

# Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта

Мехряков С.А.<sup>1</sup>, Кулеш А.А.<sup>1,2</sup>, Сыромятникова Л.И.<sup>1,2</sup>, Собянин К.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; <sup>3</sup>НИУ «Высшая школа экономики», Пермь

<sup>1</sup>Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2; <sup>2</sup>Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

<sup>3</sup>Россия, 614070, Пермь, ул. Студенческая, 38

Изучение биомаркеров предсердной кардиопатии представляется перспективным для выявления пациентов с криптогенным инсультом (КИ), при котором показан интенсивный поиск фибрилляции предсердий. Тем не менее диагностическая ценность данных маркеров и их пороговые значения требуют уточнения.

**Цель** исследования — представить характеристику эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и концентрации про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови при эмболическом КИ в сравнении с кардиоэмболическим (КЭИ) и некардиоэмболическим (неКЭИ) подтипами инсульта, определить пороговые значения показателей, обладающих наибольшей чувствительностью и специфичностью при дифференциации КЭИ и неКЭИ.

**Пациенты и методы.** Обследовано 259 пациентов с ишемическим инсультом. В дополнение к стандартному обследованию проводилось вычисление показателей, отражающих функцию левого предсердия (ЛП): фракции опорожнения ЛП (left atrial emptying fraction, LAEF), функционального индекса ЛП (left atrial function index, LAFI), — и у 75 пациентов определена сывороточная концентрация NT-proBNP.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты с КЭИ, в отличие от больных с КИ и неКЭИ, характеризовались значимым увеличением диаметра ЛП (4,3 [3,5; 4,5] см vs 3,7 [3,4; 4,0] см vs 3,7 [3,4; 3,9] см;  $p=0,005$  и  $p=0,009$  соответственно), LAVI (35,7 [30,5; 39,9] мл/м<sup>2</sup> vs 28,5 [25,6; 34,6] мл/м<sup>2</sup> vs 27,1 [24,5; 31,2] мл/м<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ) и уровнем NT-proBNP (559 [409; 1144] пг/мл vs 164 [65; 308] пг/мл vs 191 [63; 446] пг/мл;  $p=0,002$  и  $p=0,019$  соответственно), а также меньшим значением LAEF [50,3 [48,5; 51,1] % vs 54,7 [51,6; 56,6] % vs 54,9 [52,5; 56,8] %;  $p<0,001$ ). Единственным параметром, по которому выявлены достоверные различия между всеми тремя группами (КЭИ — КИ — неКЭИ), было значение LAFI (0,24 [0,2; 0,32] ед. vs 0,37 [0,3; 0,47] ед. vs 0,40 [0,34; 0,47] ед.;  $p<0,001$ ), с сохранением различий показателя и для двух групп КИ vs неКЭИ ( $p=0,004$ ). В отношении дифференциации КЭИ и неКЭИ получены следующие пороговые значения биомаркеров: диаметр ЛП 41,5 мм ( $p<0,001$ ), LAVI 36,3 мл/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ), LAEF 51,8% ( $p<0,001$ ), LAFI 0,28 ед. ( $p<0,001$ ), NT-proBNP 316 пг/мл ( $p<0,001$ ). При анализе ROC-кривых и площади под кривой выявлено, что по критериям чувствительности и специфичности наиболее информативными являются LAEF (79 и 88%, AUC 0,89), NT-proBNP (67 и 91%, AUC 0,89) и LAFI (93 и 72%, AUC 0,81).

**Заключение.** Группы пациентов с КИ и неКЭИ сопоставимы по эхокардиографическим проявлениям предсердной кардиопатии и значениям сывороточной концентрации NT-proBNP. Перспективными биомаркерами для категоризации пациентов с КИ на возможный артерио- и кардиоэмболический варианты служат LAEF и концентрация NT-proBNP.

**Ключевые слова:** предсердная кардиопатия; криптогенный инсульт; биомаркеры; эхокардиография; LAEF; NT-proBNP.

**Контакты:** Алексей Александрович Кулеш; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Для ссылки:** Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Собянин КВ. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):33–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41

## Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke

Mekhryakov S.A.<sup>1</sup>, Kulesh A.A.<sup>1,2</sup>, Syromyatnikova L.I.<sup>1,2</sup>, Sobyenin K.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital Four, Perm; <sup>2</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Perm; <sup>3</sup>National Research University «Higher School of Economics», Perm

<sup>1</sup>2, KIM St., Perm 614107, Russia; <sup>2</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; <sup>3</sup>38, Studencheskaya St., Perm 614070, Russia

Studies of the biomarkers of atrial cardiopathy seem to be promising for identifying patients with cryptogenic stroke (CS), in which an intensive search for atrial fibrillation is indicated. Nevertheless, the diagnostic value of these markers and their threshold values require clarification.

**Objective:** to present the characteristics of echocardiographic markers for atrial cardiopathy and the serum concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in embolic CS versus cardioembolic stroke (CES) and non-cardioembolic stroke (non-CES) to determine the threshold values of parameters with the highest sensitivity and specificity in differentiating CES and non-CES.

**Patients and methods.** A total of 259 patients with ischemic stroke were examined. The standard examination additionally involved calculation of the parameters that reflected left atrial (LA) function (LAF): LA emptying fraction (LAEF), and LA functional index (LAFI). The serum NT-proBNP concentration was also determined in 75 patients.

