

Рубаненко А.О., Шукин Ю.В.

Модель прогнозирования риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий

ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, г. Самара

Rubanenko A.O., Shchukin Y.V.

The model of risk of ischemic stroke predicting in patients with permanent atrial fibrillation

Резюме

Работа посвящена созданию способа прогнозирования риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий с учетом гемостазиологических, гемодинамических показателей и генетических полиморфизмов. В исследование включен 91 больной (47 мужчин и 44 женщины) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постоянной формой фибрилляции предсердий и 30 пациентов с ИБС без фибрилляции предсердий (контрольная группа). В ходе исследования разработана модель прогнозирования риска развития ишемического инсульта с расчетом прогностического индекса S с учетом концентрации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, растворимых фибрин – мономерных комплексов, времени начала АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов, фракции выброса левого желудочка, максимальной скорости изгнания крови из ушка левого предсердия, а также наличия или отсутствия тромбоза ушка левого предсердия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, риск, математическая модель, фибрилляция предсердий

Summary

The work is dedicated to creating the model of risk of ischemic stroke predicting in patients with persistent atrial fibrillation based on hemostatic, hemodynamic indicators and genetic polymorphisms. Studied were 91 patients (47 men and 44 women) with ischemic heart disease and permanent form of atrial fibrillation and 30 patients with ischemic heart disease without atrial fibrillation (control group). During the study was developed a model of risk of ischemic stroke predicting with the calculation of S prognostic index taking into account the concentration of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, soluble fibrin - monomer complexes, ADP - induced platelet aggregation, left ventricular ejection fraction, the maximum speed of blood ejection from the left atrial appendage, as well as the presence or absence of thrombosis in left atrial appendage.

Key words: ischemic stroke, risk, model, atrial fibrillation

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является частым нарушением ритма сердца в клинической практике, встречаясь у 1-2% людей в популяции [1,2]. Развитие ишемического инсульта (ИИ) наблюдается у больных с ФП в 5 раз чаще по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм, и часто приводит к смерти или инвалидизации, а также сопровождается значительным увеличением стоимости лечения [1,2,3]. В связи с этим актуальным представляется разработка способов стратификации риска развития ИИ у больных с ФП с целью своевременного назначения антикоагулянтной терапии.

Поиск предикторов развития ИИ берет свое начало в 1992 году и продолжается во многих других исследованиях, результатом мета-анализа которых стала

разработка шкалы CHADS₂, предложенной в 2001 году [4]. С помощью нее оценивались такие факторы риска развития ИИ, как наличие ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и возраст старше 75 лет. ИИ или ТИА в анамнезе оцениваются в 2 балла, другие факторы риска – в 1 балл. Таким образом, практикующий врач может в кратчайшее время определить риск развития ИИ у пациента с ФП и решить вопрос о назначении антикоагулянтной терапии. Благодаря своей простоте и удобству использования, данная шкала оставалась определяющей в плане стратификации риска развития ИИ вплоть до 2009 года. Однако, шкала CHADS₂, безусловно, имеет и ряд ограничений. В последние годы был проведен ряд исследований, дока-

завших высокую значимость в стратификации риска ИИ у больных с ФП других факторов, не вошедших в данную шкалу, и наличие в ряде случаев довольно высокого риска ИИ у больных, отнесенных по этой шкале к группе низкого риска. Это послужило поводом для создания шкалы CHADS2VASC2, учитывающей большее число факторов риска [5]. Следует сказать, что шкалы CHADS2 и CHADS2VASC2 не учитывают показатели системы гемостаза, гемодинамики левого предсердия и ушка левого предсердия, в то время как стаз крови и гиперкоагуляция являются основными компонентами тромбообразования, имеющими место у больных с ФП. Также определенный интерес представляет изучение роли различных генетических полиморфизмов в стратификации риска развития ИИ у больных с ФП, поскольку для ряда из них доказано участие в механизмах тромбообразования [3].

Цель исследования – создание способа прогнозирования риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий с учетом гемостазиологических, гемодинамических показателей и генетических полиморфизмов.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов с ИБС без фибрилляции предсердий (контрольная группа), 91 больной (47 мужчин и 44 женщины) с ишемической болезнью сердца (ИБС), постоянной формой ФП и наличием, хотя бы одного фактора риска развития ИИ по шкале CHADS2VASC2. Средний возраст больных составил 62,3±6,8 лет. Критерии исключения – пациенты с поражениями клапанного аппарата сердца, вторичными формами ФП, циррозом печени, хронической болезнью почек, коагулопатиями, а также больные, принимающие антагонисты витамина К.

