перенесшего инсульт, отмечается изменение частоты и причин кардиоцеребральной эмболии. По многочисленным данным доля кардиоэмболического инсульта в пожилом и старческом возрасте достигает 40% [3, 4, 30, 38]. При этом основной причиной кардиогенной эмболии считается ФП, регистрирующаяся у 26–27% больных данной возрастной группы [25, 30, 47]. Этот факт является отражением

прямой зависимости между возрастом и развитием ФП и доказывает, что ФП в любом возрасте остается ведущим фактором риска инсульта. Более того, по мнению Н. Yamapouchi и соавторов, одной из основных причин кардиогенной церебральной эмболии у пациентов пожилого возраста служит неревматическая пароксизмальная ФП [9, 30, 33, 43, 44]. Независимыми предикторами развития тромбоемболий у пациентов с КЭИ являются ФП и изменение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) (ОШ=7,14; 95% ДИ: 2,62–19,48; $p<0,001$) [16]. ФП является независимым предиктором первого инсульта, повышающим его риск в 6–8 раз [29]. Степень риска развития инсульта определяется формой ФП, продолжительностью, а также наличием других факторов риска инсульта, таких как возраст, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет и др. [29]. При этом по сравнению с больными с синусовым ритмом ИИ сопровождается большей распространенностью очага поражения головного мозга и развитием более выраженного неврологического дефицита, что, несомненно, отражается на темпах и результатах реабилитации [12]. Ряд авторов указывают на то, что наличие ФП в 2,5 раза повышает риск развития повторного инсульта у пациентов после перенесенного ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [29]. Снижение насосной функции сердца вследствие ФП проявляется не только на системном, но и на регионарном уровне, что может приводить к нарушению церебрального кровотока [27, 28]. Кроме того, ранее было установлено, что среди больных, перенесших инсульт, более высокая смертность отмечается при постоянной форме ФП. По результатам Фремингемского исследования установлено, что наличие постоянной формы ФП ассоциируется приблизительно с двукратным повышением смертности [24, 30, 31, 37].

При этом уровень смертности у пациентов, перенесших острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), определяется не только церебральными, но и кардиальными причинами [30, 37]. С одной стороны, это обусловлено широким распространением заболеваний сердца в общей популяции. С другой стороны, нарушения работы сердца могут быть обусловлены непосредственно повреждением головного мозга. Одними из первых работ, доказавшими взаимосвязь между поражением головного мозга и нарушением ритма сердца, а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную сердечную смерть, стали исследования L. Reinstein, S. Lavy и J.R. Mikolich. Обнаружено, что стимуляция отдельных зон гипоталамуса, преимущественно задней группы ядер, вызывала появление желудочковых аритмий, а стимуляция передней группы ядер у кошек на фоне приема дигиталиса оказывала протекторное действие. При ОНМК высокая активность симпатической нервной системы, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов, приводит к развитию аритмий, неспецифическим изменениям на электрокардиограмме (ЭКГ) и ишемическому поражению миокарда, которые оказывают влияние на исход заболевания и ведут к повышению риска внезапной смерти. Доказано, что реакции вегетативной нервной системы могут служить провоцирующим фактором развития аритмий у пациентов с патологическими изменениями со стороны сердца, например, при дилатации предсердий, ишемической болезни сердца

и гипертрофии ЛЖ. Существует предположение, что дисфункция вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы влияет на выживаемость после инсульта.

