

Рахимова И.Р.¹, Хайбуллин Т.Н.¹, Ковальчук В.В.², Семенова Ю.М.¹, Абдрахманов А.С.³

¹ НАО Медицинский университет Семей, г. Семей, Казахстан

² Кембриджский университет, Кембридж, Великобритания

³ Национальный научный кардиохирургический центр, Нур-Султан, Казахстан

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

<i>Цель</i>	Определение комплекса предикторов и создание математической модели прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включен 981 пациент с ишемическим инсультом. Рассматривалось влияние следующих факторов: пол, наличие инсульта в анамнезе, наличие тромбоземболии в анамнезе, наличие сахарного диабета, степень артериальной гипертензии, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), возраст, данные биохимического анализа крови, данные коагулограммы. При построении прогностической модели была использована бинарная логистическая регрессия. Рассчитано значение площади под ROC-кривой для предложенной прогностической модели.
<i>Результаты</i>	Основными предикторами развития ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии явились: ФК ХСН, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс, которые вошли в итоговую прогностическую модель. Чувствительность разработанной модели составила 83,5%, специфичность – 85,5%. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза фибрилляции предсердий и значения регрессионной функции, составила $0,921 \pm 0,012$ с 95% доверительным интервалом: 0,898–0,944.
<i>Заключение</i>	Согласно полученным данным, вероятность наличия ФП у пациентов с ишемическим инсультом увеличивалась при прогрессировании ХСН, повторном инсульте, увеличении возраста, принадлежности к женскому полу, а также при снижении протромбинового индекса и уровня холестерина.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; инсульт неопределенной этиологии; криптогенный инсульт; модель прогнозирования
<i>Для цитирования</i>	Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Kovalchuk V.V., Semenova Yu.M. Abdрахmanov A.S. Predictors of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(1):40–45. [Russian: Рахимова И.Р., Хайбуллин Т.Н., Ковальчук В.В., Семенова Ю.М., Абдрахманов А.С. Кардиология. 2022;62(1):40–45]
<i>Автор для переписки</i>	Рахимова Идалия Рафаиловна. E-mail: idalya111@mail.ru

Введение

По данным Всемирной Организации Инсульта, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на сегодняшний день приобрело масштабы эпидемии. Так, инсульт продолжает занимать второе место как причина смерти и третье место как причина смерти и инвалидности, взятых вместе, по всему миру. За период с 1990 по 2019 годы значительно увеличилось абсолютное число случаев вышеупомянутого заболевания. Прирост числа заболевших составил 70%. В то же время количество смертей от инсульта возросло на 43% [1, 2]. Отмечается тенденция к росту такого показателя, как DALY (disability adjusted life years) – число лет жизни с потерей трудоспособности у пациентов в возрасте от 20 до 64 лет вследствие перенесенного ОНМК. Самые высокие показатели DALY зарегистрированы в Восточной Азии [3]. Несмотря на то, что люди указанной возрастной группы

имеют меньший риск мозговой катастрофы, чем лица более старшего возраста, данная когорта составляет активную работающую прослойку общества и последствия инсульта у них наносят колоссальный социально-экономический урон для страны в целом [4].

Заболеваемость инсультом в странах с низким и средним уровнем дохода превзошла заболеваемость в странах с высоким уровнем дохода на 20% за период с 2000 по 2008 гг. На сегодня более 60% пациентов с ОНМК проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за 2003 год, Казахстан является лидером по показателям смертности от данного заболевания среди 128 стран, предоставивших свои отчеты [5]. Смертность от инсульта в Восточно-Казахстанской области одна из самых высоких по Казахстану, составляя 85,9 на 100 тысяч населения [6].

В структуре всех инсультов ишемический составляет абсолютное большинство с долей около 80% [7]. Несмотря на большие достижения в процессе диагностического поиска причин данного расстройства мозгового кровообращения, до 40% пациентам выставляется диагноз инсульта неопределенной этиологии [8].

Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий (ФП) могут быть причиной ишемического инсульта неопределенной этиологии у каждого третьего пациента ввиду образования тромбов в камерах сердца [9]. Однако такие формы нарушения ритма часто остаются недиагностированными из-за своей кратковременности и бессимптомности [10].

Технический прогресс позволяет использовать сегодня целый ряд устройств для продолжительного мониторинга сердечного ритма пациентов [11–14]. Однако наибольшую долю выявления скрытой ФП можно получить при использовании предварительного отбора пациентов по факторам риска [15].

