DOI: 10.18087/cardio.2547

Акпанова Д. М.[1], Беркинбаев С. Ф.[1], Мусагалиева А. Т.[1], Оспанова Д. А.[2], Жусупов Б. С.[3]

[1] – Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗРК, Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Айтеке-би, 120,

[2] – Казахский медицинский университет непрерывного образования, Республика Казахстан, 05000, г. Алматы, ул. Манаса, 34,

[3] – РГП «КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе-би, 94

Особенности клинико-демографических характеристик пациентов с инсультами и сопутствующей фибрилляцией предсердий

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, оральные антикоагулянты

Ссылка для цитирования: Акпанова Д. М., Беркинбаев С. Ф., Мусагалиева А. Т., Оспанова Д. А., Жусупов Б. С. Клинико-демографические особенности пациентов с инсультами и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(S9):48–57

Резюме

Актуальность. Инсульт занимает 2-е место среди всех причин кардиоваскулярной смертности и 1-е место по смертности и инвалидизации среди других заболеваний нервной системы. В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является общепризнанным независимым ФР развития ишемического инсульта, она увеличивает риск неблагоприятного исхода в 5 раз. Профилактика инсульта на сегодняшний день является сложной медико-социальной задачей. *Цель.* Изучение распространенности ФП среди пациентов с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) и проводимой антикоагулянтной терапии до госпитализации. *Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения и ТИА, получавших лечение в период с января 2013 г. по декабрь 2015 г. (n=7921). Из них было отобрано 849 историй болезни пациентов с сопутствующим диагнозом ФП. *Результаты.* Частота ФП у пациентов с инсультом/ТИА составила 10,72%. При оценке риска по шкале CHA_2DS_2-VASc доля пациентов низкого риска (0 баллов) составила 0,8%, промежуточного риска (1 балл) – 5,3%, высокого риска (≥2 баллов) – 93,8%; профилактику тромбоэмболических осложнений получали 4,7% пациентов с ФП. Летальность пациентов с ФП и инсультом/ТИА составила 15,78%, тогда как у пациентов без ФП госпитальная летальность составила 7,01%. Таким образом, ФП является статистически значимым ФР госпитальной летальности среди пациентов с инсультом/ТИА (отношение шансов 2,485; 95% доверительный интервал 2,023–3,053; p<0,001;). Обнаружено влияние на внутригоспитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и сопутствующей ФП таких факторов, как тяжелая ХСН, СД 2 типа, периферические тромбозы, чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, онкологические заболевания, снижение скорости клубочковой фильтрации. *Заключение.* Отмечены влияние ФП на госпитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и низкий охват профилактической антикоагулянтной терапией пациентов с ФП.

Akpanova D. M.[1], Berkinbayev S. F.[1], Mussagaliyeva A. T.[1], Ospanova D. A.[2], Zhussupov B. S.[3]

[1] – Scientific Research Institute of Cardiology and Internal diseases, Almaty 05000, Republic of Kazakhstan,

[2] – Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty 05000, Republic of Kazakhstan,

[3] – Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Tole-bi 94, Almaty 050012, Republic of Kazakhstan

Clinical and demographic features of patients with stroke and atrial fibrillation

Keywords: atrial fibrillation, stroke, oral anticoagulants

For citation: Akpanova D. M., Berkinbayev S. F., Mussagaliyeva A. T., Ospanova D. A., Zhussupov B. S. Clinical and demographic features of patients with stroke and atrial fibrillation. Kardiologiia. 2018;58(S9):48–57

Summary

Background. Stroke takes the second place among all causes for cardiovascular death and the first place in mortality and disability among other nervous system diseases. Atrial fibrillation (AF) is presently is a commonly recognized, independent risk factor for ischemic stroke, which fivefold increases the risk of an unfavorable outcome. Prevention of stroke is a complicated medical and social challenge. Aim. To study AF prevalence among patients with stroke/transient ischemic attack (TIA) who had received an anticoagulant therapy before hospitalization. *Materials and methods.* A retrospective analysis of case reports was performed for patients diagnosed with acute cerebrovascular disease and TIA who had received a therapy from January, 2013 through December, 2015 (n=7921). From these case reports, 849 case reports of patients with concurrent AF were selected. *Results.* In patients with stroke/TIA, the AF incidence was 10.72%. Risk assessment using the CHA_2DS_2-VASc scale showed that the percentage of low-risk patients (score 0) was 0.8%, intermediate risk patients (score 1) – 5.3%, and high-risk patients (score ≥2) – 93.8%; 4.7% of patients with AF received preven-

tive therapy for thromboembolic complications. The death rate of patients with AF and stroke/TIA was 15.78% whereas in-hospital death rate of patients without AF was 7.01%. Therefore, AF is a statistically significant risk factor of in-hospital mortality for patients with stroke/TIA (OR=2.485; 95% CI: 2.023–3.053; p<0.001;). The following factors influenced the in-hospital mortality of patients with ischemic stroke and concurrent AF: severe CHF, type 2 diabetes mellitus, peripheral thrombosis, history of a transcutaneous coronary intervention, oncological disease, and impaired glomerular filtration rate. *Conclusion.* The study demonstrated an effect of AF on in-hospital mortality of patients with ischemic stroke and a low rate of preventive anticoagulant therapy in patients with AF.