Локальные поражения головного мозга, в том числе ОНМК, могут привести к радикальной смене доминантного полушария и к значимым изменениям межполушарного взаимодействия. В 1988 году было сформулировано положение Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой о неидентичности функциональных связей больших полушарий с регуляторными срединными образованиями мозга (более тесное функциональное взаимодействие диэнцефальных структур с правым полушарием, а ствола и гиппокампа – с левым полушарием). Существует мнение, что количество межполушарных когерентных связей в пожилом и старческом возрасте меньше, чем в молодом (Н.В. Пономарева и др., 2007). Предполагается, что снижение межполушарной асимметрии у людей пожилого возраста может быть связано со снижением специализации полушарий и/или пластическими перестройками, направленными на компенсацию дисфункции мозга, связанную с энергетическим дефицитом и потерей нейронов (Cabeza, 2002). Изменения межполушарного взаимодействия в старческом возрасте связаны также со структурными и функциональными нарушениями в комиссуральных системах, важнейшей из которых является мозолистое тело. В.П. Леутиным и Е.В. Николаевой (2005) приводятся литературные сведения о корреляции степени асимметрии мозга, активности функционирования синусного узла сердца, степени общего напряжения сердечных регуляторных механизмов, а также о том, что при исследовании произвольной регуляции частоты пульса выявлены изменения электрической активности в передних отделах правого полушария, в левом они отсутствуют. Выраженные изменения сердечного ритма регистрировались при поражении и унилатеральной инактивации правого полушария, при создании в нем доминантного очага. Существуют данные о том, что правое полушарие доминирует в обработке сердечно-сосудистой афферентации. Данные некоторых экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о функциональной межполушарной асимметрии мозга. Так, нарушения сердечного ритма наиболее часто встречаются при правополушарном поражении. При этом основное влияние на сердечно-сосудистую автономную регуляцию оказывают кора островка, амигдаллярная область, латеральные ядра гипоталамуса. Оценка сердечно-сосудистой автономной регуляции и риска развития аритмий при поражении правого полушария с вовлечением островка была проведена F. Colivicchi и соавторами. Наблюдение проводилось в течение года после инсульта, первичной конечной точкой была возможная смерть пациента за этот период. На основании полученных результатов авторы считают, что возраст, тяжесть инсульта на момент поступления, наличие поражения правого островка, а также наличие желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании ЭКГ можно считать независимыми предикторами смертельного исхода в течение первого года после инсульта. В современной литературе встречаются лишь единичные источники, указывающие на наличие взаимосвязи системной, кардиальной и церебральной гемодинамики у пациентов, перенесших ИИ. Так, Furio Colivicchi и соавторы доказали, что вовле-

чение правого островка при поражении правого полушария может приводить к развитию аритмий с неблагоприятными прогностическими последствиями [19]. По мнению А. Alga, P.C. Gates и соавторов, отмечается увеличение случаев внезапной смерти у больных с каротидным атеросклерозом и левополушарными инфарктами мозга, а также существует связь между локализацией поражения головного мозга и кардиальными нарушениями [8, 20]. Некоторые авторы отмечают, что пролонгированный интервал QT является предиктором развития жизнеопасных аритмий у пациентов с церебральной ангиопатией [19]. R. Lane, J. Wallace и соавторы обнаружили взаимосвязь между правополушарным инсультом и суправентрикулярной аритмией, а также между левополушарным инсультом и желудочковыми нарушениями сердечного ритма [16, 19].

В заключение следует отметить, что появились новые аспекты, расширяющие горизонты требований к обследованию и ведению пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт на фоне ФП, а новые технологии диагностики функционального состояния сердца и мозга позволяют более детально изучить механизмы взаимосвязи системной, кардиальной и церебральной гемодинамики у данной категории пациентов.