**Results and discussion.** The patients with CES versus those with CS and non-CES were characterized by a considerable increase in LA diameter (4.3 [3.5; 4.5] cm vs 3.7 [3.4; 4.0] cm vs 3.7 [3.4; 3.9] cm;  $p=0.005$  and  $p=0.009$ , respectively), LAVI (35.7 [30.5; 39.9] ml/m<sup>2</sup> vs 28.5 [25.6; 34.6] ml/m<sup>2</sup> vs 27.1 [24.5; 31.2] ml/m<sup>2</sup>;  $p<0.001$ ) and NT-proBNP level (559 [409; 1144] pg/ml vs 164 [65; 308] pg/ml vs 191 [63; 446] pg/ml;  $p=0.002$  and  $p=0.019$ , respectively), as well as by a lower LAEF value [50.3 [48.5; 51.1]% vs 54.7 [51.6; 56.6]% vs 54.9 [52.5; 56.8]%];  $p<0.001$ ). The only parameter that showed significant differences between all the three groups (CES, CS, and non-CES) was LAFI (0.24 [0.2; 0.32] units vs 0.37 [0.3; 0.47] units vs 0.40 [0.34; 0.47] units;  $p<0.001$ ), while maintaining the differences in the values for the two groups (CS and non-CES) ( $p=0.004$ ). The following threshold values of biomarkers were obtained for CES and non-CES; these were a LA diameter of 41.5 mm ( $p<0.001$ ), a LAVI of 36.3 ml/m<sup>2</sup> ( $p<0.001$ ), a LAEF of 51.8% ( $p<0.001$ ), a LAFI of 0.28 units ( $p<0.001$ ), and an NT-proBNP of 316 pg/ml ( $p<0.001$ ). Analysis of the ROC curves and the area under the curve (AUC) revealed that the most informative criteria for sensitivity and specificity were LAEF (79 and 88%, AUC 0.89), NT-proBNP (67 and 91%, AUC 0.89) and LAFI (93 and 72%, AUC 0.81).

**Conclusion.** The CS group and non-CES one are comparable in the echocardiographic manifestations of atrial cardiopathy and in serum NT-proBNP values. LAEF and NT-proBNP concentrations are promising biomarkers to classify CS patients into potential arterio- and cardioembolic types.

**Keywords:** atrial cardiopathy; cryptogenic stroke; biomarkers; echocardiography; left atrial emptying fraction; NT-proBNP.

**Contact:** Aleksey Aleksandrovich Kulesh; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**For reference:** Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Sobyenin KV. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):33–41. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-33-41

Этиология каждого третьего ишемического инсульта остается неизвестной, что ограничивает эффективность вторичной профилактики [1, 2]. Тогда как в молодом возрасте основной причиной криптогенного инсульта (КИ) служат открытое овальное окно и диссекция стенки артерии [3–6], в пожилом в качестве таковой, как правило, выступает скрытая фибрилляция предсердий (ФП) [7, 8]. Несмотря на то что ФП длительное время рассматривалась в качестве непосредственной причины тромбообразования и кардиоэмболии, известно, что лишь у малой доли больных пароксизм ФП по времени совпадает с инсультом или транзиторной ишемической атакой [9]. На основании этого высказано предположение, что ФП может быть следствием предсердной дисфункции (кардиопатии), которая, в свою очередь, служит прямой причиной эмболических событий [10]. К основным биомаркерам предсердной кардиопатии относятся: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, предсердная эктопия, вариабельность зубца P на электрокардиограмме (ЭКГ), увеличение размеров левого предсердия (ЛП), особенности морфологии ушка ЛП по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, а также уровень про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) >250 пг/мл [11–13].

С практической точки зрения наиболее удобной, доступной, не требующей значительных дополнительных затрат представляется комплексная оценка эхокардиографических параметров и сывороточной концентрации NT-proBNP. Определение данных маркеров предсердной кардиопатии в рутинной клинической практике позволит очертить целевую подгруппу пациентов с КИ, которым в дополнение к стандартному обследованию может потребоваться пролонгированный мониторинг ЭКГ. Для реализации этой перспективной задачи сперва необходимо установить пороговые значения указанных маркеров, позволяющие дифференцировать кардиоэмболический инсульт (КЭИ) и некардиоэмболический инсульт (неКЭИ). Определению роли маркеров предсердной кардиопатии при эм-

болическом КИ посвящен ряд недавних исследований, в которых показана диагностическая ценность диаметра ЛП [14], индекса объема ЛП (left atrial volume index, LAVI) [15, 16], фракции опорожнения ЛП (left atrial emptying fraction, LAEF), функционального индекса ЛП (left atrial function index, LAFI) и концентрации NT-proBNP [17–19]. Внедрение этих биомаркеров в рутинную клиническую практику требует подтверждения их диагностической ценности в отечественной популяции пациентов, определения наиболее информативных показателей и, ввиду противоречивости результатов исследований, уточнения пороговых значений.

**Цель** исследования – представить характеристику эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP в сыворотке крови при эмболическом КИ в сравнении с КЭИ и неКЭИ, а также определить пороговые значения показателей, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциации КЭИ и неКЭИ.

**Пациенты и методы.** Обследовано 259 пациентов с ишемическим инсультом, в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ №4» г. Перми. Проводилось выборочное включение пациентов. *Критериями включения* в исследование явились: возраст от 18 до 75 лет, наличие ишемического инсульта (КЭИ на фоне постоянной формы ФП, атеротромботического, лакунарного или криптогенного), верифицированного по данным нейровизуализации. В исследование не включались пациенты старше 75 лет; с догоспитальным результатом модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) >3 баллов; с иными неврологическими, психиатрическими (в том числе с деменцией) и соматическими заболеваниями, определяющими тяжесть общего состояния; с осложненным течением инсульта. Также критерием исключения было наличие открытого овального окна.

Пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причин острого нарушения мозгового крово-

обращения (ОНМК), включавшее МРТ головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, компьютерную томографию с функцией ангиографии от дуги аорты, дигитальную субтракционную ангиографию (по показаниям), трансторакальную (ТТЭхоКГ) и, по показаниям, чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ), транскраниальную доплерографию с пузырьковым тестом (bubble-test), электрокардиографию и холтеровское мониторирование сердечного ритма (от 24 до 72 ч).

В зависимости от этиологии инсульта пациенты разделены на три группы: 1-я группа – КИ (n=128), 2-я – КЭИ на фоне ФП (n=32) и 3-я – неКЭИ (n=99, в том числе 46 – с атеротромботическим и 53 – с лакунарным инсультом). Под КИ понимался эмболический КИ в соответствии с критериями ESUS (Embolic Strokes of Undetermined Source) [2]. Число пациентов в каждой подгруппе заранее устанавливалось исходя из статистической мощности выборки и возможности проведения подгруппового анализа.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате PHILIPS CX50. При проведении ТТЭхоКГ стандартный протокол дополнен эхокардиографическими показателями, позволяющими оценить анатомию и функцию ЛП. Всем пациентам измерялся объем ЛП биплановым ме-

тодом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы и в конце диастолы желудочков. Данные показатели индексировались в соответствии с площадью поверхности тела пациента. Функциональная характеристика ЛП определялась при помощи двух параметров – LAEF и LAFI, которые рассчитывались по формулам [20]:

$$LAEF = ((LAESVi - LAEDVi) / LAESVi) \times 100;$$

$$LAFI = (LAEF \times LVOT-VTI) / LAESVi,$$

где LAEF – фракция опорожнения ЛП; LAESVi – конечно-систолический индекс объема ЛП; LAEDVi – конечно-диастолический индекс объема ЛП; LAFI – индекс функции ЛП; LVOT-VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка (ЛЖ).

У части пациентов (n=75) на 4–7-й день заболевания определена концентрация NT-проBNP с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа крови.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), языка программирования Python, библиотек Scipy и Statsmodels. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку

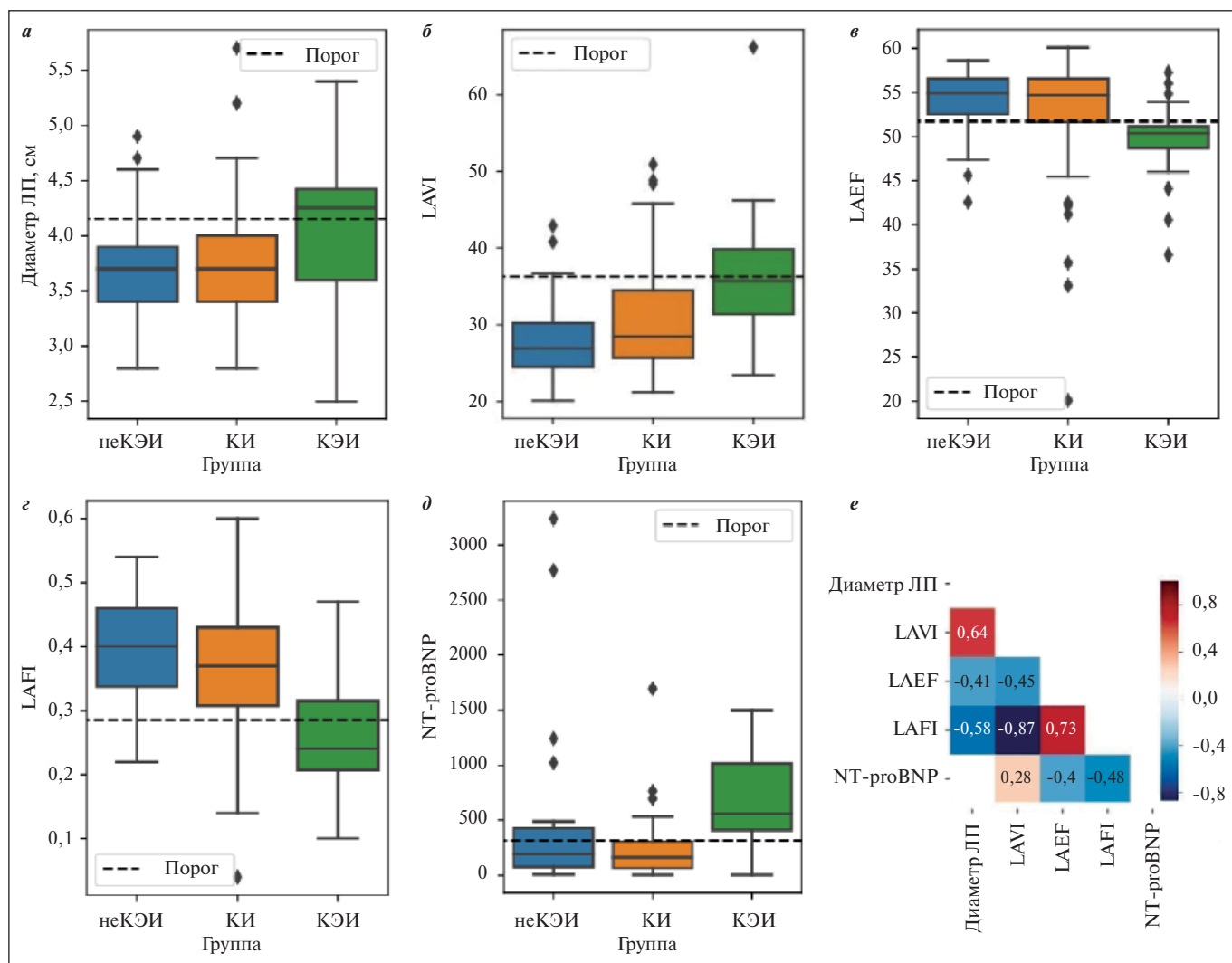
Таблица 1. *Общая характеристика исследуемых групп*

