



ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕХАНИЗМЫ ИНСУЛЬТА

Исмадова Ирода Фарход Кизи

Самаркандский Государственный Медицинский Университет

ARTICLE INFO

Received: 24th January 2024

Accepted: 30th January 2024

Online: 31th January 2024

KEY WORDS

ABSTRACT

Тридцать три миллиона человек страдают мерцательной аритмией (ФП) — нарушением сердечного ритма. За последние несколько десятилетий мы узнали, что эта аритмия возникает в результате взаимодействия между генетической предрасположенностью, эктопической электрической активностью и аномальным тканевым субстратом предсердий, а затем приводит к ремоделированию и ухудшению тканевого субстрата и, таким образом, распространяется сама. Хотя важность ФП частично обусловлена ее тесной связью с ишемическим инсультом, в нашем понимании механизмов инсульта при ФП достигнуто не так много успехов. Современные взгляды основаны на гипотезе столетней давности о том, что фибрилляция предсердий вызывает застой крови, что приводит к образованию тромбов и эмболии головного мозга. Когда признается, что другие отклонения играют роль, аритмия по-прежнему считается основной причиной тромбоэмболии. Хотя эта формулировка интуитивно привлекательна, недавние исследования показывают, что патогенез инсульта при ФП более сложен и включает в себя факторы, помимо аритмии.

Возможные механизмы инсульта при ФП

Тщательные исследования выявили связь между ФП и инсультом, а что указывает на истинную связь, а не на ложные данные. Эпидемиологическая логика предполагает 3 объяснения: (1) ФП вызывает инсульт, (2) инсульт вызывает ФП и (3) ФП связана с другими факторами, вызывающими инсульт.

ФП как причина инсульта

Чтобы помочь судить, является ли один фактор причиной другого или эти два фактора просто коррелируют, эпидемиолог Брэдфорд Хилл предложил следующие широко распространенные критерии: сила связи, последовательность, специфичность, временной характер, биологический градиент, правдоподобие, согласованность, соответствие экспериментальным результатам и аналогия. Взаимосвязь между ФП и инсультом соответствует нескольким из этих критериев. Пациенты с ФП сталкиваются с значительно повышенным риском инсульта — примерно в 3–5 раз выше после



поправки на факторы риска. ФП постоянно ассоциировалась с инсультом в различных когортах. И причинно-следственная связь биологически правдоподобна. Интуитивно понятно, что нескоординированная активность миоцитов может объяснить нарушение сокращения предсердий, наблюдаемое при ФП, а согласно триаде Вирхова возникающий в результате застой крови должен увеличивать риск тромбоза.

Однако некоторые другие критерии Хилла не подтверждают прямую связь между ФП и инсультом. Хотя многие исследования обнаружили биологический градиент между тяжестью ФП и инсультом, это не соответствует всем исследованиям. Более того, один краткий эпизод субклинической ФП связан с 2-кратным увеличением риска инсульта у пожилых пациентов с сосудистыми факторами риска, тогда как молодые и в целом здоровые пациенты с клинически выраженной ФП не сталкиваются со значительно повышенным риском инсульта. Этих противоречивых данных недостаточно, чтобы установить четкий биологический градиент между бременем ФП и риском инсульта.

Связь между ФП и инсультом также не соответствует критерию специфичности Хилла. Если ФП вызывает тромбоз, ее следует конкретно ассоциировать с эмболическими инсультами. По-видимому, существует особенно сильная связь между ФП и эмболическими инсультами. Однако у 10% пациентов с лакунарным инсультом имеется ФП, а атеросклероз крупных артерий встречается в два раза чаще у пациентов с ФП, чем у пациентов без нее. Связь между ФП и некардиоэмболическим инсультом указывает на то, что риск инсульта при ФП не может быть полностью объяснен тем, что ФП непосредственно вызывает инсульт.

В-третьих, связь между ФП и инсультом не полностью удовлетворяет критерию временности Хилла. Недавний перекрестный анализ случаев показал повышенный риск инсульта вскоре после начала ФП с другой стороны, два других недавних исследования показали, что примерно у трети пациентов как с ФП, так и с инсультом ФП не проявляется до момента инсульта, несмотря на то, что перед инсультом они подвергались непрерывному мониторингу сердечного ритма в течение многих месяцев. Эти данные позволяют предположить, что, хотя аритмия сама по себе может вызвать тромбоз, сильная связь между ФП и инсультом также включает в себя и другие факторы.

