

Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта

Татарский Б.А.^{1*}, Напалков Д.А.²

¹ Научный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) тесно связана с риском инсульта, но сама обязательно ли данная ассоциация означает наличие причинно-следственной связи? Остается дискуссионным вопрос: является ли ФП ключевым фактором риска инсульта (то есть является ли он преимущественно кардиоэмболическим). С другой стороны, возможно, ФП является маркером риска, ассоциированным с предсердной недостаточностью, при которой сосуществует структурное и электрическое ремоделирование предсердий, что приводит как к клиническим проявлениям ФП, так и риску инсульта одновременно. Фибрилляция предсердий и инсульт неразрывно связаны с классической триадой Вирхова, объясняющей тромбоэмболические осложнения застоем крови в фибриллирующем левом предсердии. Эта концепция была подкреплена доказанной эффективностью пероральных антикоагулянтов с целью профилактики инсульта при ФП. Растущее признание роли предсердной кардиомиопатии и предсердного субстрата при развитии инсульта, связанном с ФП, а также инсульт, развивающийся в отсутствие ФП, привели к переосмыслению патогенетической модели кардиоэмболического инсульта. В ряде недавних исследований показано, что ФП является непосредственной причиной инсульта. Исследования, в которых сердечные имплантируемые устройства использовались для сбора данных о ФП, предшествующих инсульту, не показывали четкой временной взаимосвязи. Наличие ФП не является ни необходимым, ни достаточным для инсульта, что ставит под сомнение ранее не вызывавшую сомнения этиологическую роль ФП при сосудистом повреждении головного мозга. Известные факторы риска возникновения инсульта при наличии ФП также являются признанными факторами риска ишемического инсульта независимо от наличия ФП. Риск инсульта у пациентов с ФП в отсутствие факторов риска мало отличается от такового у пациентов без ФП. Данная работа посвящена попытке ответить на вопрос является ли ФП маркером или фактором риска развития ишемического инсульта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, предсердная кардиомиопатия.

Для цитирования: Татарский Б.А., Напалков Д.А. Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):83-88. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-06.

Atrial Fibrillation: a Marker or Risk Factor for Stroke

Tatarsky B.A.^{1*}, Napalkov D.A.²

¹ Scientific Medical Research Center named after V.A. Almazova, St. Petersburg, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is strongly associated with stroke risk, but an association by itself does not necessarily imply causation. The question remains whether AF is a risk factor for stroke and whether treatment that reduces the severity of AF will also reduce the burden of stroke. On the other hand, it is possible that AF is a risk marker associated with atrial insufficiency, in which structural and electrical atrial remodeling coexist, leading to the clinical manifestations of AF and the risk of stroke simultaneously. Atrial fibrillation and stroke are inextricably linked to the classic Virchow pathophysiology, which explains thromboembolism as blood stasis in a fibrillating left atrium. This concept has been reinforced by the proven efficacy of oral anticoagulants for the prevention of stroke in AF. However, a number of observations showing that the presence of AF is neither necessary nor sufficient for stroke cast doubt on the causal role of AF in vascular brain injury. The growing recognition of the role of atrial cardiomyopathy and the atrial substrate in the development of stroke associated with AF, as well as stroke without AF, has led to a rethinking of the pathogenetic model of cardioembolic stroke. A number of recent studies have shown that AF is a direct cause of stroke. Studies in which cardiac implantable devices have been used to collect data on pre-stroke AF do not appear to show a direct time relationship. The presence of AF is neither necessary nor sufficient for stroke, which casts doubt on the causal role of AF in cerebrovascular injury. Known risk factors for stroke in the presence of AF are also recognized risk factors for ischemic stroke, regardless of the presence of AF. The risk of stroke in patients with AF in the absence of risk factors differs little from that in patients without AF. This work is devoted to an attempt to answer the question whether AF is a marker or a risk factor for ischemic stroke.

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, atrial cardiomyopathy.