Table 1. *General characteristics of the examined groups*

Показатель	Общая группа (n=259)	Группа 1 – КИ (n=128)	Группа 2 – КЭИ (n=32)	Группа 3 – неКЭИ (n=99)	p-value
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	66 [57; 71]	62,5 [54; 70]	70,5 [67; 76]	67 [58; 72]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,020 p <sub>2-3</sub> =0,005
Число женщин, n (%)	105 (40,5)	57 (44,5)	22 (69)	26 (26)	p <sub>1-3</sub> =0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [24; 30]	26,9 [23,7; 30]	27,5 [25; 30]	26,9 [24; 29]	NS
Артериальная гипертензия, n (%)	247 (95,3)	119 (92,9)	32 (100)	96 (96,9)	NS
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), n (%)	92 (35,5)	26 (20,3)	21 (65,6)	45 (45,4)	p <sub>1-2</sub> <0,001
Стеноз инсульта-ассоциированной артерии, n (%):					
>50% или окклюзия	42 (16,2)	0	0	42 (42,4)	–
30–50%	64 (24,7)	38 (29,6)	12 (37,5)	14 (14,1)	–
<30%	28 (10,8)	15 (11,7)	2 (6,2)	11 (11,1)	–
Стеноз интракраниального сегмента инсульта-ассоциированной артерии, n (%)	4 (1,5)	0	0	4 (4,0)	–
Сахарный диабет, n (%)	57 (22)	28 (21,8)	10 (31,3)	19 (19,2)	NS
ОНМК в анамнезе, n (%)	77 (29,7)	44 (34,3)	9 (28,1)	24 (24,2)	NS
NIHSS, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]:					
при поступлении	6 [3; 9]	6 [3,5; 9]	6 [3,5; 11]	6 [3; 8]	NS
при выписке	2 [1; 5]	3 [0; 6,5]	2 [1; 6]	2 [1; 5]	NS
mRS, баллы Me [25-й; 75-й перцентили]:					
при поступлении	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 4]	4 [4; 5]	NS
при выписке	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	NS

**Примечание.** NS – различия статистически незначимы; NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья США.

**Note.** NS – the differences are statistically non-significant; NIHSS – US National Institutes of Health Stroke Scale.



**Рис. 1.** Сравнительная характеристика и взаимосвязь показателей предсердной кардиопатии у пациентов трех групп. а – диаметр ЛП; б – LAVI; в – LAEF; г – LAFI; д – NT-proBNP; е – корреляционная матрица эхокардиографических маркеров и концентрации NT-proBNP, цветовая шкала соответствует коэффициенту Спирмана при  $p < 0,05$

**Fig. 1.** Comparative characteristics and relationship of the parameters of atrial cardiopathy in patients of three groups. а – LA diameter; б – LAVI; в – LAEF; г – LAFI; д – NT-proBNP; е – the correlation matrix of echocardiographic markers and NT-proBNP concentration, the color scale corresponds to Spearman's coefficient at  $p < 0.05$

выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия  $\chi^2$ . При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмана. Средние величины в таблицах представлены как медиана и межквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Пороговые значения для каждого из эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и концентрации Nt-proBNP подбирались по критерию Джини, при этом строилось минимальное решающее дерево, разделяющее выборку по принадлежности к КЭИ и неКЭИ. Статистическая значимость пороговых значений оценивалась тестом Уэлча.

**Результаты.** При сравнительной оценке трех групп все пациенты относились к категории пожилого возраста

с преобладанием более пожилых в группе КЭИ, а более молодых – в группе КИ. Доля лиц женского пола была больше среди пациентов с КИ, в сравнении с группой неКЭИ. В группе КЭИ чаще, чем при КИ, наблюдалась ишемическая болезнь сердца. По другим клинико-функциональным параметрам группы не различались (табл. 1). Кардиальной патологии, которая могла бы послужить причиной инсульта (митральный стеноз, механические протезы, инфаркт миокарда в ближайшие 4 нед, аневризма ЛЖ и наличие пристеночных тромбов в левых камерах сердца, фракция выброса  $< 35\%$ ), также выявлено не было.

На первом этапе в общей группе пациентов установлена взаимосвязь эхокардиографических параметров, значений NT-proBNP (рис. 1, е), после чего определены различия данных показателей между изучаемыми группами (табл. 2).