В-четвертых, причинно-следственная интерпретация связи между ФП и инсультом не соответствует имеющимся экспериментальным данным. Если аритмия является единственной причиной тромбоза, поддержание нормального ритма должно устранить риск инсульта. Однако в метаанализе 8 рандомизированных клинических исследований стратегия контроля ритма не оказала влияния на риск инсульта (отношение шансов 0,99; 95% доверительный интервал 0,76–1,30). Маловероятно, что это просто отражало неспособность надежно поддерживать синусовый ритм, поскольку стратегии контроля ритма показали значительный успех в поддержании нормального синусового ритма (отношение шансов 4,39; 95% доверительный интервал 2,84–6,78). Более того, структурное ремоделирование, наблюдаемое в экспериментальных моделях ФП, происходит после, по крайней мере, недели постоянной быстрой кардиостимуляции, поэтому любые предсердные изменения, вызванные ФП, вряд ли



могут объяснить связь между одним 6-минутным эпизодом ФП и повышенным риском развития ФП. инсульт у человека. Таким образом, отсутствуют надежные экспериментальные данные, указывающие на то, что ФП является необходимым этапом тромбогенеза.

Инсульт как причина ФП

Повреждения ЦНС часто поражают вегетативную нервную систему, которая играет важную роль в патогенезе ФП. Гибель некротических клеток в результате инсульта активирует системную воспалительную реакцию, которая также играет роль в возникновении ФП. Клинические наблюдения подтверждают гипотезу о том, что инсульт может вызвать ФП. Инсульты, поражающие вегетативные центры головного мозга, по-видимому, особенно связаны с впервые возникшей ФП, которая не сопровождается длительной ФП, например увеличением левого предсердия. Однако другие клинические данные противоречат этой гипотезе, и даже если инсульт может вызвать ФП, этот путь не может объяснить хорошо документированную связь между ФП и будущим инсультом.

Факторы, связанные с ФП, как причины инсульта

Помимо инсульта, ФП может также быть связана с другими факторами, вызывающими инсульт. Факторами риска как ФП, так и инсульта являются возраст, мужской пол, гипертония, сахарный диабет, пороки клапанов сердца, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания, апноэ во сне и употребление табака. На наличие смешанной связи между ФП и инсультом указывает ее ослабление по мере учета большего количества общих факторов риска. Не менее, ФП остается независимо связанной с инсультом даже после, казалось бы, тщательной корректировки общих факторов риска. И ФП связана не только с инсультом в целом, но наиболее сильно с инсультами, картина нейровизуализации которых напоминает картину сердечной эмболии.

Даже если источником инсульта при ФП считается левое предсердие, другие предсердные факторы, помимо ФП, могут вызывать тромбоэмболию. Может ли ФП быть не единственной причиной предсердной тромбоэмболии, а маркером других аномалий предсердий, которые сами по себе являются фактической причиной инсульта? ФП часто сосуществует с аномалиями предсердий, такими как эндотелиальная дисфункция, фиброз, нарушение функции миоцитов, дилатация камер и механическая дисфункция ушка левого предсердия. Эти аномалии были зарегистрированы как на экспериментальных животных моделях, так и на людях. Такие факторы были связаны с риском инсульта у пациентов с ФП – могут ли эти предсердные аномалии возникать независимо от ФП и вызывать инсульт? Если да, то они должны быть связаны с инсультом даже при отсутствии ФП. Действительно, преждевременные сокращения предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ЭКГ - определенные аномалии левого предсердия и размер левого предсердия были связаны с инсультом независимо от ФП.