Важным терапевтическим исходом обнаружения ФП у пациентов является назначение антиаритмических препаратов и смена антиагрегантной терапии на антикоагулянтную с учетом патофизиологических особенностей тромбообразования.

Цель

Целью данного исследования было выявление предикторов наличия ФП, а также построение математической модели для прогнозирования ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии.

Материал и методы

Ретроспективное исследование проводилось на базе Коммунального государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «БСМП г. Семей» с 01.01.2018 г. по 31.12.2018 г. В исследование был включен 981 пациент с ишемическим инсультом.

Критерии включения: пациенты, перенесшие ишемический инсульт, госпитализированные в инсультный центр (диагноз по МКБ 10: I 63.1 и I 63.3 – инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий и инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий).

Критерии исключения: пациенты с клапанной ФП, обусловленной хронической ревматической болезнью сердца.

Диагноз ишемического инсульта был выставлен при наличии у пациента клинических проявлений в виде очаговых и/или общемозговых нарушений с внезапным началом [16]. Всем пациентам для верификации диагноза были проведены компьютерная томография на 64-срезовом компьютерном томографе Siemens Definition AS или магнитно-ядерная резонансная томография (МРТ) головного мозга на томографе Siemens Magnetom Essenza.

Пациенты были оценены с точки зрения наличия следующих сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ХСН, сахарный диабет (СД), ФП. АГ определяется как значения офисного систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или значения диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [17].

Диагноз ХСН устанавливался при наличии характерных симптомов и признаков сердечной недостаточности, эхокардиографических данных, свидетельствующих о нарушении систолической и/или диастолической функции сердца, отклонений в результатах лабораторных исследований (повышение уровня натрийуретического пептида) [18].

Для верификации диагноза СД 2 типа были использованы критерии ВОЗ, согласно которым уровень глюкозы плазмы натощак должен составлять $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) [19].

Фибрилляция предсердий была определена как задокументированная с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) аритмия, демонстрирующая типичную картину ФП: нерегулярные интервалы RR и отсутствие четко выраженных зубцов P. По общепринятым правилам диагностическим считается эпизод, задокументированный при помощи стандартной 12-канальной ЭКГ или одноканальной ЭКГ продолжительностью не менее 30 секунд [20]. Стандартная запись ЭКГ производилась с помощью 12-канального электрокардиографа Cardipia 400H Trismed (Южная Корея). ЭКГ записывалась минимум 3 раза за время пребывания пациента в стационаре (в среднем 7–10 дней). Первая запись производилась при поступлении, вторая на третий день пребывания в стационаре и третья перед выпиской. Дополнительные записи ЭКГ осуществлялись при наличии показаний.

Также у пациентов было установлено наличие либо отсутствие инсульта в анамнезе. Были собраны данные биохимического анализа крови. С помощью биохимического турбодиметрического анализатора ВА400 фирмы BioSystems (Испания) были определены уровни мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), калия и натрия. Для определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена также использовалась венозная кровь из периферической вены. Анализ производился на автоматическом коагулометре Sysmex CA-620 (Япония).

Все пациенты находились под наблюдением и получали лечение, назначенное мультидисциплинарной командой, в составе которой были невролог, кардиолог, реабилитолог, медицинская сестра, инструктор по лечебной

физкультуре, логопед, психолог и другие специалисты при необходимости.

Статистическая обработка

С целью выявления факторов, влияющих на вероятность наличия ФП у пациентов, были рассчитаны нескорректированные отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для следующих факторов: категориальные бинарные факторы – пол, наличие инсульта в анамнезе, наличие тромбоэмболии в анамнезе, наличие СД; категориальные порядковые факторы – степень АГ, ФК ХСН по NYHA; количественные факторы – возраст, данные биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, глюкоза, холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, калий, натрий), данные коагулограммы (АЧТВ, протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, фибриноген). Для дальнейшего анализа были использованы факторы со значимостью $p < 0,05$. При построении про-