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [npr.ima-press.net](http://npr.ima-press.net)

При развитии инсульта кардиоэмболического под-  
 типа выявлены признаки атриомегалии по показателям  
 диаметра ЛП, LAVI с закономерным повышением уровня  
 NT-proBNP и снижением показателей LAEF и LAFI  
 в сравнении с группами КИ и не-  
 КЭИ. Важно отметить, что единст-  
 венным параметром, по которому  
 выявлены достоверные различия меж-  
 ду всеми тремя группами, был  
 LAFI (рис. 1, з). Как по среднему  
 значению LAFI, так и по другим эхо-  
 кардиографическим показателям,  
 а также уровню NT-proBNP группа  
 пациентов с КИ занимала промежу-  
 точное положение (рис. 1, а–д).

На следующем этапе анализа  
 подобраны пороговые значения эхо-  
 кардиографических маркеров пред-  
 сердной кардиопатии и concentra-  
 ции NT-proBNP, наиболее эффектив-  
 но разделяющие группы пациентов  
 с КЭИ и неКЭИ по критерию Джини.  
 Проведено построение ROC-кривых  
 (рис. 2), вычислены значения чувст-  
 вительности и специфичности для  
 классификаторов, соответствующих  
 выбранным пороговым значениям  
 биомаркеров, результаты отражены  
 в табл. 3.

Анализ ROC-кривых и площади  
 под кривой (area under ROC curve,  
 AUC) выявил, что по критериям чув-  
 ствительности и специфичности изу-  
 ченные показатели располагаются  
 в следующей убывающей последова-  
 тельности: LAEF, NT-proBNP, LAFI,  
 LAVI и диаметр ЛП. Необходимо от-  
 метить, что наибольшей специфич-  
 ностью при низкой чувствительности  
 обладает концентрация Nt-proBNP,  
 среди эхокардиографических показа-  
 телей наиболее сбалансированным  
 по критериям чувствительности  
 и специфичности было значение  
 LAEF.

**Обсуждение.** В проведенном ис-  
 следовании изучены особенности эхо-  
 кардиографических маркеров пред-  
 сердной кардиопатии и NT-proBNP  
 у пациентов с тремя вариантами ише-  
 мического инсульта – КИ, КЭИ и не-  
 КЭИ, которые проходили лечение  
 в условиях Регионального сосудистого  
 центра.

Концепция предсердной кар-  
 диопатии (кардиомиопатии, атрио-  
 патии) заключается в том, что под  
 воздействием различных этиологи-  
 ческих факторов происходит разви-  
 тие механической дисфункции и  
 прокоагуляционных изменений,

что приводит к возникновению инсульта, а посредством  
 электрической дисфункции и фиброза – к возникнове-  
 нию и прогрессированию ФП [21, 22]. В основе развития  
 предсердной кардиопатии, как и ФП, лежит активация

Таблица 2. Сравнительная характеристика биомаркеров  
 предсердной кардиопатии у пациентов в зависимости  
 от подтипа инсульта, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Comparative characteristics of biomarkers for atrial  
 cardiopathy in patients according to the subtype of stroke,  
 Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Группа 1 – КИ* (n=128)	Группа 2 – КЭИ** (n=32)	Группа 3 – неКЭИ*** (n=99)	p-value
Диаметр ЛП, см	3,7 [3,4; 4,0]	4,3 [3,5; 4,5]	3,7 [3,4; 3,9]	p <sub>1-2</sub> =0,005 p <sub>2-3</sub> =0,009
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	28,5 [25,6; 34,6]	35,7 [30,5; 39,9]	27,1 [24,5; 31,2]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,060
LAEF, %	54,7 [51,6; 56,6]	50,3 [48,5; 51,1]	54,9 [52,5; 56,8]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
LAFI, ед.	0,37 [0,3; 0,47]	0,24 [0,2; 0,32]	0,40 [0,34; 0,47]	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>2-3</sub> <0,001
NT-proBNP, пг/мл	164 [65; 308]	559 [409; 1144]	191 [63; 446]	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,019

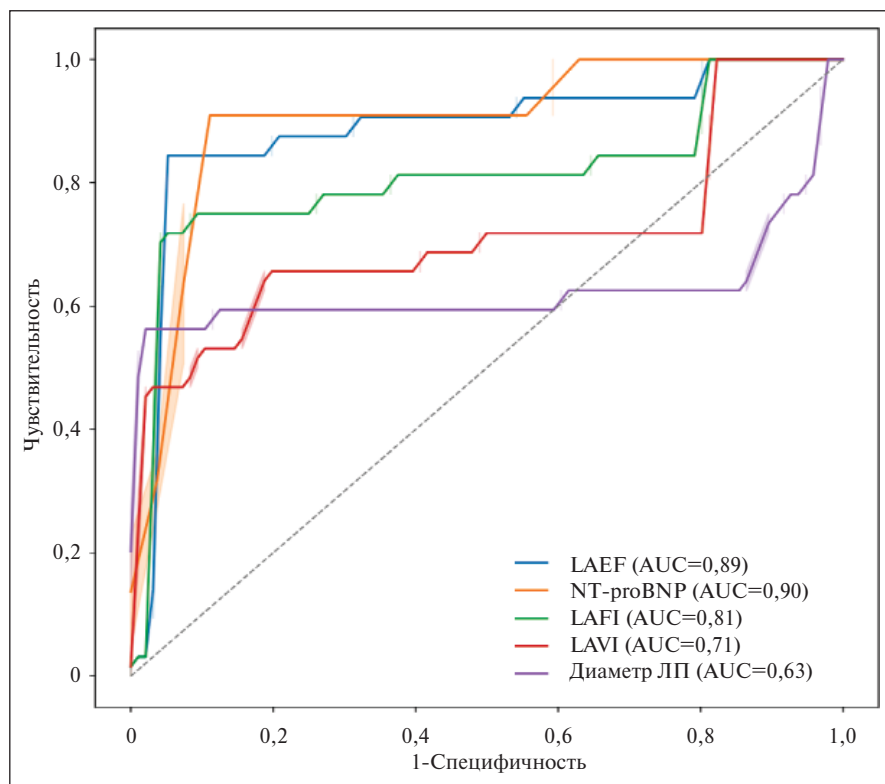


Рис. 2. ROC-кривые эхокардиографических маркеров  
 предсердной кардиопатии и NT-proBNP