Маркеры предсердной дисфункции специфически связаны с криптогенным или эмболическим инсультом, а не с окклюзией мелких сосудов головного мозга, что

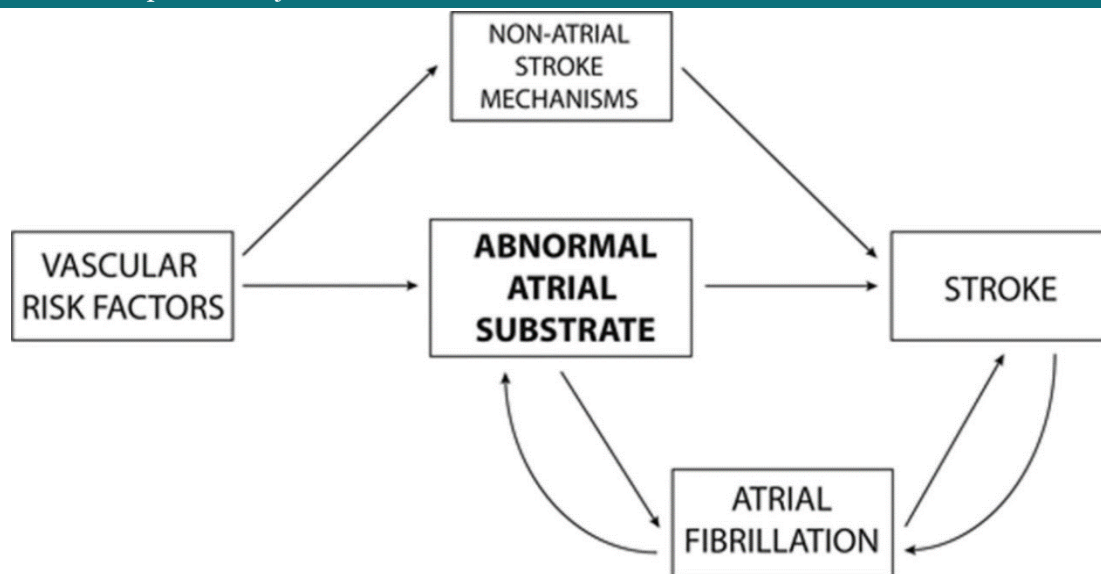


указывает на то, что эти маркеры сигнализируют о специфическом риске предсердной тромбоэмболии, а не об общем сосудистом риске.

Могут ли эти ассоциации быть опосредованы ФП? Аномалии левого предсердия могут отражать аномальный предсердный субстрат, который вызывает пароксизмальную и трудно выявляемую ФП, которая затем вызывает инсульт. Однако поправка на клинически выраженную ФП не меняет связи между аномалиями левого предсердия и инсультом неожиданный результат, если ФП опосредует их взаимосвязь. Другая интерпретация этих ассоциаций заключается в том, что субклиническая ФП вызывает аномальный предсердный субстрат, который затем вызывает инсульт. В этой интерпретации ФП снова необходима для того, чтобы произошли последующие изменения и которые привели к тромбообразованию. Однако структурное ремоделирование, по-видимому, требует недель ФП, а не только 6 минут, которых достаточно, чтобы указать на повышенный риск инсульта. Такие несоответствия подрывают концепцию ФП как единственной причины аномалий предсердий, связанных с инсультом. Эти ассоциации и отсутствие их ослабления после корректировки на ФП позволяют предположить, что заболевание предсердий вызывает тромбообразование другими путями, помимо ФП. Доказательством принципа служит гомозиготная мутация гена предшественника А натрийуретического пептида. Несмотря на отсутствие ФП, это нарушение приводит к дилатации предсердий, прогрессирующей потере предсердной активности с возможной остановкой предсердий и тромбоэмболии.

Обновленная модель механизмов инсульта при ФП

Учитывая вышеизложенные данные, механистическая основа инсульта у пациентов с ФП, вероятно, будет более сложной, чем считается в настоящее время. Современная модель должна подчеркивать системный и предсердный субстрат, а также рит. Старение и системные сосудистые факторы риска вызывают аномальный субстрат предсердной ткани или предсердную кардиопатию, что может привести к ФП и тромбоэмболии. Предсердная кардиопатия, играющая такую роль в тромбогенезе, была бы аналогична желудочковой кардиопатии, наблюдаемой при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, двух заболеваниях, при которых тромбоэмболия может возникнуть даже при отсутствии аритмии. При развитии ФП аритмия вызывает сократительную дисфункцию и стаз, что еще больше увеличивает риск тромбоэмболии. Кроме того, со временем аритмия вызывает структурное ремоделирование предсердий, тем самым ухудшая предсердную кардиопатию и еще больше повышая риск тромбоэмболии. Параллельно системные факторы риска увеличивают риск инсульта посредством других механизмов за пределами предсердий, таких как атеросклероз крупных артерий, систолическая дисфункция желудочков и окклюзия мелких сосудов головного мозга. После возникновения инсульта вегетативные изменения и постинсультное воспаление могут временно увеличить риск ФП.