Больным проводилась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография по стандартным методикам на аппаратах Logic 5 и 7 (США). Оценивалась максимальная скорость изгнания крови из ушка левого предсердия (ПСК), величина спонтанного эхоконтрастирования (СЭК), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также размеры ушка левого предсердия (УЛП) и левого предсердия (ЛП). Тромбом считали наличие дополнительного эхосигнала в полости предсердия или ушка, который обладал некоторой подвижностью и сохранялся при изменении угла сканирования [6].

Исследовались показатели системы гемостаза, включавшие определение уровня международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ), а также изучение полиморфизмов C1173T и G3730A гена VKORC1, и полиморфизмов 675 5G/4G гена PAI-1. Для определения уровня МНО использовали Техпластин – тест (К), АТЧВ – набор АПТВ – тест, фибриногена – фибриноген – тест, тромбинового времени – тромбо-тест фирмы Тех-

нологии Стандарт (Барнаул, Россия). Уровень антитромбина измеряли с помощью тест системы STA ATIII (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследование всех вышеперечисленных показателей проводилось на приборе STA-COMPACT (Roche Diagnostics, Швейцария). Содержание в крови РФМК определяли с помощью набора РФМК-тест (планшетный вариант) (Технология Стандарт, Барнаул, Россия). Уровень АТИФ определялся с помощью тест систем IMUCLONE TAFI ELISA (American Diagnostica inc., США) и иммуноферментного анализатора «Пикон» (Россия). Нормальным уровнем АТИФ в плазме крови считали от 40 до 250%. Исследование полиморфизмов C1173T и G3730A гена VKORC1 и полиморфизмов 675 5G/4G гена PAI-1 осуществлялось с помощью соответствующих наборов SNP – экспресс (ЗАО Литех, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1. Количественные показатели представлены в виде средних значений (M)±стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий U Манна – Уитни, при выполнении корреляционного анализа – корреляцию Спирмена. Построение математической модели прогнозирования риска развития ИИ у больных с ФП осуществлялось с помощью множественного регрессионного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Данное исследование прошло этическую экспертизу на предмет соответствия его Международным и Российским этическим принципам и нормам.

Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на три группы: 0-ю группу составили 30 пациентов с ИБС без фибрилляции предсердий (контрольная группа), 1-ю группу - 37 пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий, имеющих средний риск развития ИИ по шкале CHA2DS2VASC, 2-ю группу – 54 пациента с ИБС и фибрилляцией предсердий, имеющих высокий риск развития ИИ по шкале CHA2DS2VASC [4]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты всех групп не отличались по полу, возрасту и длительности фибрилляции предсердий. Среди больных 2-й группы достоверно чаще выявлялись перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сахарный диабет и артериальная гипертензия, а также хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, поскольку вышеперечисленные показатели включены в шкалу CHADS2VASC2.

Далее оценивалась достоверность различий между гемостазиологическими, гемодинамическими показателями и генетическими полиморфизмами в группах больных среднего и высокого риска развития ишемического инсульта, а также среди пациентов контрольной группы (таблица 2).

У пациентов высокого риска развития ИИ уровень РФМК оказался на 22% и 57%, а уровень АТИФ – на 17% и 22% соответственно выше по сравнению с пациентами 1-й и 0-й групп ($p < 0,05$). Время начала АДФ-агрегации

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных, М±δ

Показатель	0-я группа	1-я группа	2-я группа	
Число больных	30	37	54	
Пол мужской/женский, человек/%	17(57%)/13(43%)	22(59%)/15(41%)	25(46%)/29(54%)	
Средний возраст (годы)	58,4±5,9	60,6±6,5	62,6±6,7	
Длительность ФП (месяцы)	-	5,9±1,7	6,2±1,1	
ИМ в анамнезе, человек/%	0(0%)*	1(2,7%)	16(29,6%)**	
ИИ в анамнезе, человек/%	0(0%)*	0(0%)	11(20,4%)**	
ХСН	I стадия	11(36,7%)	7(18,9%)	10(18,5%)
	II А стадия	18(60%)	29(78,4%)	35(64,8%)
	II Б стадия	1(3,3%)*	1(2,7%)	9(16,7%)**
Сахарный диабет, человек/%	0(0%)*	0(0%)	13(24,1%)**	
Артериальная гипертензия, человек/%	7 (23,3%)*	9(24,3%)	35(64,8%)**	