Fig. 2. ROC curves of echocardiographic markers for atrial cardiopathy  
 and NT-proBNP. ROC – receiver operating characteristic

профибротического, провоспалительного потенциала и нейрогуморальных систем вследствие негативного сочетания генетической предрасположенности, факторов сердечно-сосудистого риска, что определяет электрическое и морфологическое ремоделирование миокарда ЛП, склонность к гиперкоагуляции и тромбообразованию [23, 24]. Предсердная кардиопатия может самостоятельно провоцировать эмболическое событие вследствие возникновения других предсердных аритмий, атриомегалии, фиброза, воспаления и нарушения свертывания [25]. Признаки предсердной кардиопатии наблюдаются примерно у 65% пациентов с КИ, и 35–45% пациентов с эмболическим КИ имеют кардиопатию без ФП [26]. Однако в настоящее время отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований, которые позволили бы принять решение об инициации антикоагулянтной профилактики только на основании наличия того или иного маркера предсердной кардиопатии в отсутствие ФП. До опубликования результатов продолжающегося исследования ARCADIA [27] в силе остается прагматический подход, который подразумевает необходимость верификации ФП для назначения оральных антикоагулянтов. Поиск тромбоза ушка ЛП, который имеет место у части пациентов с признаками предсердной кардиопатии, представляется перспективным, но пока мало реализуем в рутинной практике по причине низкой доступности ЧПЭхоКГ и МРТ сердца.

В проведенном нами исследовании обнаружено, что эхокардиографические (диаметр ЛП, LAVI, LAEF и LAFI) и нейрогуморальные (NT-proBNP) показатели предсердной кардиопатии имеют максимальные отклонения при КЭИ в сравнении с неКЭИ. Согласно полученными нами данным, наиболее перспективным для дальнейшего исследования в аспекте дифференциальной диагностики подтипа инсульта представляется показатель LAFI, оказавшийся единственным параметром, по которому достоверно различались все три исследуемые группы. Промежуточное положение обсуждаемых показателей применительно к группе КИ отражает прогрессирование предсердной кардиопатии, при котором тромбогенный вклад ЛП минимален у лиц с атеротромботическим и лакунарным инсультами, становится значимым при КИ и ожидаемо максимален при кардиоэмболическом подтипе.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и NT-proBNP в дифференциации КЭИ и неКЭИ

Table 3. Sensitivity and specificity of echocardiographic markers for atrial cardiopathy and NT-proBNP in differentiating CES and non-CES

Маркер	Порог	AUC	p-value	Чувствительность	Специфичность
LAEF, %	51,8	0,89	<0,001	0,79	0,88
NT-proBNP, пг/мл	316	0,90	<0,001	0,67	0,91
LAFI, ед.	0,28	0,81	<0,001	0,93	0,72
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	36,3	0,71	<0,001	0,97	0,47
Диаметр ЛП, см	4,15	0,63	<0,001	0,89	0,56

Пороговое значение диаметра ЛП, позволяющего дифференцировать КЭИ и неКЭИ с 89% чувствительностью и 56% специфичностью, составило 41,5 мм, что приближается к показателю 40 мм, который в работе К. Perlepe и соавт. (2020) [14] позволял прогнозировать выявление ФП у пациентов с эмболическим КИ в течение 10 лет наблюдения. Средние значения диаметра ЛП, полученные в указанном международном исследовании, в группах КИ и неКЭИ составившие соответственно 37 и 38,5 мм, также оказались схожими с представляемыми нами данными. Объемные показатели ЛП не были проанализированы К. Perlepe и соавт. из-за небольшого количества наблюдений, однако авторы сообщают, что значения LAVI являются более точными в сравнении с прямым линейным измерением, а его изучение может дать более точные результаты [14], что согласуется с нашими результатами.

Согласно полученным нами данным, значение LAVI оказалось значимо выше в группе КЭИ (35,7 мл/м<sup>2</sup>), тогда как между группами КИ (27,1 мл/м<sup>2</sup>) и неКЭИ (28,5 мл/м<sup>2</sup>) выявлены различия, которые не достигли уровня статистической значимости (p=0,06). В схожем по дизайну исследовании К. Jordan и соавт. (2019) [15] показатели LAVI в группе КЭИ также достоверно превышали таковые среди пациентов с неКЭИ (41,4±18,0 vs 28,6±12,2 мл/м<sup>2</sup>), хотя достоверных различий между группами КИ и неКЭИ получено не было (p=0,61). У 18,2% пациентов с КИ, которым проводился ЭКГ-мониторинг на амбулаторном этапе, зафиксирована ФП, при этом увеличенный LAVI был независимым предиктором ее появления. В исследовании Н. Kamel и соавт. (2019) [16] продемонстрировано, что LAVI в группе КИ превышает таковой среди пациентов с неКЭИ (33,3±13,6 vs 30,9±10,7 мл/м<sup>2</sup>; p=0,01), что в большей степени согласуется с нашими данными.