Литература

- Ардашев В.Н. Предикторы ишемического инсульта при церебральном атеросклерозе и ишемической болезни сердца // Военно-мед. журн. – 2005. – №5. – С. 58–63.
- Асінова М.І., Приходько В.Ю. Серцево-судинна система та мозковий інсульт // Журн. практ. лікар. – 2005. – №2. – С. 35–36.
- Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2005. – №3. – С. 45–55.
- Гайгалайте В., Богуславский Дж. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – №5. – С. 17–21.
- Деревицька В.Г. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15. НАМН України; Інститут неврології, психіатрії та наркології. – Харків, 2006. – 20 с.
- Дубенко О.Є. Структурно-функціональна характеристика кардіогенних інсультів, їх діагностика, лікування, прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15. Харківська медична академія післядипломної освіти. – Харків, 2001. – 35 с.
- Дядик А.И. Фибрилляция предсердий. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 176 с.
- Дядик А.И., Богрий А.Э. Сердечные гликозиды. – Донецк: Донбасс, 2000. – 300 с.
- Евтушенко С.К. Введение в кардионеврологию // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2005. – №1. – С. 88–94.
- Жарінов О.Й. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь // Therapia. Укр. мед. вісн. – 2006. – №4. – С. 34–39.
- Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н. и др. Выявление тромба ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска развития тромбоемболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии // Кардиология. – 2007. – 47, №5. – С. 40–45.
- Кондратюк В.Є. Порушення центральної, внутрішньосерцевої гемодинаміки та зміни структурно-функціонального стану серця у хворих старшого віку після інсульту у разі виявлення ранніх потенціалів передсердь // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №2. – С. 48–52.
- Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2007. – 672 с.
- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 176 с.
- Лихачев С.А. Гипотензивная терапия у больных с острым кардиоэмболическим инсультом // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2005. – №4. – С. 62–67.
- Марини К., ДеСантис Ф., Сакко С. и др. Частота развития и исходы ишемического инсульта при наличии фибрилляции предсердий. Результаты популяционного исследования // Stroke. Росс. издание: Науч.-практ. мед. журн. – 2005. – №9. – С. 4–10.
- Мачерет Є.Л. Допплерографічні критерії в діагностиці кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №3. – С. 83–87.
- Петрова Н.П. Инфаркт миокарда и инсульт у пожилых больных: кислородзависимый метаболизм нейтрофилов и антиоксидантная защита // Клин. геронтол. – 2008. – 14, №3. – С. 63–66.
- Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
- Сичов О.С., Солов'ян Г.М., Срібна О.В. та ін. Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №1. – С. 30–34.
- Сичов О.С. Фібриляція передсердь: стан проблеми в Україні та за кордоном // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №5. – С. 63–66.
- Статинова Е.А., Назаренко В.Г., Фоминова Н.В. Церебро-кардиальный синдром как фактор тромбоемболических осложнений при ишемическом инсульте в остром периоде. Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України, 5–7 жовтня 2005 р. – Запоріжжя, 2005. – Т. 1. – С. 538–540.
- Суслина З.А. Очерки ангионеврологии, М: Издательство «Атмосфера». – 2005. – 386с.
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике // Клин. фармакол. и тер. – 2003. – 12, №5. – С. 47–51.
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Кузнецов Л.А. Кардиоэмболический инсульт: источники и пути профилактики // Атмосфера. Кардиология: Журн. для практ. врачей. – 2004. – №2. – С. 13–16.
- Танашян М.М. Тромбозы и эмболии в ангионеврологии // Мед. кафедра: науч.-практ. журн. – 2006. – №2. – С. 29–35.
- Тихомирова О.В., Маматова Н.Т., Ключева Е.Г., Сорокоунов В.А. Особенности течения ишемического инсульта у пациентов с кардиогенным источником эмболии // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прилож. к журналу). – 2001. – №2. – С. 31–34.
- Трунова Е.С., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода // Клин. фармакол. и тер. – 2007. – 16, №5. – С. 55–59.
- Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов // Междунар. неврол. журн. – 2006. – 3, №7. – С. 3–8.
- Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. – СПб.: ИНКАРТ, 2005. – С. 224.
- Фоякин А.В. Инсульт и патология сердца // Мед. кафедра: науч.-практ. журн. – 2006. – №2. – С. 45–53.
- Шевченко Ю.Л., Одинок М.М., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н. Кардиоэмболический инсульт // Клин. мед. – 1998. – №12. – С. 13–18.
- Albers G.W., Amarencu P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke // Chest. – 2004. – №126. – P. 483S–512S.
- Appelros P., Nydevik I., Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year // STROKE. – Vol. 34, №1. – P. 122–126.
- Arbox A., Garcia-Eroles L. et al. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction // Rev. Esp. Cardiol. – 2008. – Vol. 61, №10. – P. 1020–1029.
- Benjamin E.J., Wolf P.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study // Circulation. – 1998. – №98. – P. 946–952.
- Connolly S.J. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: Current treatments and new concepts // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145, №3. – P. 418–423.
- Conway D.S.G. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly. The Rotterdam study // Stroke. – 2003. – №334. – P. 413–417.
- Doufekias E., Segal A., Kizer J. Cardiogenic and aortogenic brain embolism // J. Am. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1049–1059.
- Henriques I.L., Barata S., Gondar P. et al. Stroke as first manifestation of cardiac disease // Cerebrovasc. Dis. – 2002. – Vol. 13 (Suppl. 3). – P. 34.
- Kastor J.A., W.B. Saunders Arrhythmias. – Philadelphia I Tokyo, 2000. – 477 p.
- Kottkamp H., Hindricks G., Breithardt G. Atrial fibrillation: epidemiology, etiology and symptoms // Atrial flutter and fibrillation. From basic to clinical application. – NY: Futura Publish. Comp., 1998. – P. 133–152.
- Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 577–617.
- Sandercock P., Bamford J., Dennis M. et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis // Brit. Med. J. – 1999. – Vol. 305. – P. 1460–1465.
- Scheinman M.M. Mechanisms of atrial fibrillation: is a cure at hand? // Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1687–1692.
- Urbanelli R., Bolard P., Lemesle M. et al. Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study // Neurol. Res. – 2001. – Vol. 23. – P. 309–314.
- Yamanouchi H. Paroxysmal atrial fibrillation: high frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients // Neurology. – 1997. – Vol. 49. – P. 1691–1694.