гностической модели была использована бинарная логистическая регрессия. Для построения прогностической модели использовался многофакторный пошаговый анализ в модели логистической регрессии. При помощи анализа ROC-кривых было оценено значение площади под характеристической кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ФП и значения регрессионной функции. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Номинальные данные были представлены в виде абсолютного числа (n) и долей в процентах, количественные данные в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), так как распределение их отличалось от нормального. Для сравнения групп по категориальному признаку применялся критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера, в случаях, когда ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было менее 5. Для сравнения групп по количественному призна-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Фактор	Все пациенты (n=981)	Пациенты без ФП (n=828)	Пациенты с ФП (n=153)	P
Мужской пол, n (%)	517 (52,7)	462 (55,8)	55 (35,9)	<0,001
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	66 (59;75)	65 (57,5;72,0)	74 (66;81)	<0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	254 (25,9)	199 (24,0)	55 (35,9)	0,002
ТЭ в анамнезе, n (%)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (1,3)	0,057
Наличие АГ, n (%)	981 (100)	–	–	–
АГ 1 степени, n (%)	15 (1,5)	13 (1,6)	2 (1,3)	0,401
АГ 2 степени, n (%)	60 (6,1)	47 (5,7)	13 (8,5)	
АГ 3 степени, n (%)	906 (92,4)	768 (92,8)	138 (90,2)	
Наличие ХСН, n (%)	275 (28,0)	146 (17,6)	129 (84,3)	<0,001
I ФК ХСН, n (%)	81 (8,3)	58 (7,0)	23 (15,0)	<0,001
II ФК ХСН, n (%)	170 (17,3)	85 (10,3)	85 (55,6)	
III ФК ХСН, n (%)	21 (2,1)	3 (0,4)	18 (11,8)	
IV ФК ХСН, n (%)	3 (0,3)	0	3 (2,0)	
СД, n (%)	226 (23,0)	192 (23,2)	34 (22,2)	0,794
Мочевина (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	5,4 (4,3;7,0)	5,4 (4,2;6,8)	6,4 (4,8;8,5)	<0,001
Креатинин (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	79 (64;99)	79 (64;98)	80 (66;104)	0,232
Глюкоза (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	6,6 (5,8;8,6)	6,5 (5,7;8,4)	7,3 (6,2;9,0)	0,001
Холестерин (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	5,3 (4,4;6,1)	5,3 (4,5;6,1)	4,9 (3,9;5,7)	0,001
ТГ (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	1,2 (0,86;1,87)	1,22 (0,88;1,94)	1,04 (0,76;1,47)	0,001
ЛПВП (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	1,24 (1,0;1,46)	1,23 (1,0;1,46)	1,25 (1,01;1,45)	0,643
ЛПНП (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	2,72 (2,1;3,31)	2,73 (2,11;3,36)	2,65 (1,92;3,03)	0,019
Калий (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	4,0 (3,7;4,3)	4,0 (3,7;4,3)	3,9 (3,7;4,3)	0,336
Натрий (ммоль/л) Me (Q1; Q3)	139 (137;141)	139 (137;141)	139 (136;141)	0,247
АЧТВ (с) Me (Q1; Q3)	32,3 (28,9;35,9)	32,1 (28,8;35,7)	32,8 (29,8;37,3)	0,064
ПВ (сек) Me (Q1; Q3)	16 (14,3;18,5)	15,9 (14,2;18,3)	16,9 (15,0;20,1)	<0,001
ПИ (%) Me (Q1; Q3)	88,1 (76,1;98,2)	89,1 (76,9;99,0)	84,2 (69,3;93,5)	<0,001
МНО (ед.) Me (Q1; Q3)	1,16 (1,02;1,36)	1,15 (1,02;1,34)	1,24 (1,07;1,51)	<0,001
Фибриноген (г/л) Me (Q1; Q3)	4000 (3300;4800)	4000 (3300;4800)	4050 (3400;4800)	0,759

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3] либо числа пациентов – n (%); ТЭ – тромбоэмболия, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ПИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение.

ку применялся критерий Манна–Уитни. Статистический анализ проводился в программе SPSS версии 20.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного медицинского университета города Семей. Протокол заседания № 10 от 30.05.2019 г.

Результаты

В данном исследовании были проанализированы данные 981 пациента с основным диагнозом ишемический инсульт. Возраст участников исследования составил 66 [59; 75] лет, более половины пациентов (52,7%) были мужского пола. Та или иная степень АГ была зарегистрирована у всех больных. Клинико-лабораторные данные пациентов представлены в таблице 1.