Смертность от ССЗ занимает лидирующее положение среди причин смертности от неинфекционных заболеваний. В 2015 г. от ССЗ умерли 18,7 млн. человек во всем мире, при этом 85,1% (15,2 млн. человек) всех смертей приходится на ИБС и цереброваскулярные заболевания [1]. В 2015 г. 42,4 млн. человек перенесли инсульт, умерли 6,3 млн. человек, в результате инсульта было потеряно 118,6 млн. дней трудоспособности. Таким образом, инсульты занимают второе место среди всех причин кардиоваскулярной смертности и первое место по смертности и инвалидизации среди других заболеваний нервной системы [2]. В Центрально-Азиатском регионе стандартизованная смертность от ишемического инсульта в 2015 г. составила 73 на 100 тыс. населения, уступив лишь странам Океании, восточной Европы и центральной Африки [3].

Помимо высокой смертности, инсульты обусловливают тяжелую инвалидизацию пациентов. По данным Американской ассоциации сердца, среди пациентов старше 65 лет через 6 месяцев после перенесеннного инсульта у 50% пациентов сохраняется гемипарез различной степени тяжести, 30% пациентов неспособны ходить без посторонней помощи, 46% имеют признаки когнитивного дефицита, 35% страдают депрессией, у 19% пациентов сохраняется афазия, 26% нуждаются в посторонней помощи [4].

На долю ишемического инсульта приходится до 85% всех мозговых инсультов, из них до 30% составляют кардиоэмболические инсульты [5, 6]. К основным ФР развития инсульта, по результатам исследования INTERSTROKE, относятся артериальная гипертензия (АГ), курение, соотношение окружности талии и бедра, показатель пищевого риска, уровень физической активности, СД 2 типа, употребление алкоголя, стрессы, депрессия и кардиоваскулярные заболевания. При этом отмечено, что фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой причиной тромбоэмболий при развитии ишемического инсульта [7]. В настоящее время ФП является общепризнанным независимым ФР развития ишемического инсульта, увеличивая риск в 5 раз [8]. Так, в 40–70% случаев кардиоэмболических инсультов этиологическим фактором выступает ФП [5, 6, 9, 10]. Риск развития ишемического инсульта у пациентов с ФП является неоднородным в различных возрастных группах: от 1,5% в группе лиц 50–59 лет до 23,5% в группе 80–89 лет [8]. Дополнительными ФР развития инсульта у пациентов с ФП, помимо возраста, служат АГ, СД 2 типа, СН, ранее перенесенные инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), заболевания периферических сосудов и женский пол [11–13].

Оценка распространенности ФП среди пациентов с ишемическим инсультом осложняется нередко бессимптомным течением ФП. Проведение мониторирования ЭКГ у пациентов с криптогенным инсультом и ТИА выявили сопутствующую ФП в 12–23% случаев [14–16].

Инсульты на фоне ФП протекают более тяжело и связаны с серьезными инсультзависимыми осложнениями и смертью [17, 18]. У данной категории пациентов чаще отмечаются рецидивы инсульта и выраженные функциональные нарушения вплоть до тяжелого паралича и неспособности к самообслуживанию. Пациенты с ФП, пережившие инсульт, чаще получают инвалидность и требуют частой стационарной помощи и долгосрочного ухода, чем пациенты, перенесшие инсульт без ФП, что, в свою очередь, повышает затраты системы здравоохранения [19–21].

Профилактика инсульта на сегодняшний день является сложной медико-социальной задачей [22]. Кроме профилактики ФР, связанных с образом жизни пациентов с ФП, первоочередную роль играет профилактика тромбоэмболических осложнений. В настоящее время рекомендованными препаратами для профилактики инсульта у пациентов с ФП являются антагонист витамина К варфарин и новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые доказали свою эффективность и безопасность в ряде рандомизированных клинических исследований [23–26].

Целью нашего исследования было изучение распространенности ФП среди пациентов с инсультом/ТИА и проводимой антикоагулянтной терапией до госпитализации в инсультное отделение стационара.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) и ТИА, получавших лечение в инсультном центре Городской клинической больницы № 7 г. Алматы в период с января 2013 г. по декабрь 2015 г. (n=7921). Из них было отобрано 849 историй болезни пациентов с сопутствующим диагнозом ФП.