Особенности функциональных маркеров ЛП у пациентов с КИ изучены в значительно меньшей степени. В настоящем исследовании выявлено, что значения LAFI и LAEF снижены у пациентов с КЭИ в сравнении с КИ и неКЭИ, при этом последний маркер в данных группах также имел достоверные различия (см. табл. 2). Полученные различия функциональных маркеров ЛП при сравнении группы КЭИ с другими подтипами инсульта соответствуют результатам исследования А. Ferkh и соавт. (2019) [28], в котором LAFI и LAEF были ниже у пациентов с КЭИ (n=38) в сравнении с неКЭИ [данный подтип включал в себя преимущественно инсульт неуточненной этиологии (n=42), а также на фоне патологии крупных (n=9) и мелких артерий (n=2)]. При этом авторы показали, что LAFI ≤0,3 служит независимым предиктором КЭИ. В нашем исследовании порог LAFI, позволяющий дифференцировать КЭИ и неКЭИ, соответствовал 0,28. Интересным представляется тот факт, что, по данным А. Ferkh и соавт., объемные показатели ЛП (LAVI) и его функциональные характеристики (LAFI) достоверно различались у пациентов

с КИ и лиц группы контроля. Однако в указанном исследовании не проводилось сравнение эхокардиографических маркеров между пациентами с КИ и неКЭИ в силу немногочисленности последней подгруппы.

Выполненное нами исследование также выявило различия в сывороточной концентрации NT-proBNP между пациентами с КЭИ и КИ/неКЭИ. Пороговая величина пептида, позволяющая дифференцировать КЭИ и неКЭИ, составила 316 пг/мл, что несколько ниже значения, полученного J. Zhao и соавт. (2020) [17], – 341 пг/мл, но выше такового, определенного в работе A.C. Fonseca и соавт. (2014) [18], что может быть обусловлено особенностями используемых тест-систем.

Согласно результатам субанализа исследования Find-AFRANDOMISED, измерение концентрации BNP в первую неделю после КИ позволяет идентифицировать подгруппу пациентов, у которых пролонгированный холтеровский мониторинг ЭКГ наиболее эффективен (показатель number needed to screen снижается с 18 до 3) [29]. В то же время M. Kneihsl и соавт. (2019) [19] также показано, что измерение концентрации NT-proBNP в первые сутки КИ полезно в отборе пациентов для расширенного мониторинга сердечного ритма, тогда как его уровень <505 пг/мл характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью. Данный подход представляется нам перспективным для использования в клинической практике, но требует верификации и проспективного наблюдения в рассматриваемой когорте пациентов.

При анализе ROC-кривых и площади под кривой выявлено, что наиболее информативными по критериям чувствительности и специфичности являются LAEF, LAFI и NT-proBNP. При этом разнонаправленные значения высокой специфичности и низкой чувствительности присущи биомаркеру NT-proBNP, тогда как LAEF характеризуется сбалансированностью по приведенным критериям. Однако данный результат должен быть интерпретирован с осторожностью, так как размер выборки пациентов, у которых измерялись эхокардиографические параметры, превосходил число пациентов с оцененной концентрацией NT-proBNP. Тем не менее в настоящее время LAEF с пороговым значением 51,8% представляется наиболее перспективным маркером, который можно использовать для дифференциации КЭИ от неКЭИ, с соответственным определением кардио- или некардиофенотипа среди пациентов с КИ.

Интересным в отношении LAEF представляется понимание его физиологического смысла. Известно, что функционирование ЛП можно подразделить на три фазы (функции) [30]: функция резервуара (reservoir), трубопровода (conduit) и насоса (booster-pump). Первая фаза длится на протяжении систолы ЛЖ, когда ЛП накапливает

кровь из легочных вен. По мнению некоторых авторов [31], показатель LAEF представлен только двумя составляющими: пассивной фазой быстрого и медленного наполнения (ранняя диастола), когда ЛП функционирует как трубопровод, направляя поток крови из легочных вен в ЛЖ, и активной (поздняя диастола – систола предсердий). В позднюю диастолу ЛП при помощи сокращения мышечных волокон функционирует в качестве насоса. Так, у пациентов с нарушением релаксации ЛЖ повышение диастолического давления не только приводит к снижению пассивной функции ЛП, но и провоцирует патологическое ремоделирование в виде дилатации ЛП, расширения легочных вен с увеличением риска возникновения ФП. В ответ на это возрастает доля активной составляющей для поддержания LAEF [30]. Таким образом, нормальные значения LAEF отражают функциональную состоятельность миокарда предсердий, при которой возможна адаптивная компенсация за счет уменьшения доли пассивной составляющей, а процессы ремоделирования, связанные с ФП, несмотря на дилатацию ЛП, обратимы [31]. В то же время другие авторы [28, 32] рассматривают LAEF в качестве показателя, отражающего именно резервуарную функцию ЛП. На наш взгляд, LAEF характеризует единый процесс, ассоциированный не только с механизмом передачи крови из ЛП в ЛЖ, но и с изначальным объемом депонированной крови.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести неодинаковое число пациентов в зависимости от патогенетического подтипа инсульта; малое для подгруппового анализа число пациентов с измеренной сывороточной концентрацией NT-proBNP, а также то, что данные получены в результате обследования пациентов в одном центре: это ограничивает экстраполяцию результатов исследования на общую популяцию.