Примечание: * - $p1-3 < 0,05$, ** - $p2-3 < 0,05$; δ - стандартное отклонение

Сокращения: ФП - фибрилляция предсердий, ИМ - инфаркт миокарда, ИИ - ишемический инсульт, ХСН - хроническая сердечная недостаточность

Таблица 2. Гемостазиологические, гемодинамические показатели и генетические полиморфизмы в группах обследованных больных, М±δ

Показатель	0 группа	1 группа	2 группа
Число больных	30	37	54
МНО	1,09±0,08	1,08±0,06	1,05±0,06
АЧТВ, сек.	36,9±3,3	36,6±3,0	37,4±3,9
Тромбиновое время, сек.	18,1±0,7	17,0±0,8	17,5±1,0
Фибриноген, г/л	3,4±0,8	3,8±0,9	4,1±0,7
Антитромбин, %	98±9,7	96±10,9	104±9,9
АДФ-агрегация, сек.	14,8±1,8**	13,4±1,6*	12,6±0,8***
РФМК, мг%	5,3±1,5**	9,9±3,3*	12,7±3,7***
АТНФ, %	183,9±40,7**	229,7±62,4*	276,1±66,2***
Размер левого предсердия, мм	36±5,8	47,3±5,3	48,9±8,1
Размер правого предсердия, мм	38±5,1	45,7±6,4	46,9±4,7
ФВ ЛЖ, %	63,3±6,6**	58,4±8,5*	51,7±8,7***
ПСК, см/с	64,2±6,3**	40,1±7,9*	33,8±14,2***
СЭК, средняя степень	-	2,6±1,1	3,0±0,9
Тромбоз УЛП, случаи/%	0(0%)**	6(16,2%)*	23(42,6%)*
Тромбоз УПП, случаи/%	0(0%)**	5(13,5%)*	4(7,4%)
Полиморфизмы VKORC1 C1173T (CC/CT/TT), случаи/%	9(30%)/15(50%)/6(20%)	10(27%)/20(54%)/7(19%)	21(39%)/26(48%)/7(13%)
Полиморфизмы VKORC1 G3730A (GG/GA/AA), случаи/%	11(36%)/15(51%)/4(13%)	12(32%)/21(57%)/4(11%)	23(43%)/28(52%)/3(6%)
Полиморфизмы PAI-1 (5G5G/5G4G/4G4G), случаи/%	8(27%)/12(40%)/10(33%)	9(24%)/16(43%)/12(32,4%)	14(26%)/23(43%)/17(31%)

Примечание: * - $p1-2 < 0,05$, ** - $p1-3 < 0,05$, *** - $p2-3 < 0,05$; δ - стандартное отклонение

тромбоцитов у больных высокого риска развития ИИ оказалось на 6% и 15% соответственно меньше, уровень ФВ ЛЖ - на 11,5% и 18%, а уровень ПСК - на 16% и 37,5% соответственно ниже по сравнению с пациентами среднего риска развития ИИ и контрольной группой ($p < 0,05$).

Среди больных 2-й группы тромбоз УЛП встречался на 26% чаще, по сравнению с пациентами 1-й группы. Различия между остальными показателями оказались статистически недостоверными.

В дальнейшем проводился корреляционный анализ для тех показателей, различия которых в группах больных среднего и высокого риска развития ишемического инсульта были достоверными. Результаты представлены в таблице 3. Оказалось, что все вышеперечисленные показатели имеют среднюю корреляционную взаимосвязь с высоким риском развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, поскольку коэффициент корреляции был более 0,25.