Были проанализированы данные демографического (пол, возраст, национальность) и социально-экономического (род занятий) характера, клиническая характеристика пациентов (тип инсульта, тип ФП), сопутствующие

заболевания (болезни системы кровообращения, включая АГ, ХСН, ИБС, перенесенные ранее ИМ и ОНМК, хроническую ревматическую болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, СД 2 типа, диффузный токсический зоб, заболевания печени, онкологические заболевания, серьезные кровотечения в анамнезе, перенесенные интервенционные и оперативные вмешательства на сердце), уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), прием лекарственных препаратов до поступления в стационар (игибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), β-АБ, БМКК, антиаритмические препараты, диуретики, антиагрегантные и антикоагулянтные препараты). Для всех пациентов с ФП были рассчитаны риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc и риск серьезных кровотечений по шкале HAS-BLED [27] при расчете не учитывались текущие ОНМК и ТИА в целях определения показаний к антикоагулянтной терапии до инцидентного события и анализа проводимой профилактики. Расчет СКФ проводился по формуле CKD-EPI.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Число пациентов (n=849)	
	n	%
Пол		
Мужчины	319	37,6
Женщины	530	62,4
Возрастные группы, лет		
<50	27	3,2
50–59	81	9,5
60–69	230	27,1
70–79	310	36,5
>80	200	23,6
Национальность		
Казахи	293	34,5
Русские	491	57,8
Другая азиатская	43	5,1
Другая европейская	22	2,6
Социальный статус		
Безработные	60	7,1
Рабочие	31	3,7
Служащие	5	0,6
Пенсионеры	709	83,5
Инвалиды	44	5,2
Тип инсульта		
Ишемический	639	75,3
Геморрагический	94	11,1
ТИА	116	13,7
Тип ФП		
Пароксизмальная	34	4
Постоянная	815	96

Статистическая обработка данных была проведена в программе SPSS 22.0. Большинство параметров представлены в абсолютных числах и процентах. Количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При сравнительном анализе вычислялся χ^2. Для количественного описания связи госпитальной летальности от инсультов и различных клинических признаков пациентов с ФП применялось вычисление отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Данные считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии и внутренних болезней (г. Алматы).

Результаты

За период 2013–2015 гг. в инсультном центре получил лечение 7921 пациент с инсультом/ТИА, из них у 849 пациентов имела место сопутствующая ФП. Таким образом, частота ФП у пациентов с инсультами/ТИА составила 10,72%. Из 849 пациентов с ФП 639 (75,3%) пациентов были госпитализированы с ишемическим инсультом, 94 (11%) пациента с геморрагическим инсультом и 116 (13,7%) пациентов с ТИА. Среди исследуемых пациентов было 62,4% женщин. Средний возраст пациентов составил 71,8±10,8 год, по социальному статусу 83,5% пациентов составили пенсионеры. Пожилой и старческий возраст характерен для пациентов с ФП, так как возраст является независимым ФР развития ФП. Достаточно высокий уровень инвалидности среди пациентов можно объяснить высоким риском повторных инсультов при ФП. Преобладали больные с ишемическим инсультом и постоянной формой ФП. Данный факт также ожидаем ввиду того, что ФП является наиболее частой причиной кардиоэмболических инсультов. С учетом возможного бессимптомного течения пароксизмальной формы ФП истинная ее распространенность среди пациентов с инсультом остается зачастую недооцененной, что особенно актуально в случаях криптогенных ишемических инсультов. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Выявлена высокая распространенность кардиоваскулярных болезней (табл. 2). Так, более чем у 80% пациентов были отмечены ХСН, АГ и ИБС, СД 2 типа – у 22,3%. Более чем у трети пациентов с ФП данный инсульт являлся повторным и риск неблагоприятных исходов, таких как инвалидизация и смерть, у данной категории пациентов высокий. Хроническая ревматическая болезнь сердца была у 4,7% пациентов, диффузный токсический зоб у 1,1% пациентов. Интерес к данным коморбидным состояниям связан с тем, что они могут выступать в качестве этиологических факторов развития ФП. Частота

Таблица 2. Основные сопутствующие заболевания у пациентов

Сопутствующие заболевания	Число пациентов (n=849)	
	n	%
ХСН I–II ФК по NYHA	544	64
ХСН III–IV ФК по NYHA	239	28,2
ИБС	756	89
АГ	766	90,2
ИМ в анамнезе	183	21,6
Инсульт в анамнезе	322	37,9
СД 2 типа	189	22,3
ХРБС	40	4,7
Заболевания периферических сосудов	20	2,4
Серьезные кровотечения в анамнезе	8	0,9
Онкологические заболевания	22	2,6
Цирроз печени	4	0,5
Диффузный токсический зоб	9	1,1
Внутрисердечные тромбы	3	0,4
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	15	1,8
АКШ/МКШ в анамнезе	17	2
Имплантация ЭКС в анамнезе	9	1,1

АКШ – аорто-коронарное шунтирование,
МКШ – маммарокоронарное шунтирование,
ЭКС – электрокардиостимулятор

заболеваний периферических сосудов, онкологических заболеваний, внутрисердечных тромбов, цирроза печени, серьезных кровотечений не превышала 2% среди пациентов. Данные сопутствующие заболевания выступают в качестве ФР тромбоэмболических и/или геморрагических осложнений у пациентов с ФП, и их оценка крайне важна при инициации оральной антикоагулянтной терапии.

При оценке риска по шкале CHA2DS2-VASc доля пациентов низкого риска (0 баллов) составила 0,8%, промежуточного риска (1 балл) – 5,3%, высокого риска (≥2 баллов) – 93,8%.