For citation: Tatarsky B.A., Napalkov D.A. Atrial Fibrillation: a Marker or Risk Factor for Stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):83-88. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): btat@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная сердечная аритмия, возникающая у пациентов с целым рядом сердечно-сосудистых и некардиальных состояний и затрагивающая почти четверть

взрослой популяции на протяжении всей жизни. В следующие десятилетия прогнозируется значительный рост распространенности ФП во всем мире. С постарением населения риск ФП в течение жизни увеличивается до 1:3 для европейцев и 1:5 для афроамериканцев [1]. В Европе около 9 млн. человек в возрасте старше 55 лет страдают этой аритмией и предполагается, что в будущем это число возрастет к 2060 г. до 18

Received/Поступила: 11.05.2022

Accepted/Принята в печать: 19.05.2022

млн. [2]. На популяционном уровне ФП и инсульт неразрывно связаны между собой. Известно, что наличие ФП ассоциировано с увеличением риска инсульта, с двукратным увеличением смертности и высокими медицинскими затратами [3].

Связь ФП и инсульта

ФП и инсульт неразрывно связаны с классической триадой Вирхова, объясняющей тромбозомболические осложнения застоем крови в фибриллирующем левом предсердии (ЛП). Основные предикторы инсульта используются для принятия решения о необходимости назначения пациентам с ФП пероральных антикоагулянтов: антагонистов витамина К или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Эти предикторы используются в главных шкалах стратификации риска, таких как CHA₂DS₂-VASc (застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, наличие в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки или тромбозомболических осложнений, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и пол) [4]. Поскольку число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc является важным прогностическим фактором риска тромбозомболических осложнений у пациентов с ФП, в основных согласительных документах рекомендуется использовать данную шкалу для оценки риска инсульта у пациентов с ФП и начала лечения ПОАК у мужчин с 1 баллом и выше и у женщин при 2 баллах и выше. Это положение было подкреплено результатами рядом высококачественных рандомизированных исследований, многочисленных наблюдательных исследований, мета-анализов и регистров, продемонстрировавших высокую эффективность ПОАК для профилактики инсульта при ФП [5]. Следует отметить, что, на сегодняшний день только назначение оральных антикоагулянтов для предупреждения тромбозомболических осложнений, ассоциированных с ФП, продемонстрировало улучшение исходов и снижение смертности [6,7].

Долгое время считалось, что выраженная связь между наличием ФП и поражением сосудов головного мозга напрямую вызвана застоем крови в фибриллирующем ЛП, что приводит к образованию тромба и последующей эмболии в мозг [8,9]. Важно отметить, что представленные факторы риска возникновения инсульта при наличии ФП также являются признанными факторами риска ишемического инсульта независимо от наличия ФП. Риск инсульта у пациентов с ФП в отсутствие факторов риска мало отличается от такового у пациентов без ФП. Следовательно, патогенетические механизмы, связывающие ФП с инсультом, нельзя свести только к нарушению сократительной функции ЛП, приводящей к возникновению и дальнейшего смещения тромбов в ушке ЛП, обусловленных стазом крови и эмболизацией мозга. Установлено, что иные

механизмы, помимо исключительно стаза, способствуют развитию тромбозомболических осложнений у пациентов с ФП, включая эндотелиальную дисфункцию, патологический характер тока крови в ушке ЛП, прокоагулянтные свойства крови, воспаление, нейрогормональные факторы и структурную патологию миокарда предсердий [10,11].