Для построения математической модели прогнозирования риска развития ИИ с учетом вышеуказанных показателей использовался множественный регрессионный анализ (таблица 4). При этом для групп пациентов сохранялись исходные градации риска развития ИИ, описанные в разделе «полученные результаты». Показатели бета коэффициентов, представленные во втором столбце, позволяют оценивать вклад каждого показателя в прогнозирование риска развития ИИ. Оказалось, что наибольшую долю имеет уровень РФМК, а наименьшую – тромбоз УЛП. Столбец В отражает нестандартизованные коэффициенты, с помощью которых можно построить уравнение регрессии:

Риск развития ишемического инсульта = $2,58 + 0,06 \times \text{РФМК} + 0,003 \times \text{АТИФ} - 0,01 \times \text{ПСК} - 0,017 \times \text{ФВЛЖ} - 0,08 \times \text{АДФ-агрегация тромбоцитов} + 0,17 \times \text{тромбоз УЛП}$.

Для удобства введем буквенные обозначения для каждого показателя. Таким образом, уравнение регрессии принимает вид:

$S = 2,58 + 0,06 \times A + 0,003 \times B - 0,01 \times C - 0,017 \times D - 0,08 \times E + 0,17 \times F$,

где: S-риск развития ишемического инсульта, A-концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов в микрограмм-процентах; B-концентрация активированного тромбина ингибитора фибринолиза в процентах; C-максимальная скорость изгнания из ушка левого предсердия в сантиметрах в секунду; D-фракция

выброса левого желудочка в процентах; E-время начала аденозиндифосфат индуцированной агрегации тромбоцитов в секундах; F-наличие или отсутствие тромбоза ушка левого предсердия (0 – отсутствие, 1 – наличие).

По значению S оценивают риск развития ишемического инсульта: если индекс S меньше или равен 0,5, то прогнозируют низкий риск, сопоставимый с пациентами контрольной группы с синусовым ритмом; если индекс S более 0,5, но менее 1,5, то прогнозируют средний риск, сопоставимый со средним риском по шкале CHADS2VASC2; если индекс S больше или равен 1,5, то прогнозируют высокий риск, сопоставимый с высоким риском по шкале CHADS2VASC2.

Все показатели, включенные в модель, статистически значимы, за исключением тромбоза УЛП. Однако, данный показатель из модели не исключен, так как $p=0,09$ несущественно больше 0,05.

В таблице 5 представлены показатели адекватности разработанной модели. R является коэффициентом множественной корреляции, а также характеризует качество предсказания. Значение R равно 0,87 свидетельствует о высокой адекватности модели и об ее высокой предсказательной ценности. R2 является коэффициентом детерминации и значение 0,75 свидетельствует о том, что данная модель адекватно описывает влияние предикторов на риск развития ишемического инсульта.

Результаты анализа частных корреляций представлены в таблице 6. Частные коэффициенты корреляции

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с высоким риском развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Показатели	Коэффициент корреляции	p
АДФ-агрегация тромбоцитов	-0,3	0,004
РФМК	0,34	0,0009
АТИФ	0,35	0,0006
ПСК	-0,31	0,003
ФВ ЛЖ	-0,43	0,00002
Тромбоз УЛП	0,27	0,008

Таблица 4. Результаты множественного регрессионного анализа

Показатели	Бета коэффициенты	В	p
Свободный член	-	2,58	<0,0001
РФМК	0,3	0,06	<0,0001
АТИФ	0,24	0,003	<0,0001
ПСК	-0,27	-0,01	<0,0001
ФВ ЛЖ	-0,19	-0,017	0,0005
АДФ-агрегация	-0,17	-0,08	0,003
Тромбоз УЛП	0,09	0,17	0,09

Примечание: В - нестандартизованные коэффициенты

Таблица 5. Показатели адекватности разработанной модели

Статистический показатель	Значение
Множественный R	0,87
Множественный R ²	0,75
p	<0,0001

Примечание: R – коэффициент множественной корреляции,

R² – коэффициент детерминации

Таблица 6. Анализ частных корреляций

Показатели	Бета	Частная корреляция	Получастная корреляция	R^2	t	P
РФМК	0,3	-0,28	-0,15	0,27	-3,09	0,003
АТИФ	0,24	0,43	0,24	0,4	5,02	<0,0001
ПСК	-0,27	0,39	0,21	0,17	4,57	<0,0001
ФВЛЖ	-0,19	-0,37	-0,2	0,46	-4,2	<0,0001
АДФ-агрегация	-0,17	-0,32	-0,17	0,23	-3,59	0,0005
Тромбоз УЛП	0,09	0,16	0,08	0,18	1,7	0,09

Примечание: R – коэффициент множественной корреляции.