Стратификации риска развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED выявила, что к пациентам низкого риска (<3 баллов) относится 97,2% пациентов, к пациентам высокого риска (≥3 баллов) – 2,9% пациентов с ФП.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что согласно существующим рекомендациям [27] у 93,8% пациентов были абсолютные показания для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК), у 5,3% пациентов можно было рассмотреть возможность назначения ОАК. В то же время риск серьезных геморрагических осложнений наблюдался лишь у 2,9% пациентов с ФП, при этом согласно рекомендациям даже у этой категории

[1]Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.
[2]Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН
142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений

Шкала HAS-BLED, баллы	Число пациентов		Шкала CHA_2DS_2-VASc, баллы	Число пациентов	
	n	%		n	%
0	93	11	0	7	0,8
1	471	55,5	1	45	5,3
2	261	30,7	2	92	10,8
3	20	2,4	3	167	19,7
4	3	0,4	4	215	25,3
5	1	0,1	5	158	18,6
			6	113	13,3
			7	43	5,1
			8	7	0,8
			9	2	0,2

пациентов назначение ОАК не противопоказано и может быть инициировано после коррекции существующих рисков кровотечения. Распределение пациентов в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений представлено в таблице 3.

Нами была оценена амбулаторная терапия пациентов. В результате анализа были получены следующие данные: 11,1% (94) пациентов принимали иАПФ, 9,7% (82) – β-АБ, 2,9% (25) – диуретики и 1,3% (11) – блокаторы рецепторов AII. Учитывая высокую распространенность ССЗ в исследуемой популяции, можно сделать вывод, что большинство пациентов не получали должной терапии на догоспитальном уровне. Дигоксин и амиодарон принимали не более 3,3% (28) пациентов, однако учитывая, что у 96% пациентов была постоянная форма ФП, полученные данные вполне согласуются с рекомендациями [27]. 11,6% (99) пациентов получали антиагреганты (11% (94) ацетилсалициловую кислоту и 0,6% (5) клопидогрел) и 4,7% (40) пациентов принимали ОАК (4% (34) варфарин и 0,7% (6) ривароксабан). Таким образом, профилактику тромбоэмболических осложнений получали 4,7% пациентов с ФП.

Нами был проведен анализ летальности пациентов с ФП и инсультом/ТИА. Госпитальная летальность в группе с ишемическим инсультом составила 14,24% (91 пациент), в группе с геморрагическим инсультом – 45,7% (43 пациента), в группе с ТИА смертельных исходов не было. Летальность у пациентов с ФП и инсультом/ТИА составила 15,78% (134 пациента), тогда как у пациентов без ФП госпитальная летальность составила 7,01% (496 из 7 072 пациентов). Таким образом, ФП является статистически значимым ФР госпитальной летальности среди пациентов с инсультом/ТИА (отношение шансов (ОШ) 2,485; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,023–3,053; p<0,001).

В дальнейшем мы проанализировали основные факторы, которые могли бы повлиять на госпитальную летальность у пациентов с инсультом и сопутствующей ФП.

При анализе госпитальной летальности пациентов с ишемическим инсультом и сопутствующей ФП не было выявлено статистически значимой разницы в зависимости от пола, возраста и национальности. Наличие инсульта и ИМ в анамнезе также не повлияло на летальность пациентов с ишемическим инсультом (ОШ=0,78; 95% ДИ: 0,49–1,25; p=0.36 и ОШ=1,62; 95% ДИ: 0,99–2,67; p=0,08 соответственно). Однако обнаружена статистически значимая связь неблагоприятных исходов с тяжелой ХСН (III и IV ФК по NYHA) (ОШ=5,25; 95% ДИ: 1,21–22,7; p=0,016), СД 2 типа (ОШ=1,93; 95% ДИ: 1,18–3,14; p=0,014), наличием указаний на тромбозы периферических сосудов в анамнезе (ОШ=3,42; 95% ДИ: 1,33–8,84; p=0,03) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе (ОШ=4,2; 95% ДИ: 1,47–12,8; p=0,024). Полученные ассоциации предположительно связаны с тем, что вышеперечисленные состояния значительно усугубляют тяжесть течения инсульта у данной категории больных. В то же время сопутствующие АГ, ИБС и аорто-коронарное шунтирование в анамнезе не были связаны с летальностью (относительно аорто-коронарного шунтирования результат оказался сомнительным из-за небольшого числа пациентов).

У пациентов с ФП на фоне онкологических заболеваний госпитальная летальность была выше (ОШ=3,13; 95% ДИ: 1,04–9,38; p=0,098), что, вероятно, связано с тяжестью основного заболевания.

Оценить влияние догоспитальной антикоагулянтной терапии на летальность не представляется возможным ввиду небольшого числа пациентов, принимавших ОАК (4,7%).

Была отмечена связь между снижением функции почек и госпитальной летальностью. В подгруппе пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2 летальность была в 2 раза выше, чем в подгруппах с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м^2 и 30–89 мл/мин/1,73 м^2, и в 3 раза выше, чем в подгруппе с СКФ >90 мл/мин/1,73 м^2. Влияние различных факторов на госпитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и ФП представлено в таблице 4.

Анализ госпитальной летальности пациентов с геморрагическим инсультом и сопутствующей ФП

не выявил статистически значимой связи ни с одним из возможных ФР.