Таким образом, при межгрупповом сравнении были выявлены статистически значимые различия по полу, возрасту, наличию инсульта в анамнезе, ФК ХСН, уровням мочевины, холестерина, ТГ, ЛПНП и параметрам свертывающей системы крови. В итоговую прогностическую модель вошли 6 факторов: ФК ХСН по NYHA, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс.

В результате оценки зависимости вероятности наличия ФП от воздействия различных факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = -3,51 + 1,709 * X_{\text{ФК ХСН}} + 0,526 * X_{\text{повт}} + 0,053 * X_{\text{возр}} - 0,016 * X_{\text{ПИ}} - 0,382 * X_{\text{хол}} - 0,888 * X_{\text{пол}}$$

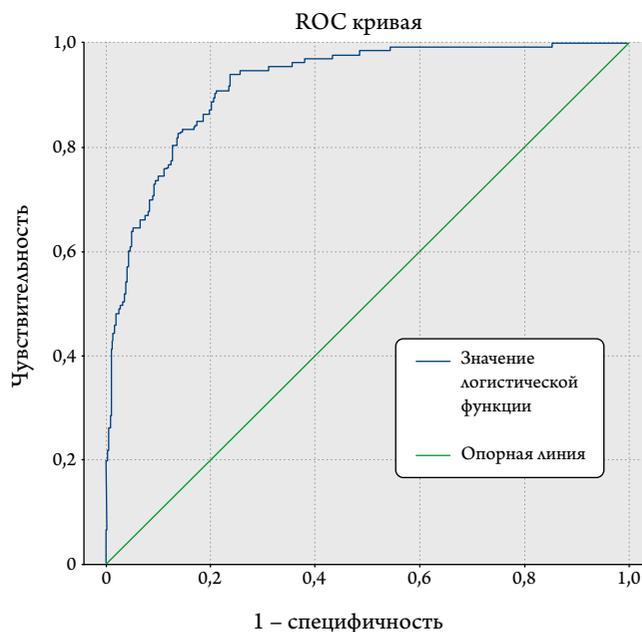
где P – вероятность наличия ФП, $X_{\text{ФК ХСН}}$ – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (0 – нет ХСН, 1 – I класс, 2 – II класс, 3 – III класс, 4 – IV класс), $X_{\text{повт}}$ – инсульт в анамнезе (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{возр}}$ – возраст (лет), $X_{\text{ПИ}}$ – протромбиновый индекс (%), $X_{\text{хол}}$ – уровень холестерина (ммоль/л), $X_{\text{пол}}$ – пол (0 – женский, 1 – мужской).

Таблица 2. Оценка показателя отношения шансов и статистической значимости факторов на этапе отбора и в составе прогностической модели

Фактор	Однофакторный анализ; 95% ДИ	p	Многофакторный анализ; 95% ДИ	p
Мужской пол	0,45; 0,31–0,64	<0,001	0,41; 0,24–0,71	0,001
Повторный инсульт	1,77; 1,23–2,56	0,003	1,69; 0,98–2,93	0,06
Возраст (лет)	1,07; 1,06–1,09	<0,001	1,05; 1,03–1,08	<0,001
ФК ХСН по NYHA	5,18; 4,14–6,49	<0,001	5,52; 4,2–7,26	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	1,05; 1,01–1,09	0,028	–	–
Холестерин (ммоль/л)	0,77; 0,66–0,89	<0,001	0,68; 0,56–0,84	<0,001
ТГ (ммоль/л)	0,66; 0,52–0,85	0,001	–	–
ЛПНП (ммоль/л)	0,74; 0,59–0,91	0,005	–	–
Протромбиновый индекс (%)	0,98; 0,97–0,99	<0,001	0,99; 0,97–0,99	0,02

ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ФП от значения логистической функции (1)



Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации R^2 Нэйджелкера составил 53,8%. Исходя из коэффициента регрессии увеличение ФК ХСН, наличие инсульта в анамнезе и увеличение возраста сопровождалось увеличением риска наличия ФП. Такие факторы, как протромбиновый индекс, уровень холестерина и мужской пол, имели обратную связь с риском наличия ФП.

Оценка отношения шансов наличия ФП и статистической значимости для каждого из факторов представлена в таблице 2.