Фигура. Обновленная модель тромбоэмболического инсульта. Эта модель подчеркивает важность системного и предсердного субстрата, а также ритма в объяснении взаимосвязи между фибрилляцией предсердий (ФП) и инсультом. В этой модели старение и системные сосудистые факторы риска вызывают аномальный субстрат предсердной ткани или предсердную кардиопатию, что может привести к ФП и тромбоэмболии. При развитии ФП аритмия вызывает сократительную дисфункцию и стаз, что еще больше увеличивает риск тромбоэмболии. Кроме того, со временем аритмия вызывает структурное ремоделирование предсердий, тем самым ухудшая предсердную кардиопатию и еще больше повышая риск тромбоэмболии. Параллельно системные факторы риска увеличивают риск инсульта посредством других механизмов за пределами предсердий, таких как атеросклероз крупных артерий, систолическая дисфункция желудочков и окклюзия мелких сосудов головного мозга *in situ*. После возникновения инсульта вегетативные изменения и постинсультное воспаление могут временно увеличить риск ФП.

Эта обновленная модель в значительной степени устраняет несоответствия между критериями Хилла и недавними данными о связи между ФП и инсультом. Если ФП и тромбоэмболия возникают как параллельные, но отдельные последствия предсердной кардиопатии, то ФП может увеличить риск тромбоэмболии, но не является необходимым условием возникновения тромбоэмболии, поэтому время и тяжесть аритмии не обязательно должны быть связаны со временем и тяжестью инсульта. Учитывая эту концепцию, неудивительно, что короткий период ФП связан с инсультом спустя несколько месяцев 12 или что у трети пациентов с ФП и инсультом ФП не проявляется до момента инсульта. Модель предсердного субстрата также объясняет отсутствие специфичности между ФП и эмболическим инсультом. У пациентов с ФП часто наблюдаются неэмболические инсульты, поскольку ФП служит маркером вышестоящих системных сосудистых факторов риска. Наконец, модель субстрата согласуется с экспериментальными данными и объясняет загадочное наблюдение о том, что методы контроля ритма не устраняют риск инсульта. Если ФП является лишь вторичным фактором аномального субстрата предсердной ткани, успешное устранение аритмии не устранит тромбогенный потенциал основной предсердной кардиопатии.



Последствия обновленной модели инсульта

Помещая предсердную кардиопатию наряду с ФП как причину тромбоэмболического инсульта, обновленная модель может помочь объяснить, почему треть инсультов не имеет известной причины. Предполагается, что многие криптогенные инсульты возникают в результате сердечной эмболии, но только у трети этих пациентов проявляется ФП даже после 3 лет непрерывного мониторинга сердечного ритма. Поскольку в настоящее время мы считаем ФП неизменным условием предсердной тромбоэмболии, мы, возможно, не можем распознать случаи, которые возникают в отсутствие ФП, и неправильно маркируем эти инсульты как криптогенные.

Обновленная модель инсульта и ФП может привести к разработке более эффективных стратегий выявления риска тромбоэмболий у пациентов с установленной ФП. Оценка маркеров аномального субстрата ткани предсердия в дополнение к бремени вышестоящих сосудистых факторов риска может помочь лучше выявить тех немногих пациентов с действительно изолированной ФП, которые не сталкиваются со значительным риском инсульта. Обновленная модель может также позволить улучшить скрининг риска тромбоэмболии в общей популяции без известной ФП. Скрининг ФП важен, но ему препятствует сложность длительного мониторинга сердечного ритма. Оценка предсердного субстрата с помощью стандартной ЭКГ или эхокардиограммы может быть выполнена в один момент времени и может помочь расширить усилия по скринингу ФП.

Модель субстрата имеет несколько значений для терапевтических стратегий предотвращения инсульта. Представление о том, что аритмия является единственной причиной тромбоэмболии, часто приводит к тому, что врачи и пациенты отказываются продолжать антикоагулянтную терапию в периоды нормального синусового ритма. Повышенное внимание к предсердной кардиопатии, которая в первую очередь привела к ФП и которая сохраняется даже в случае восстановления синусового ритма, может повысить важность продолжения проверенной терапии антикоагулянтами. Аналогичным образом, признание предсердной кардиопатии подчеркивает результаты рандомизированных клинических исследований о том, что методы контроля ритма, такие как катетерная абляция ФП, не должны рассматриваться как отдельная форма тромбопрофилактики.