Обсуждение

Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5 раз, являясь одним из самых сильных ФР развития цереброваскулярных заболеваний после АГ. Распространенность ФП среди пациентов с ишемическим инсультом составляет в среднем 10–30% [17, 21, 27]. В нашем исследовании распространенность ФП составила 10,7% среди пациентов с инсультом и ТИА. Более низкий показатель распространенности связан с тем, что мы включили в группу пациентов с ишемическими, геморрагическими инсультами и ТИА. Помимо этого, в нашем исследовании было небольшое число пациентов с пароксизмальным типом ФП, следовательно, можно предположить, что часть пациентов с пароксизмальной ФП не была идентифицирована. Из 849 пациентов с ФП 639 пациентов были госпитализированы с ишемическим инсультом (75,3%), 94 (11%) пациента – с геморрагическим инсультом и 116 (13,7%) – с ТИА. У пациентов с ФП в 90% случаев отмечаются ишемические инсульты [27].

Поскольку в большинстве случаев пациенты с ФП пожилого возраста, в данной группе лиц отмечается высокая распространенность ССЗ. Так, по данным различных исследований, частота АГ составляет в среднем 65–75%, ИБС – 25–35%, ХСН – 25–40%, СД – 20–40% [21, 27, 28]. В нашем исследовании частота АГ достигает 90,2%, ИБС – 89%, а ХСН – 92,2%. Распространенность СД среди пациентов с инсультом и ФП составила 22%, что согласуется с мировыми данными. Частота перенесенных в прошлом ИМ и инсультов в нашем исследовании достигает 21,6 и 37,9% соответственно, что также выше, чем в других исследованиях, в которых распространенность ранее перенесенного инсульта составляет около 25%, а ИМ – 15% [21, 28].

Высокая частота летальных случаев среди пациентов с инсультом и ФП подтверждает существующее мнение о том, что инсульт на фоне ФП протекает клинически более тяжело. Так, в проведенном нами анализе отмечается достоверная разница показателей летальности между группами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ФП (15,78 и 7,01% соответственно; ОШ=2,485; 95% ДИ: 2,023–3,053; p<0,001).

Проблеме выявления возможных предикторов смертельных исходов у пациентов с инсультом был посвящен ряд научных работ. Так, Heuschmann P. U. с соавт. было проведено крупное исследование, включавшее более 13 тыс. пациентов с ишемическим инсультом, где чет-

Таблица 4. Влияние различных факторов на госпитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и ФП

ФР	Всего, n (%)	Госпитальная летальность, n (%)		OR, 95% CI	p
		Да	Нет		
ХСН (ФК по NYHA)					
Нет ХСН	38 (5,9)	2 (5,3)	36 (94,7)		
I	24 (3,8)	0 (0)	24 (100,0)		0,74
II	391 (61,2)	47 (12,0)	344 (88,0)	2.46 (0,57–10,5)	0,33
III/IV	186 (29,1)	42 (22,6)	144 (77,4)	5,25 (1,21–22,7)	0,016
СД					
Нет	503 (78,8)	62 (12,3)	441 (87,7)		
Да	136 (21,3)	29 (21,3)	107 (78,7)	1,93 (1,18–3,14)	0,014
Тромбоз периферических сосудов в анамнезе					
Нет	619 (96,6)	84 (13,6)	535 (86,4)		
Да	20 (3,1)	7 (35)	13 (65)	3,42 (1,33–8,84)	0,03
ЧКВ в анамнезе					
Нет	624 (97,7)	85 (13,6)	539 (86,4)		
Да	15 (2,3)	6 (40)	9 (60)	4,2 (1,47–12,8)	0,024
Онкологические заболевания					
Нет	624 (97,7)	86 (13,8)	538 (86,2)		
Да	15 (2,3)	5 (33,3)	10 (66,7)	3,13 (1,04–9,38)	0,098
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)					
≥90	228 (39,2)	22 (9,6)	206 (90,4)		
60–89	234 (40,3)	44 (18,8)	190 (81,2)	2.17 (1,25–3,75)	0,0069
30–59	108 (18,6)	19 (17,6)	89 (82.4)	1,99 (1,03–3,88)	0,06
<30	11 (1,9)	4 (36,4)	7 (63,6)	5,35 (1,45–19,7)	0,04

ко было показано влияние возраста, сопутствующей ФП, предшествующего инсульта в анамнезе и тяжести инсульта на госпитальную летальность. Кроме того, в подгруппе мужчин обнаружено влияние на летальность наличия СД [29].

Но W.M. с соавт. в своей работе выделяют возраст, тяжесть инсульта по шкале NIHSS и уровень САД в качестве возможных предикторов госпитальной летальности для пациентов с ишемическим инсультом, а сопутствующие ССЗ и повышенный уровень креатинина – для пациентов с геморрагическим инсультом [31]. В исследовании Mittal S.H. с соавт. тяжесть инсульта по шкалам NIHSS, MRS, тяжесть комы по шкале GCS, гипертермия, низкое ДАД, гипергликемия и повышенный уровень С-реактивного белка влияли на госпитальную летальность пациентов с инсультом [32].

В нашем исследовании было обнаружено влияние таких факторов, как тяжелая ХСН, СД 2 типа, периферические тромбозы, ЧКВ в анамнезе, онкологические заболевания, снижение СКФ, на внутригоспитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и сопутствующей ФП.