В результате применения анализа ROC-кривых значения логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовали наивысшие значения чувствительности и специфичности, составило 0,133. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответство-

вали прогнозу наличия ФП. Чувствительность метода составила 83,5%, специфичность – 85,5%. Положительная прогностическая значимость (PPV) модели составила 49,3% (111 верно предсказанных случаев наличия ФП из 225 предсказанных случаев наличия ФП), отрицательная же прогностическая значимость (NPV) модели равна 96,8% (672 верно предсказанных случаев отсутствия ФП из 694 предсказанных случаев отсутствия ФП). Диагностическая эффективность модели составила 85,2%. Пациенты с недостаточными для анализа данными были исключены из расчетов (n=62).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ФП и значения регрессионной функции, составила $0,921 \pm 0,012$ с 95% ДИ: 0,898–0,944 (рис. 1).

Обсуждение

В результате ретроспективного анализа клинических и лабораторных данных 981 пациента с ишемическим инсультом, нами была разработана прогностическая модель риска развития ФП.

При поиске данных по существующим предикторам фибрилляции предсердий нами был найден ряд работ. Однако отсутствовали данные, полученные в когорте пациентов с ишемическим инсультом.

В исследовании, проведенном у пациентов с криптогенным инсультом и имплантированными сердечными мониторами, возраст более 70 лет явился мощным предиктором ФП [21]. В популяционном проспективном когортном исследовании FINRISK, проводимом в Финляндии каждые 5 лет с 1972 года, ученые показали предиктивную роль возраста и повышенного уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) в развитии ФП. Повышенный уровень NT-proBNP, являющийся показателем наличия ХСН, в данном исследовании в 4,77 раза повышал риск развития ФП, в то время как возраст повышал его в 16,7 раза [22]. В следующем исследовании, наряду с другими биомаркерами, такими как длительность P-волны на ЭКГ, размеры левого предсердия, гипертрофия левого желудочка, также была доказана роль NT-proBNP в предсказании ФП у пациентов с АГ [23].

В нашем исследовании женский пол ассоциировался с увеличением риска наличия ФП. Однако, по данным мировой литературы, нет универсального утверждения относительно пола пациентов с ФП. В исследовании Westerman с соавт. было доказано, что лишь один предиктор, присущий женскому полу, а именно паритет беременности, был связан с повышенным риском ФП [24]. Существует также работа Wu с соавт., в которой шкалы CHADS2 и CHA2DS2VASc, традиционно используемые для оценки риска инсульта у больных с уже имеющейся ФП, были успешно использованы и для предсказания

впервые возникшей ФП. Как известно, эти шкалы включают в себя такие факторы, как сердечная недостаточность, АГ, СД, инсульты в анамнезе, возраст и женский пол. Эти данные во многом созвучны с результатами нашей работы [25].

Снижение такого показателя коагулограммы как протромбиновый индекс в нашем исследовании было связано с ростом риска ФП. Иными словами, состояние гипокоагуляции предсказывало наличие ФП, что противоречит существующим данным [26] и вызывает интерес. Очевидно, что требуются исследования по изучению данной взаимосвязи на большем числе пациентов.

В указанной модели один из показателей липидограммы, а именно триглицериды, имеет прямо пропорциональную связь с риском ФП, в то время как в построенной нами модели показатель липидограммы – холестерин имел обратную связь с риском ФП. Анализируя литературу, мы обнаружили большую разнородность данных в этом вопросе. Существуют работы с доказательством и прямой связи показателей липидограммы с ФП, и обратной связи уровней холестерина и ЛПНП с ФП, и во все с отсутствием связи с ФП [27–30]. Таким образом, в данной области необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для уточнения наличия и направления связи ФП с липидным составом крови у пациентов с ишемическим инсультом.

Наша модель является универсальным и не затратным инструментом для выявления риска ФП, так как все факторы, вошедшие в модель, определяются при стандартном обследовании пациентов с ишемическим инсультом. Модель реализована в виде удобного и простого калькулятора в Excel. Однако наряду с преимуществами данного исследования, существовали и ограничения, произрастающие в основном из его ретроспективного характера.