Вполне вероятно, что ФП является фактором риска ишемического инсульта, но не обязательно его прямой причиной. Четкая причинно-следственная взаимосвязь между наличием ФП и ишемическим инсультом ставится под сомнение в связи с сообщениями об временной диссоциации между церебральными тромбозомболическими событиями и пароксизмами ФП или высокочастотной предсердной тахикардией, обнаруживаемой с помощью имплантируемых устройств (петлевого регистратора или кардиостимулятора). Так в исследовании ASSERT (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) изучали временную связь между субклиническими эпизодами ФП и инсультами у пациентов при постоянном мониторинге ритма с помощью имплантированных устройств [12]. Авторы отметили, что эпизоды ФП выявлялись в течение 30 дней до инсульта только у 8% пациентов, а у 16% пациентов, перенесших инсульт, первый эпизод ФП возникал после инсульта. Похожее отсутствие временной связи между возникновением ФП и инсультом было отмечено исследователями в исследовании IMPACT (IMPACT of BIOTRONIK Home Monitoring Guided Anticoagulation on Stroke Risk in Patients with ICD and CRT-D Devices) [13], где одним из возможных объяснений отсутствия явной временной связи между ФП и инсультом сводилось к наличию дополнительных факторов, связанных с предсердной кардиомиопатией, таких как нарушенная сократимость предсердий и нарушенная функция эндотелия предсердий. Все перечисленное является важнейшими факторами, способствующими возникновению инсульта, при которых наличие ФП необязательно. По сравнению к результатам исследования ASSERT и IMPACT, в другом исследовании отмечалось развитие инсульта в течение 30 дней после пароксизма ФП, продолжительностью несколько часов [14].

Считается, что антикоагулянтную терапию можно начинать независимо от зарегистрированной ФП при наличии высокого показателя CHA₂DS₂-VASc [15]. Кроме того, в этой публикации было высказано мнение, что при наличии более 6 баллов по данной шкале частота инсульта была высокой независимо от наличия ФП, а риск инсульта у пациентов с ФП в отсутствие других факторов риска мало отличается от такового у пациентов без ФП. В другой работе вновь звучит предположение, что иные механизмы, помимо исключи-

тельно стаза, способствуют развитию тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [16].

Полученные данные показывают, что не представляется возможным полностью объяснить взаимосвязь наличия ФП и развития инсульта. В исследованиях, демонстрирующих взаимосвязь между субклинической ФП и инсультом, приблизительно у одной трети пациентов с ФП и инсультом отсутствовали признаки ФП до инсульта и только после инсульта впервые регистрировалась ФП [17-19]. Лишь небольшая часть пациентов с инсультом имела ФП в течение 30 дней до инсульта [19].

Есть два возможных объяснения временной диссоциации между ФП и инсультом. Во-первых, связь между ФП и инсультом может отражать остаточное смешение общих факторов сосудистого риска (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, старение, сахарный диабет, сосудистые заболевания и некоторые другие), которые более распространены при ФП. Таким образом, некоторые инсульты до дебюта ФП могут быть результатом атеросклероза крупных артерий и артериальной эмболизации или окклюзии мелких сосудов головного мозга, вызванной артериальной гипертензией. Во-вторых, ФП *de novo* после инсульта может быть «запаздывающим» маркером тромбогенного субстрата ЛП [20]. Предварительный вывод из результатов этих исследований позволяет предположить, что ФП – это всего лишь симптом предсердной кардиомиопатии, которая даже при синусовом ритме увеличивает риск тромбоэмболии.

Предсердная миопатия

Маркеры предсердной миопатии, такие как увеличение ЛП, нарушение механической функции, повреждение миоцитов и фиброз, были связаны с риском инсульта независимо от ФП. Эти два объяснения не исключают друг друга. Требуется дальнейшее исследование для определения их относительной роли, но сильную связь между ФП и инсультом нельзя объяснить только аритмией. Шкала CHA₂DS₂-VASc обычно используется для стратификации риска инсульта у пациентов с ФП, но эта же шкала отражает риски пациентов без ФП [21]. Авторы делают вывод о том, что настоящим триггером инсульта может быть патологический субстрат предсердий, а не сам предсердный ритм. Можно заключить, что общие факторы, представленные в шкале CHA₂DS₂-VASc, либо патологические состояния предсердий могут предрасполагать к церебральной эмболии.