Сахарный диабет является ФР инвалидизации, рецидива и смерти у пациентов с ишемическим инсультом [32]. Госпитальная летальность пациентов с ишемическими инсультами и СД составляет 11,7–21,2%, летальность в течение первого месяца – 30,6%. При этом отмечается статистически значимое влияние СД на летальность от инсультов (ОШ=4,88; 95% ДИ: 1,25–19,1) [33, 34]. В нашем исследовании госпитальная летальность пациентов с СД и ишемическим инсультом составила 21,3%.

Онкологические заболевания увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений, в том числе и ишемических инсультов, при этом летальность в течение 30 дней после развития инсульта составляет около 25% [35]. В исследовании Zhang Y.Y. с соавт. смертность пациентов с ишемическим инсультом в группе с сопутствующим раковым заболеванием составила 30%, в то время как в группе без рака данный показатель составил 14% (p=0,078) [36]. Aarnio K. с соавт. сделали заключение, что активный онкологический процесс является независимым ФР смерти пациентов с ишемическим инсультом [38]. В нашем исследовании летальность пациентов с ишемическими инсультом и ФП в группе с сопутствующими онкологическими заболеваниями составила 33,3%, в группе без онкологической патологии 13,8% (ОШ=3,13; 95% ДИ: 1,04–9,38; p=0,098).

Почечная недостаточность является предиктором тяжелых неврологических нарушений и смертности как у пациентов с ишемическим, так и геморрагическим инсультами, что отчасти может быть связано с ограничениями фармакотерапии [39]. Khatri M. с соавт. изучили влияние острой почечной недостаточности на исходы инсультов. Острая почечная недостаточность была диагностирована у 14% пациентов с ишемическим и 21% с геморрагическим инсультом, при этом имела статистически значимое влияние на госпитальную летальность среди пациентов с ишемическими инсультами (ОШ=3,08; 95% ДИ: 1,49–6,35), но в отношении пациентов с геморрагическим инсультом данной связи обнаружено не было (ОШ=0,82; 95% ДИ: 0,50–1,35) [39]. В исследовании Covic A. с соавт. почечная недостаточность также названа независимым ФР смерти от инсультов. Так, летальность пациентов с почечной недостаточностью составила 14% для ишемических и 36,3% для геморрагических инсультов, при этом было отмечено, что пациенты с почечной недостаточностью были старше, чаще имели сопутствующие ССЗ [40]. Snarska K. с соавт. отметили в своем исследовании, что в группе пациентов с летальным исходом независимо от типа инсульта были более высокий уровень сывороточного креатинина и низкие показатели СКФ [41]. В нашем исследовании было отмечено статистическое значимое влияние снижения СКФ на госпитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и сопутствующей ФП (ОШ=5,35; 95% ДИ: 1,45–19,7; p=0,04).

Относительно влияния тяжелой ХСН на госпитальную летальность пациентов с ишемическими инсультами и ФП: нами была выявлена связь между ХСН III–IV ФК и летальностью (ОШ=5,25; 95% ДИ: 1,21–22,7; p=0,016). Выводы относительно влияния тромбозов периферических артерий и ЧКВ в прошлом на госпитальную летальность пациентов с ишемическими инсультами хотя и имеют рациональное объяснение, все же недостаточно убедительны, учитывая небольшое число пациентов.

Недостаточный охват пациентов с ФП антикоагулянтной терапией является актуальной проблемой во всем мире. Было проведено 2 крупных наблюдательных исследования, целью которых было изучение назначения ОАК пациентам с ФП – регистры EORP-AF (EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation Pilot General Registry) и GLORIA-AF (Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) [42–44]. В регистр EORP-AF за период с февраля 2012 г. по март 2013 г. было включено 3049 пациентов с ФП из 9 европейских стран (Бельгия, Дания, Греция, Италия, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния). Среднее значение баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc составило 3,2±1,8, среднее значение баллов по шкале HAS-BLED – 1,4±1,1. В качестве профилактики развития тромбоэмболических осложнений 71,6% пациентов принимали

антагонисты витамина К, 8,4% – НОАК, 30,7% пациентов принимали аспирин, 11% – другие антиагреганты, 5,5% – другие антитромботические препараты, 4,8% пациентов не получали антитромботической терапии. Независимыми предикторами приема ОАК были более молодой возраст, предшествующий инсульт, гипертиреоз, высокие баллы по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED, а также сопутствующая хроническая болезнь почек [42].

Наблюдательное проспективное исследование GLORIA-AF имело 2 фазы, где сравнивалась антитромботическая терапия у пациентов с впервые выявленной ФП до и после включения в схему дабигатрана. В первую фазу было включено 1100 пациентов с ФП из 64 исследовательских центров Китая, Европы и Ближнего Востока. Среднее значение баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc было 3,0, среднее значение баллов по шкале HAS-BLED было равно 1. В качестве антитромботической терапии большинству пациентов был назначен аспирин – 41,7%, 3,4% пациентов принимали другие антиагрегантные препараты, 32,8% пациентов принимали варфарин, 20,2% пациентов вообще не получали антитромботическую терапию. Факторами, влияющими на прием ОАК, выступили регион (в Европе назначение ОАК было значительно выше, чем в Китае), радиочастотная абляция и тромбоэмболии периферических сосудов в анамнезе, тип амбулаторного учреждения (в специализированых и университетских клиниках частота назначения варфарина была выше, чем в обычных амбулаториях), заболевания печени и препарат-индуцированные кровотечения (снижали шанс назначения пациентам варфарина), высокий риск по шкале CHA_2DS_2-VASc [43].