Заключение

Выявление ФП у пациентов с ишемическим инсультом играет важную роль в профилактике повторного цереброваскулярного события, зачастую имеющего неблагоприятный исход. Вопрос отбора пациентов для пролонгированного мониторинга сердечного ритма после перенесенного ишемического инсульта остается малоизученным. Отбор пациентов можно производить, опираясь на наличие предикторов наличия ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии, таких как ФК ХСН, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.07.2021

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917
- Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM et al. Global Stroke Statistics 2019. *International Journal of Stroke*. 2020;15(8):819–38. DOI: 10.1177/1747493020909545
- Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20–64 Years in 1990–2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190–202. DOI: 10.1159/000441098
- Chong JY, Sacco RL. Epidemiology of Stroke in Young Adults: Race/Ethnic Differences. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005;20(2):77–83. DOI: 10.1007/s11239-005-3201-9
- Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL et al. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):13–32. DOI: 10.1177/1747493016676285
- Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2014–2018. Statistical collections. Av. at: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2>. [Russian: Министерство Здравоохранения Республики Казахстан. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014–2018 гг. Статистические сборники. Доступно на: <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/statistika-zdravookhraneniya-2>]
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *European Journal of Neurology*. 2015;22(4):618–23. DOI: 10.1111/ene.12673
- Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.STR.22.8.983
- Shafiqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism: Holter monitoring in stroke. *Internal Medicine Journal*. 2004;34(6):305–9. DOI: 10.1111/j.1444-0903.2004.00589.x
- Schuchert A, Behrens G, Meinertz T. Impact of Long-Term ECG Recording on the Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients After an Acute Ischemic Stroke. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1999;22(7):1082–4. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00574.x
- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of Ambulatory 7-Day ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation and Flutter After Acute Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2004;35(7):1647–51. DOI: 10.1161/01.STR.0000131269.69502.d9
- Pecha S, Wilke I, Yildirim Y, Reichenspurner H, Aydin MA. Implantable loop recorder monitoring in patients with cryptogenic stroke - Detection and treatment of different clinically relevant arrhythmias. *Journal of Electrocardiology*. 2020; 60:102–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.04.007
- Poli S, Diederl J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke - a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2016;23(2):375–81. DOI: 10.1111/ene.12843
- Clinical protocol of diagnosis and treatment. Ischemic stroke. 2016. Av. at: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2п/
- Терапия/Невропатология/8 Ишемический инсульт.pdf. [Russian: Клинический протокол диагностики и лечения. Ишемический инсульт. 2016. Доступно на: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2п/Терапия/Невропатология/8 Ишемический инсульт.pdf]
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(2):160. DOI: 10.1016/j.rec.2018.12.004
- Van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(21):2756–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.478
- International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global Guideline for Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;104(1):1–52. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.10.001
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Riordan M, Opaskar A, Yoruk A, Younis A, Ali A, McNitt S et al. Predictors of Atrial Fibrillation During Long-Term Implantable Cardiac Monitoring Following Cryptogenic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(15). DOI: 10.1161/JAHA.120.016040
- Börschel CS, Ohlrogge AH, Geelhoed B, Niiranen T, Havulinna AS, Palosaari T et al. Risk prediction of atrial fibrillation in the community combining biomarkers and genetics. *EP Europace*. 2021;23(5):674–81. DOI: 10.1093/europace/eaab334
- Tsioufis C, Konstantinidis D, Nikolakopoulos I, Vemmou E, Kalos T, Georgiopoulos G et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Hypertension. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):888–97. DOI: 10.2174/0929867324666171006155516
- Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15(2):136–44. DOI: 10.2174/1573403X15666181205110624
- Wu Y, Xie Z, Liang W, Xue R, Wu Z, Wu D et al. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):1369–77. DOI: 10.1002/ehf2.13217
- Mazaris S, Siasos G, Oikonomou E, Tsigkou V, Vavuranakis M, Kokkou E et al. Atrial Fibrillation: Biomarkers Determining Prognosis. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):909–15. DOI: 10.2174/0929867324666170727115642
- Aydin M, Susam I, Kilicaslan B, Dereli M, Sacar M, Ozdogan O. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014;9(1):69. DOI: 10.1186/1749-8090-9-69
- Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
- Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Paradoxical Association of Lipoprotein Measures with Incident Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):612–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001378
- Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D. Dyslipidemia in patients with atrial fibrillation on the background of acute coronary syndrome according to the register of the Krasnodar region. *Innovative medicine of Kuban*. 2019; 3:19–24. [Russian: Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д. Дислипидемия у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне острого коронарного синдрома по данным регистра Краснодарского края. Инновационная медицина Кубани. 2019; 3:19–24]. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-19-24