Если ФП является прямой причиной инсульта вследствие электрической нестабильности предсердий, что приводит к стазу крови, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции и, как следствие, тромбозу, то вос-

становление синусового ритма может приводить к реверсии риска. А поддержание синусового ритма будет снижать частоту инсульта, что не нашло подтверждения, например, после проведения катетерной абляции: даже успешная ликвидация ФП путем абляции не останавливает прогрессирование фиброза, что свидетельствует о том, что патологический субстрат в предсердиях не является исключительно следствием аритмии [22].

Однако если ФП является маркером состояния соматической тяжести заболевания, то предсердные изменения (электрические и структурные), отражают основную процесс болезни [23]. Субстрат предсердия приводит к соответствующему усилению стаза и гиперкоагуляции, что влияет на образование сгустков в левом предсердии, в частности, в его ушке, и в других местах. Таким образом, понимание патофизиологии ФП эволюционировало от предположения о ФП как о статичном заболевании до признания ФП как прогрессирующей фибровоспалительной атриомиопатии, обусловленной непрерывной положительной обратной связью между электрической и структурной реконструкцией.

Если бы одной ФП было достаточно для развития тромбоэмболических осложнений, то они бы возникали вне зависимости от других известных факторов риска. Однако пациенты с клинической формой ФП, но без сосудистых факторов риска не имеют более высокого риска ишемического инсульта, чем пациенты без ФП [24], в то время как в группе пациентов с клинической ФП и другими сосудистыми факторами риска увеличивается риск инсульта. Имеются данные о значительном взаимодействии системного субстрата и ФП в риске инсульта. Шкала CHA₂DS₂-VASc, суммирующая бремя системных сосудистых факторов риска, изменяет связь между ФП и инсультом [25]. Наличие такой модификации эффекта предполагает, что одной ФП недостаточно для тромбоэмболических осложнений и что для их развития необходимо своего рода взаимодействие между ФП, системным субстратом и гиперкоагуляцией.

Фундаментальной характеристикой анатомических нарушений, связанных с ФП, является фиброз, который рассматривается как патологический субстрат для ФП и других предсердных нарушений возбудимости и проводимости (синдром слабости синусового узла, предсердные тахикардии и атриовентрикулярные блокады). Фиброз является следствием нарушения равновесия между распадом и накоплением сердечного внеклеточного матрикса, что представляет собой неспецифический ответ на некроз или апоптоз кардиомиоцитов [15].

Аномальный субстрат может приводить к нарушениям потенциала действия/свойств ионных каналов,

внутриклеточного обмена Ca^{2+} , свойств межклеточного взаимодействия и вегетативной регуляции через соседние ганглии. Электрофизиологические изменения, многие из которых обнаруживаются на поверхностной ЭКГ, могут быть более специфичными: симптом Байеса, удлинение зубца Р или интервала PR или чрезмерная наджелудочковая эктопическая активность. Функция левого предсердия и бустерной помпы может быть нарушена, микрососудистая функция нарушена, а сложная трехмерная структура может измениться даже при «одиночной ФП». Было высказано предположение, что специфическая «фиброзная кардиомиопатия предсердий» является общим патологическим знаменателем всех форм ФП и является следствием первичного процесса кардиомиопатии, независимого от аритмии [26].

Хотя вклад кардиомиопатии предсердий в развитие тромбоэмболии, связанной с ФП, хорошо известен [27], в настоящее время выясняется, что кардиомиопатия предсердий может быть вовлечена в тромбоэмболию из левого предсердия в отсутствие ФП. Гипотеза предсердной миопатии предполагает, что наличие фиброза предсердий повышает риск тромбоэмболических осложнений независимо от предсердного ритма [28, 15]. Фиброз предсердий может быть визуализирован и количественно измерен при МРТ сердца с поздним усилением гадолинием, но может также проявляться в виде дилатации предсердий, снижения систолической функции предсердий [29]. Сходным образом, было доказано, что уровень натрийуретических пептидов и тропонинов в сыворотке (маркеров стресса и повреждения миоцитов, соответственно) является хорошим предиктором развития тромбоэмболического инсульта при ФП [30].