R^2 – коэффициент детерминации

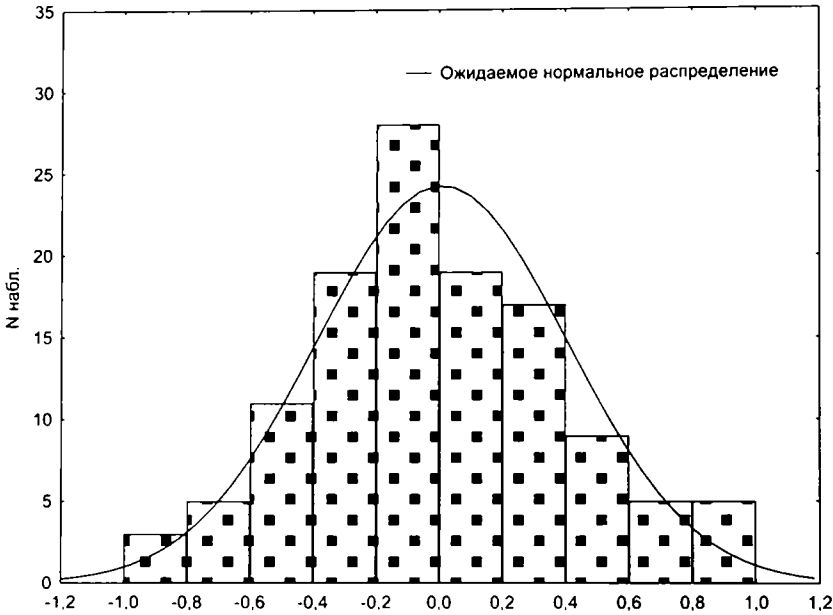


Рис.1. Распределение остатков разработанной модели прогнозирования риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

отражают степень влияния показателя на риск развития ишемического инсульта при условии, что остальные показатели закреплены на постоянном уровне. Уровень АТИФ имеет наибольший коэффициент частной корреляции, следовательно, он наиболее желателен для включения в модель. Остальные показатели рассматриваются в порядке убывания коэффициентов частной корреляции: ПСК, ФВЛЖ, АДФ-агрегация, РФМК и тромбоз УЛП. Получастные коэффициенты корреляции отражают самостоятельный вклад в определение риска развития ишемического инсульта, при этом значение получастной корреляции должно быть мало, а частной корреляции – относительно велико. Таким образом, практически все вышеперечисленные показатели имеют самостоятельный вклад в прогнозирование риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Уровень R^2 в данном случае отражает квадрат коэффициента множественной корреляции между данной переменной и всеми остальными переменными, присутствующими в уравнении регрессии. У показателей РФМК, АТИФ, ФВЛЖ и АДФ-агрегации отмечается умеренная взаимосвязь

с остальными показателями, поскольку R^2 больше 0,25, у остальных показателей – слабая, поскольку R^2 меньше 0,25.

Статистика Дарбина-Уотсона разработанной модели имеет небольшое значение 1,8 при слабой сериальной корреляции – 0,1. Это свидетельствует об адекватности модели изучаемому процессу.

Для проверки адекватности данной модели использовался также анализ распределения остатков, представленный на рисунке 1. Распределение остатков, хотя и имеет небольшую асимметрию, но все же напоминает нормальное.

В дальнейшем проводился анализ количества ошибок классификации больных в соответствии с их категориями риска развития ишемического инсульта. Данные представлены в таблице 7. Таким образом, 22 пациента из 121 были неправильно классифицированы, то есть им был предсказан риск, не соответствовавший исходной категории риска развития ишемического инсульта. Процент неправильных классификаций составил 18%.