Во вторую фазу регистра GLORIA-AF был включен 15641 пациент с впервые возникшей ФП в 984 исследовательских центрах 44 стран-участниц. Анализ проводимой антитромботической терапии показал, что 79,9% пациентов принимали ОАК, из них 32,3% принимали антагонисты витамина К, 31,6% – дабигатран и 16% – другие НОАК. 12,1% пациентов регулярно принимали антиагреганты, 7,8% не получали антитромботическую терапию. При этом доля пациентов с ФП, принимающих ОАК, была различной в разных регионах исследования. Наибольшая распространенность приема ОАК среди пациентов с ФП отмечалась в Европе – 90,1%, при этом варфарин принимали 37,8% пациентов, НОАК – 52,3%. В Африке и на Ближнем Востоке 87,4% пациентов принимали ОАК (31,8% -варфарин и 55,6% – НОАК) и 11,1% антиагреганты. Наименьшее число пациентов, которые регулярно принимали ОАК, было в Азии, где данный показатель не превышал 55,2%; из них на долю варфарина приходилось 27,5%, НОАК – 27,7%. В то же время отмечена

тенденция к замене ОАК антиагрегантами, доля которых составила 25,1% [44].

В исследовании Марцевича С. Ю. с соавт. среди пациентов с инсультами и ТИА частота ФП составила 26,8%, при этом охват догоспитальной антикоагулянтной терапией не превышал 0,6% [45].

Давыдкин И. Л. и Золотовская И. А. также отмечают низкую приверженность к приему антикоагулянтных препаратов у пациентов с ФП и кардиоэмболическими инсультами. По данным авторов, частота назначения ОАК составила 6,9%, из них НОАК принимали 2,4% [46].

Официальных статистических данных об охвате антикоагулянтной терапией пациентов с ФП в Республике Казахстан нет. В нашем исследовании охват догоспитальной антикоагулянтной терапией составил 4,7%.

Заключение

В результате проведенного исследования отмечено влияние ФП на госпитальную летальность пациентов с ишемическим инсультом и недостаточный охват профилактической антикоагулянтной терапией пациентов с ФП.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388 (10053):1459–544. DOI:10.1016/S0140–6736 (16) 31012–1
2. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet Neurology. 2017;16 (11):877–97. DOI:10.1016/S1474–4422 (17) 30299–5
3. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70 (1):1–25. DOI:10.1016/j. jacc. 2017.04.052
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-–2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2014;129 (3):e28–292. DOI:10.1161/01. cir. 0000441139.02102.80
5. Porcello Marrone LC, Farina Brunelli JP, Lutzky Saute R, Henrique Tomasi G, Cecchele Madeira B, Alves Martins W et al. Cardioembolic Sources in Stroke Patients in South of Brazil. Thrombosis. 2014;2014:1–4. DOI:10.1155/2014/753780
6. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. Funct Neurol. 2012;27 (1):35–40. PMID:22687165
7. O»Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376 (9735):112–23. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 60834–3
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22 (8):983–8. PMID:1866765
9. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Jain A, Rabinstein AA, Decker WW et al. Cardioembolic but Not Other Stroke Subtypes Predict Mortality Independent of Stroke Severity at Presentation. Stroke Research and Treatment. 2011;2011:1–5. DOI:10.4061/2011/281496
10. Geraskina LA. Cardioembolic stroke: a variety of causes and current approaches to its prevention. Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;0 (4):60. DOI:10.14412/2074-2711-2013-2457
11. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. Chest. 2010;137 (2):263–72. DOI:10.1378/chest. 09–1584
12. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342 (jan311):d124 – d124. DOI:10.1136/bmj. d124
13. Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;0 (3):55. DOI:10.14412/2074-2711-2014-3-55-60
14. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. Neurology. 2008;71 (21):1696–701. DOI:10.1212/01. wnl. 0000325059.86313.31
15. Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent Atrial Fibrillation May Account for a Large Proportion of Otherwise Cryptogenic Stroke: A Study of 30-Day Cardiac Event Monitors. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2009;18 (3):185–9. DOI:10.1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2008.09.005
16. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by 30-Day Event Monitoring in Cryptogenic Ischemic Stroke: The Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. Stroke. 2012;43 (10):2788–90. DOI:10.1161/STROKEAHA. 112.665844
17. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A et al. Stroke Associated with Atrial Fibrillation – Incidence and Early Outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. Cerebrovascular Diseases. 2010;29 (1):43–9. DOI:10.1159/000255973
18. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2012;9 (2):5–13. [Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly aritmologii. 2012;9 (2):5–13.]
19. Mercaldi CJ, Siu K, Sander SD, Walker DR, Wu Y, Li Q et al. Long-Term Costs of Ischemic Stroke and Major Bleeding Events among Medicare Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Cardiology Research and Practice. 2012;2012:1–13. DOI:10.1155/2012/645469
20. Pan X, Simon TA, Hamilton M, Kuznik A. Comparison of costs and discharge outcomes for patients hospitalized for ischemic or hemorrhagic stroke with or without atrial fibrillation in the United States. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2015;39 (4):508–15. DOI:10.1007/s11239-014-1144-8
21. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. Stroke. 2014;45 (9):2599–605. DOI:10.1161/STROKEAHA. 114.006070
22. Norrving B, Davis SM, Feigin VL, Mensah GA, Sacco RL, Varghese C. Stroke Prevention Worldwide – What Could Make It Work. Neuroepidemiology. 2015;45 (3):215–20. DOI:10.1159/000441104
23. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370 (9586):493–503. DOI:10.1016/S0140–6736 (07) 61233–1
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009;361 (12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561