Термин «предсердная кардиомиопатия» служит для описания особой формы первичного заболевания обоих предсердий, характеризующихся распространенным фиброзом как субстратом, лежащим в основе предсердных аритмий и тромбоэмболических осложнений. С развитием методов выявления предсердного фиброза термин стал применяться при описании фиброзных изменений в предсердиях, развивающихся у пациентов с различной сопутствующей патологией, связанной с ФП и старением. Развитие методов неинвазивных визуализирующих методов исследования сердца позволило проводить диагностику, установление местонахождения и количественную оценку фиброза предсердий, что коррелирует с частотой наличия и общей тяжестью аритмии на протяжении времени и с соответствующими исходами, такими как инсульт [31].

Предсердная кардиомиопатия возникает в результате прогрессирующего ремоделирования предсердий из-за старения и растяжения. Растяжение предсердий является следствием перегрузки давлением и/или объемом из-за факторов риска и сопутствующих за-

болеваний, что в конечном итоге вызывает дилатацию, дисфункцию и фиброз предсердий, то есть кардиомиопатию предсердий [32]. При развитии ФП кардиомиопатия предсердий еще в большей степени ухудшается. Из-за основных факторов риска и сопутствующих заболеваний развивается общая кардиомиопатия, включая поражение желудочков [33]. Таким образом, углубленный поиск факторов риска и сопутствующих заболеваний является ключевым не только для предотвращения госпитализаций, но и для предотвращения серьезных церебральных и сердечно-сосудистых событий, возникающие в результате кардиомиопатии.

Потенциально важным средством для практического применения концепции предсердной кардиомиопатии была бы клинически применимая система классификации. В 2016 году European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) и Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiacay Electrofisiologia (SOLAECE) в сотрудничестве с American College of Cardiology и American Heart Association [26] представили консенсус, отражающий солидарное мнение экспертов для определения понятия предсердная кардиомиопатия и рассмотрения влияния предсердных кардиомиопатий на ведение аритмий и инсульт. По мнению экспертов под термином предсердная кардиомиопатия понимается любое сочетание структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, повреждающих предсердия, с возможностью для возникновения клинически значимых проявлений. Отличие от термина «аритмогенная кардиомиопатия» заключается в том, что он предполагает наличие негативных проявлений, которые могут быть независимыми от предсердных аритмий. Представляется, что риск инсульта, вследствие предсердной кардиомиопатии, не всегда связан с наличием ФП. Вторым отличием является то, что идея ремоделирования предсердий включает понятие о том, что предсердия были нормальными до того, как они были подвергнуты ремоделированию в ходе некоего активного, предположительно внешнего процесса.

В настоящем документе предложена рабочая схема гистологической/патофизиологической классификации предсердных кардиомиопатий. Данная система относит предсердные кардиомиопатии в 4 "EHRAS" группы (E: EHRA, HR: HRS, A: APHRS и S: SOLAECE): (а) кардиомиоцит-зависимые; (б) фибробласт-зависимые; (в) смешанные; (г) не связанные с отложениями коллагена в соответствии с их гистопатологическими характеристиками на основании превалирующих патологических проявлений. Такая простая классификация может позволить выявить первичную патологию при разнообразных клинических состояниях. Ряд проблем ограничи-

вает практическое клиническое применение этой классификации: (а) поскольку эта система основана на гистологических данных, технически необходимо иметь образцы ткани предсердий для точного отнесения каждого конкретного пациента к одной из групп, что достаточно проблематично; (б) имеется значительное взаимное перекрытие между различными классами по классификации EHRAS внутри каждой этиологической группы предсердной кардиомиопатии. Так, у большинства предсердных кардиомиопатий имеются признаки нескольких классов: только одна из них (амилоидоз) относится к единственному классу. Таким образом, для большинства типов предсердной кардиомиопатии невозможно однозначно отнести пациента к определенному классу по классификации EHRAS без наличия данных гистологического исследования. Наконец, отсутствуют четкие позиции плана действий, исходящих из классификации, даже если пациент однозначно отнесен к одному из 4 классов; неясно, что следует делать в этой информации. Подводя итог вышеизложенному, следует заключить, что разработка полноценной практической классификации потребует многочисленных консультаций, солидарных мнений и дальнейших исследований.