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование показало, что пациенты с КИ по эхокардиографическим характеристикам предсердной кардиопатии и концентрации NT-proBNP в сыворотке крови в большей степени схожи с группой неКЭИ (атеротромботическим и лакунарным), чем с пациентами с КЭИ, что требует дальнейшего изучения рассматриваемых групп. При этом оптимальными маркерами для категоризации пациентов с КИ на возможный артерио- и кардиоэмболический варианты служат значение LAEF и концентрация NT-proBNP. Так, пациентам с КИ и LAEF <51,8% и/или уровнем NT-proBNP в сыворотке >316 пг/мл оптимально рекомендовать пролонгированный мониторинг сердечного ритма для поиска ФП с последующим назначением адекватной вторичной профилактики, тогда как пациентам с противоположным результатом – поиск источника артерио-артериальной эмболии.

- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(8):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Огнерубов ДВ, Мехряков СА и др. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 [Kulesh AA, Ognerubov DV, Mekhryakov SA, et al. Patent foramen ovale-related stroke: diagnostic approaches and the possibility of endovascular prophylaxis (clinical cases and literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):72-8. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-72-78 (In Russ.)].
- Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 [Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13-21. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11 [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14-21. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Дробаха ВЕ и др. Криптогенный инсульт: Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 128 с. doi: 10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128 [Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Drobakha VE, et al. *Kriptogennyi insul't: Rukovodstvo* [Cryptogenic stroke: A guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 128 p. doi: 10.33029/9704-5597-5-CS-2020-1-128 (In Russ.)].
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825. Epub 2014 Mar 14.
- Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323-31.
- Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT, et al. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e381-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000007827. Epub 2019 Jun 25.
- Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018 Apr;49(4):980-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020059. Epub 2018 Mar 13.
- Meisel K, Yuan Q, Fang Q, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Population with Left Atrial Dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jul;28(7):1891-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.004. Epub 2019 Apr 26.
- Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med*. 2020;75:30-4. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.002
- Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2019;50(8):1997-2001. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025384
- Kamel H, Okin PM, Merkler AE, et al. Relationship between left atrial volume and ischemic stroke subtype. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(8):1480-6. doi: 10.1002/acn3.50841
- Zhao J, Zhang Y, Yuan F, et al. Diagnostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide for nonvalvular atrial fibrillation in acute ischemic stroke patients: A retrospective multi-center case-control study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Neurol Sci*. 2020;414:116822. doi: 10.1016/j.jns.2020.116822
- Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke*. 2014;9(4):419-25. doi: 10.1111/ijs.12126
- Kneihsl M, Gattringer T, Bisping E, et al. Blood Biomarkers of Heart Failure and Hypercoagulation to Identify Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Stroke*. 2019;50(8):2223-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025339
- Sargento L, Vicente Simoes A, Longo S, et al. Left atrial function index predicts long-term survival in stable outpatients with systolic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;18(2):119-27. doi: 10.1093/ehjci/jew196. Epub 2016 Sep 27.
- Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):756-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033
- Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration [published correction appears in *Circulation*. 2020 Feb 25;141(8):e99]. *Circulation*. 2019;140(22):1834-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
- Василец ЛМ, Григориади НЕ, Карпунина НС и др. Иммунный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Клиническая медицина*. 2013;(5):32-4. [Vasilets LM, Grigoriadi NE, Karpunina NS, et al. Immune status in patients with ischemic heart disease with persistent atrial fibrillation. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(5):32-4 (In Russ.)].
- Григориади НЕ, Василец ЛМ, Ратанова ЕА и др. Роль воспаления и кардиального фиброза в возникновении и становлении фибрилляции предсердий различной этиологии. *Клиническая медицина*. 2013;(10):34-7. [Grigoriadi NE, Vasilets LM, Ratanova EA, et al. The role of inflammation and cardiac fibrosis in the onset and development of atrial fibrillation of various etiologies. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(10):34-7 (In Russ.)].
- Elkind MSV. Atrial cardiopathy and stroke prevention. *Review. Curr Cardiol Rep*. 2018 Sep 12;20(11):103. doi: 10.1007/s11886-018-1053-0



26. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM. Furie Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):527-40. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
27. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207-14. doi: 10.1177/1747493018799981
28. Ferkh A, Brown P, O'Keefe E, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of cardioembolic stroke. *Eur J Neurol*. 2019 Oct;26(10):1310-7. doi: 10.1111/ene.13981. Epub 2019 May 31.
29. Wasser K, Weber-Krüger M, Gröschel S, et al. Brain Natriuretic Peptide and Discovery of Atrial Fibrillation After Stroke: A Subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):395-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026496. Epub 2019 Dec 9.
30. Mehrzad R, Rajab M, Spodick DH. The three integrated phases of left atrial macrophysiology and their interactions. *Int J Mol Sci*. 2014 Aug 27;15(9):15146-60. doi: 10.3390/ijms150915146
31. Chung-Chuan Chou, Hui-Ling Lee, Po-Cheng Chang, et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191196. doi: 10.1371/journal.pone.0191196
32. Russo C, Jin Z, Liu R, et al. Left Atrial Volumes and Reservoir Function Are Associated With Subclinical Cerebrovascular Disease: The Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;6(3):313-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.019

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
27.07.2020/3.10.2020/6.10.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>  
Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>