Обновленная модель предполагает, что лечение, направленное на устранение аномального предсердного субстрата, а не только на восстановление нормального ритма, может быть полезным для снижения риска тромбоэмболии. Основные факторы риска, такие как ожирение и метаболический синдром, способствуют развитию ФП и предсердной кардиопатии посредством многочисленных механизмов. Локальный эпикардиальный жир все чаще признается виновником локального воспаления в предсердиях, тогда как вызванное ожирением обструктивное апноэ во сне повышает внутрипредсердное давление. Интенсивная коррекция сосудистых факторов риска после абляции ФП, по-видимому, улучшает предсердный субстрат. Таким образом, могут потребоваться будущие исследования для оценки того, снижает ли лечение предсердного субстрата риск инсульта. Кроме того, если ФП является последующим



маркером сосудистых факторов риска, которые отдельно вызывают непредсердные механизмы инсульта, такие как атеросклероз сонных артерий или заболевание мелких сосудов головного мозга, комплексный подход к профилактике инсульта должен изучить и сделать акцент на интенсивном лечении всех факторов риска, а не просто сосредоточив внимание на рекомендациях относительно антикоагулянтной терапии. Текущие рекомендации по ФП не уделяют особого внимания глобальному управлению факторами риска.

Модель субстрата также имеет значение для профилактики инсульта у пациентов без ФП. Если ФП служит маркером тромбогенного предсердного субстрата, польза, наблюдаемая при применении антикоагулянтов при ФП, может распространяться на пациентов с предсердной кардиопатией, но без ФП. Рандомизированные исследования, сравнивающие антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, могут быть оправданы у пациентов с маркерами предсердной кардиопатии и без признаков ФП.

Во многих исследованиях, обнаруживших связь между предсердной кардиопатией и инсультом, использовались согласованные определения порогов биомаркеров, но требуется дополнительная работа, чтобы определить, могут ли дополнительные маркеры, такие как магнитно-резонансная томография сердца фиброза тканей и компьютерная томографическая оценка морфологии ушка левого предсердия, лучше выявить риск предсердной тромбоэмболии. В сочетании с дальнейшими исследованиями преимуществ антикоагулянтов при различных степенях предсердной кардиопатии такая работа позволит прийти к консенсусному определению предсердной кардиопатии и помочь в принятии клинических решений.

Выводы

Преобладающая модель ФП и тромбоэмболии, вероятно, неполна. Прямая связь между ФП и инсультом не демонстрирует убедительно временности, специфичности или биологического градиента и не согласуется со всей совокупностью имеющихся экспериментальных данных. Модель, в которой тромбоэмболия вызвана как ФП, так и аномальным субстратом системной ткани и предсердной ткани, лучше соответствует имеющимся данным. Такая модель имеет несколько важных последствий для стратегий профилактики инсульта. Подчеркивая системный и предсердный субстрат в дополнение к ритму, он указывает на новые стратегии выявления и лечения пациентов с риском тромбоэмболии. Дальнейшие исследования по проверке этой модели и различных стратегий, которые она предлагает, могут привести к улучшению лечения инсульта и снижению бремени этого инвалидизирующего заболевания, на которое приходится 10% смертей во всем мире.

References:

1. Karas MG, Devereux RB, Wiebers DO, Whisnant JP, Best LG, Lee ET, et al. Incremental value of biochemical and echocardiographic measures in prediction of ischemic stroke: the Strong Heart Study. *Stroke*. 2012;
2. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004;



3. Russo C, Jin Z, Liu R, Iwata S, Tugcu A, Yoshita M, et al. LA volumes and reservoir function are associated with subclinical cerebrovascular disease: the CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013
4. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;
5. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;
6. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;
7. Magnani JW, Lopez FL, Soliman EZ, Macle hose RF, Crow RS, Alonso A. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;
8. Magnani JW, Hylek EM, Apovian CM. Obesity begets atrial fibrillation: a contemporary summary. *Circulation*. 2013;
9. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;