Тромбогенная кардиомиопатия (предсердная миопа́тия предсердий), приводящая к развитию инсульта независимо от ФП, имеет важные последствия для лечения ишемического инсульта, который выглядит эмболическими, но не имеют идентифицируемого источника эмболии [34]. Миопатией предсердий может объяснить значительную часть инсультов, которые в настоящее время классифицируются как ESUS (эмболический инсульт из неуточненного источника). Накопление доказательств связи предсердной миопатии и системных эмболий позволяет предположить, что многие случаи ESUS, на самом деле, могут быть кардиоэмболическими инсультами. Этиологической гетерогенностью ESUS может объясняться отсутствие преимуществ прямых оральных антикоагулянтов в исследованиях у пациентов с ESUS. Два крупных рандомизированных клинических исследования показали, что терапия ПОАК не снижает рецидивов инсульта после ESUS [35,36].

Все чаще признается, что эти испытания дали нейтральные результаты, потому что ПОАК не принесли пользы в большой группе пациентов с нестенозирующими атеросклеротическими бляшками. Учитывая тесную связь между миопатией предсердий и ФП и доказанную пользу антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП, вероятно, что антикоагулянты также могут снизить риск инсульта при миопатии предсердий

без ФП. Так, постфактуальные (post hoc) подгрупповые анализы двух рандомизированных клинических испытаний, не выявивших общей пользы, позволяют предположить, что ПОАК уменьшают рецидив инсульта у пациентов с маркерами предсердной миопатии [37,38]. Эта гипотеза проспективно проверяется в продолжающемся исследовании ARCADIA, в котором участвует только пациенты с ESUS и доказанной предсердной миопатией [39].

Представленные данные позволяют предположить, что ФП является как независимым фактором риска тромбоземболии из ЛП, так и маркером основного тромбогенного субстрата, приводящего к эмболическим осложнениям независимо от ФП. Не исключено, что потребуется изменения концептуальной модели с меньшим акцентом на аритмию и с большим – на предсердный субстрат/кардиомиопатию, вызывающую сосудистое повреждение головного мозга как при наличии, так и в отсутствии ФП. В зависимости от клинического профиля предсердной кардиопатии на первый план могут выходить ее тромботические или аритмические проявления.

Заключение

В заключение следует отметить, что атриопатии — достаточно часто встречающаяся, но клинически все еще недооцениваемая патология, для которой характерны механическая и электрическая дисфункции предсердий, структурная перестройка (фиброз), прокоагуляционный статус и предсердная эндотелиальная дисфункция. Достижения в области электрофизиологии сердца и его визуализации улучшили понимание очень сложной анатомии и функции предсердий, выявив первостепенное значение предсердий в оптимальной работе сердца. Остается неясным, может ли какая-либо комбинация электрических, структурных и клинических свойств обуславливать целесообразность антикоагулянтной терапии до того, как выявлена ФП. В настоящее время отсутствуют данные в пользу проведения антикоагулянтной терапии на основании структурных или функциональных нарушений в предсердиях без наличия выявленной ФП. Использование атриопатических признаков для оценки высокого риска ТЭО и необходимости проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с предсердной кардиопатией должны быть изучены в рамках в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Relationships and Activities. None.

Отношения и Деятельность. Нет.