Среди современных предикторов развития ише-

Таблица 7. Количество ошибок классификации больных в соответствии с их категориями риска развития ишемического инсульта

Группы пациентов	Предсказанные пациенты 1 группы, человек	Предсказанные пациенты 2 группы, человек	Предсказанные пациенты 3 группы, человек	ВСЕГО
0-я группа	26	4	0	30
1-я группа	0	32	6	38
2-я группа	0	12	41	53
ВСЕГО	26	48	47	121

мического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий активно обсуждается роль АТИФ, являющегося связующим звеном между свертыванием крови и системной фибринолизом [7]. В литературе имеются сведения о достоверном повышении уровня АТИФ у больных с фибрилляцией предсердий, в том числе и перенесших ИИ [8]. В нашем предыдущем исследовании была выявлена достоверная ассоциация между концентрацией АТИФ более 222% и повышением риска развития ишемического инсульта у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий [9]. Однако, полученные данные нуждаются в дальнейшем подтверждении в крупных исследованиях. Также представляет интерес изучение роли генетических полиморфизмов VKORC1 в прогнозировании риска развития ИИ у больных с ФП. В литературе имеется недостаточно сведений о роли данных полиморфизмов в стратификации риска развития тромбозомболических осложнений у больных с ФП.

Таким образом, для создания модели прогнозирования риска развития ИИ нами использовались традиционные гемодинамические (ФВЛЖ, ПСК, СЭК, тромбоз УЛП), гемостазиологические (МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, АДФ и коллаген – агрегация тромбоцитов, РФМК, антитромбин III), а также современные (АТИФ, генетические полиморфизмы VKORC1 и PAI-1) показатели, характеризующие состояние внутрисердечной гемодинамики, гемостаза, фибринолиза и состояние ферментной системы VKORC1.

В настоящем исследовании было показано достоверное влияние на риск развития ишемического инсульта таких показателей как РФМК, АТИФ, ПСК, ФВ ЛЖ, АДФ-агрегации и тромбоза УЛП. В ходе анализа разработанной модели была выявлена высокая ее адекватность изучаемому процессу, самостоятельный вклад каждого показателя в оценку риска, а также нормальное распределение остатков, позволяющее применять ее на практике. Также было установлено, что данная модель по своей предсказательной ценности соответствует разработанной ранее шкале CHA2DS2VASc на 82%, что, учитывая сравнительно небольшое количество пациентов, включенных

в разработку, характеризует ее высокую прогностическую ценность. Тромбоз УЛП, несмотря на недостоверный уровень p , из модели исключать нельзя, поскольку это приведет к увеличению количества неправильных классификаций и к уменьшению прогностической ценности модели.

Нами выполнена проверка созданной модели, для чего дополнительно было обследовано 20 человек, достоверно не отличавшихся по полу и возрасту от пациентов, включенных в исследование. Все пациенты проходили стратификацию риска шкале CHA2DS2VASc с обязательным расчетом разработанного прогностического индекса S. 4 человека составили контрольную группу, 7 человек – группу 1 (средний риск) и 9 человек – группу 2 (высокий риск). В соответствии с предложенным индексом S, число ошибочно классифицированных пациентов составило 4, то есть 20%, что достоверно не отличается от числа ошибок, вычисленных при создании прогностического индекса S ($p > 0,05$).

Выводы

Разработанная модель прогнозирования риска развития ишемического инсульта у больных ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий с помощью вычисления прогностического индекса S может использоваться в терапевтических и кардиологических стационарах для оценки риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий с учетом гемодинамических и гемостазиологических показателей. ■

Рубаненко А.О., очный аспирант кафедры пропедевтической терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара; Шукин Ю.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара; Автор, ответственный за переписку: Рубаненко Анатолий Олегович. 443001, г. Самара, улица Молодогвардейская, дом 153, квартира 69, телефон 89272010944 (мобильный), e-mail: neron@samtel.ru

Литература:

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. М; 2011.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010; (31).
3. Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. М: Практика; 2011.
4. Gage BF., Waterman AD., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.

- JAMA 2001; 285(22): 2864–2870.
5. Lip GY., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2) (Suppl): 263–272.
 6. Панченко, Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007.
 7. Miljju P. et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a molecular link between coagulation and fibrinolysis. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2010; (138) (Suppl 1): 74-8.
 8. Zubczyk M, Majewski J, Lelakowski J. Thromboembolic events are associated with prolonged clot lysis time in patients with permanent atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121(11) 400-7.
 9. Шукин Ю.В., Рубаненко А.О., Лимарева Л.В. Роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза в стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский альманах* 2011; (3): 123-6.