25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365 (10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365 (11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
27. Chee KH, Tan KS. Impact of atrial fibrillation among stroke patients in a Malaysian teaching hospital. Med J Malaysia. 2014;69 (3):119–23. PMID:25326351
28. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. Neurology. 2014;82 (12):1033–7. DOI:10.1212/WNL.0000000000000248
29. Heuschmann PU. Predictors of In-Hospital Mortality and Attributable Risks of Death After Ischemic StrokeThe German Stroke Registers Study Group. Archives of Internal Medicine. 2004;164 (16):1761. DOI:10.1001/archinte. 164.16.1761
30. Ho W-M, Lin J-R, Wang H-H, Liou C-W, Chang K-C, Lee J-D et al. Prediction of in-hospital stroke mortality in critical care unit. SpringerPlus [Internet]. 2016 [cited 2018];5 (1). DOI:10.1186/s40064-016-2687-2
31. Mittal S, Goel D, Govil T, Mittal M, Mittal S. Identification of mortality-related predictive factors in hospitalized patients with ischemic stroke. Astrocyte. 2015;1 (4):272. DOI:10.4103/2349–0977.161613
32. Jia Q, Zhao X, Wang C, Wang Y, Yan Y, Li H et al. Diabetes and Poor Outcomes Within 6 Months After Acute Ischemic Stroke: The China National Stroke Registry. Stroke. 2011;42 (10):2758–62. DOI:10.1161/STROKEAHA. 111.621649
33. Owolabi L, Nagode M, Ibrahim A, Uloko A, Gezawa I, Datti M. Stroke in patients with diabetes mellitus: a study from North Western Nigeria. African Health Sciences. 2016;16 (3):781. DOI:10.4314/ahs. v16i3.19
34. Hamidon BB, Raymond AA. The impact of diabetes mellitus on in-hospital stroke mortality. J Postgrad Med. 2003;49 (4):307–9; discussion 309–310. PMID:14699227
35. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. Neurology. 2004;62 (11):2025–30. PMID:15184609
36. Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DKY. Risk Factor, Pattern, Etiology and Outcome in Ischemic Stroke Patients with Cancer: A Nested Case-Control Study. Cerebrovascular ses. 2007;23 (2–3):181–7. DOI:10.1159/000097639
37. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T et al. Cancer in Young Adults With Ischemic Stroke. Stroke. 2015;46 (6):1601–6. DOI:10.1161/STROKEAHA. 115.008694
38. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. The Lancet Neurology. 2014;13 (8):823–33. DOI:10.1016/S1474–4422 (14) 70026–2
39. Khatri M, Himmelfarb J, Adams D, Becker K, Longstreth WT, Tirschwell DL. Acute Kidney Injury Is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014;23 (1):25–30. DOI:10.1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2012.06.005
40. Covic A, Schiller A, Mardare N-G, Petrica L, Petrica M, Mihaescu A et al. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23 (7):2228–34. DOI:10.1093/ndt/gfm591
41. Snarska K, Kapica-Topczewska K, Bachórzewska-Gajewska H, Małyszko J. Renal Function Predicts Outcomes in Patients with Ischaemic Stroke and Haemorrhagic Stroke. Kidney and Blood Pressure Research. 2016;41 (4):424–33. DOI:10.1159/000443444
42. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. EP Europace. 2014;16 (3):308–19. DOI:10.1093/europace/eut373
43. Huisman MV, Ma CS, Diener H-C, Dubner SJ, Halperin JL, Rothman KJ et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. Europace. 2016;18 (9):1308–18. DOI:10.1093/europace/euw073
44. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ et al. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69 (7):777–85. DOI:10.1016/j. jacc. 2016.11.061
45. Martsevich SY, Kutishenko NP, Suvorov AY, Ginzburg ML, Deev AD, Boytsov SA et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the lis-2 register (lyubertsy study of mortality in patients after stroke). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11 (1):18–24. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24
46. Davydkin IL, Zolotovskaya IA. The opportunities for risk reduction of recurrent stroke in atrial fibrillation. Russian journal of Cardiology. 2015;(6):87. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-87-93

Материал поступил в редакцию 18/06/2018