References / Литература

1. Di Carlo Bellino L, Zaninell F, Baldereschi A, et al. Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-75. DOI:10.1093/eurpace/euz141
2. Sumeet S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JIW, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century *Int J Cardiol*. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Cowan J, Wu J, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2975-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehy411
6. Freedman B. Major progress in anticoagulant uptake for atrial fibrillation at last: does it translate into stroke prevention? *Eur Heart J*. 2018;39(32):2984-86. DOI:10.1093/eurheartj/ehy487.
7. Chamberlain AM, Gersh BJ, Alonso A, et al. Decade-long trends in atrial fibrillation incidence and survival: a community study. *Am J Med*. 2015;128(3):260-7.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.10.030.
8. Marucci M, Lip GYH, Nieuwlaar R, et al. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med*. 2014;127(10):979-86.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.05.003.
9. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-49. DOI:10.1160/TH11-05-0364
10. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
11. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000250. DOI:10.1161/JAHA.113.000250.
12. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al., ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129(21):2094-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
13. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1660-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv115.
14. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1040-7. DOI:10.1161/CIRCEP.114.003057.
15. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012;23(7):797-9. DOI:10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x.
16. Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, et al. Burden of atrial fibrillation-associated ischemic stroke in the United States. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:618-625. DOI:10.1016/j.jacep.2018.02.021.4.
17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298-2307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
18. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse GD, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2009;2:474-480. DOI:10.1161/CIRCEP.109.849638.
19. Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, et al. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: results from the Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II Study). *HeartRhythm*. 2011;8(12):1831-6. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.07.035.
20. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J* 2016;37;20:1591-1602. DOI:10.1093/eurheartj/ehw007.
21. Darlington A, McCauley MD. Atrial Cardiomyopathy: An Unexplored Limb of Virchow's Triad for AF. *Stroke Prophylaxis*. 2020;7:Art11 DOI:org/10.3389/fcvm.2020.00011.
22. Teh AW, Kistler PM, Lee G, et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: Progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012;9:473-80. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.11.013.
23. Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT, et al. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology*. 2019;93:e381-e387. DOI:10.1212/WNL.000000000000782.
24. Chao TF, Liu CE, Chen SY, et al. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1? *Stroke*. 2012;43:2551-2555 DOI:10.1161/STROKEAHA.112.667865.
25. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation A type on the risk of thromboembolism, mortality and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2016;37;20:1591-1602. DOI:10.1093/eurheartj/ehw007.
26. Goette K, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
27. Goldberger J, Arora R, Green D, et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation: identifying the arrhythmogenic and thrombotic substrate. *Circulation*. 2015;132:278-291. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795.
28. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2013;34:2731-2738 DOI:10.1093/eurheartj/eh1194.
29. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2335-45. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.555.
30. Santulli G, Iaccarino C, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front Physiol*. 2014;5:15. DOI:10.3389/fphys.2014.00015.
31. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506. DOI:10.1001/jama.2014.3.
32. Kloosterman M, Oldgren J, Conen D, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: a RE-LY AF registry analysis. *Europace*. 2020;22:870-877. DOI:10.1093/eurpace/euz2360.
33. Wijesurendra RS, Liu A, Eichhorn C, et al. Lone atrial fibrillation is associated with impaired left ventricular energetics that persists despite successful catheter ablation. *Circulation*. 2016;134:1068-1081. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022931.
34. Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:333-340. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.024.
35. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191-201. DOI:10.1056/NEJMoa1802686.
36. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Committee R-SES and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17. DOI:10.1056/NEJMoa1813959.
37. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):764-73. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.0617.
38. Longstreth WT, Kronmal RA, Thompson JLP, et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013;44(3):714-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.675942.
39. Kamel H, Longstreth W, Tirschwell D, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-14. DOI:10.1177/1747493018799981.

Сведения об Авторах / About the Authors

Татарский Борис Алексеевич [Boris A. Tatarsky]
eLibrary SPIN 1406-8149, ORCID 0000-0001-7303-9756

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]
eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711