

На правах рукописи

Мехряков Сергей Александрович

**РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ, ПРЕДСЕРДНОЙ
КАРДИОПАТИИ И НЕСТЕНОЗИРУЮЩЕГО КАРОТИДНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА В РАЗВИТИИ ЭМБОЛИЧЕСКОГО
КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.24. Неврология

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь, 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – д-р мед. наук, профессор Н.В. Минаева).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры неврологии и медицинской
генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика
Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь)

Кулеш Алексей Александрович

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России (г. Пермь)

Сыромятникова Людмила Илариевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии с курсом
нейрохирургии ФГБУ НМХЦ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник, руководитель
лаборатории кардионеврологии
2-го неврологического отделения
ФГБНУ НЦН

Виноградов Олег Иванович

Фонякин Андрей Викторович

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru и www.vak.minobrнауки.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Криптогенный инсульт (КИ) является ярким примером междисциплинарной проблемы – кардионеврологии. КИ диагностируется в ситуации, когда этиология мозговой катастрофы осталась неизвестной, несмотря на проведение достаточного обследования (Adams H., 1993), что имеет место у каждого 3–4-го пациента с ишемическим инсультом (ИИ) (Nouh A., 2016). Невозможность идентифицировать непосредственную причину ИИ или потенциальный механизм его развития не позволяет подобрать эффективную вторичную профилактику, которая в настоящее время включает достаточно широкий спектр перспективных направлений, в числе которых эндоваскулярная окклюзия открытого овального окна (ООО) (Pristipino C., 2019), высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия (Giugliano R., 2020), использование агрессивной антитромбоцитарной комбинированной антитромботической и антикоагулянтной терапии (Johnston S., 2020; Sharma M., 2019).

Особой актуальностью обладает поиск фибрилляции предсердий (ФП), идентификация которой дает возможность назначить оральные антикоагулянты, что на 66 % снижает риск повторного инсульта (Diener H., 2020). При этом проведение стандартного суточного холтеровского мониторирования сердечного ритма позволяет обнаружить кардиальную аритмию только у 2,6 % пациентов (Grond M., 2013). Оптимизация подходов к верификации кардиального источника эмболического криптогенного инсульта (ЭКИ) возможна при таргетном применении продленного мониторирования ЭКГ у пациентов с признаками предсердной кардиопатии (ПК) (Poli S., 2016). Тогда как недиагностированная ФП выступает частой причиной ЭКИ у пациентов пожилого и старческого возраста, в популяции пациентов молодого и среднего возраста актуальность приобретает открытое овальное окно (Renno R., 2014; Saver J., 2018). Открытое овальное окно (ООО) является самой распространенной кардиальной аномалией и встречается по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у каждого четвертого индивида во взрослом возрасте и обуславливает 95 % всех случаев право-левого шунта (ПЛШ) (Meier B., 2012).

Интенсивно накапливаются данные, свидетельствующие, что причиной ЭКИ может быть другая сердечно-сосудистая патология – нестенозирующий каротидный атеросклероз (НСКА) (Kamtchum-Tatuene J., 2020). При этом уязвимость атеросклеротической бляшки (АСБ) определяется в первую очередь ее фенотипом (Goyal M., 2020; Paraskevas K., 2018). Оптимальной модальностью для оценки фенотипа бляшки является магнитно-резонансная томография (МРТ), доступность которой в рутинной клинической практике минимальна (Brijikji W., 2016), что требует поиска более доступных методик.

Степень разработанности темы исследования. Существенная гетерогенность подгруппы пациентов с КИ обусловлена отсутствием единых алгоритмов обследования и различной информативностью диагностических методов, доступных тому или иному медицинскому учреждению. Известно, что этиология ЭКИ может быть обусловлена кардиоэмболией на фоне невыявленного эмбологенного источника в сердце, аортоартериальной, парадоксальной, а также кан-

цер-ассоциированной эмболией (Hart R.G., 2014), однако существующие знания о патогенетических механизмах КИ являются неполными и противоречивыми.

В соответствии с концепцией предсердной кардиопатии (ПК) проводится активный поиск факторов, наличие которых указывает на существенные шансы обнаружения ФП, а именно суправентрикулярные пароксизмы высокой частоты, предсердную экстрасистолию, ЭКГ-вариабельность зубца Р, повышение уровня про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP), увеличение размеров левого предсердия (ЛП) (Schnabel R., 2019). Однако значимость данных маркеров в определении этиологии ЭКИ и установлении показаний для анти-тромботической терапии в условиях реальной клинической практики до настоящего времени не определена.

Известно, что ООС служит важной потенциальной причиной ЭКИ, особенно у пациентов молодого и среднего возраста (Renna R., 2014; Кулеш А., 2021). После опубликования результатов исследований CLOSE, REDUCE, RESPECT и DEFENSE-PFO наступил этап активного поиска ООС и его эндovasкулярного закрытия (Saver J., 2018). Однако сегодняшний день требует оптимизации подходов к выявлению сердечной аномалии, уточнению ее роли в развитии ИИ, в том числе с учетом возрастной категории пациента.

Доказано, что наравне со степенью стеноза не меньшей значимостью в отношении эмболического риска и влияния на лечебную тактику обладают структурные параметры АСБ (Lin R., 2017). Ряд исследований показывает, что у пациентов с ЭКИ нестенозирующие АСБ чаще встречаются на стороне инфаркта (Freilinger T., 2012), при этом невозможность использования МРТ в рутинной практике создает предпосылки для дальнейшего изучения потенциала ультразвукового исследования АСБ, доступность которого несравненно выше.

Таким образом, изучение роли предсердной кардиопатии, парадоксальный эмболии и НСКА у пациентов в остром периоде ЭКИ является актуальной задачей современной неврологии и кардиологии, что обосновывает необходимость проведения соответствующих исследований.

Цель исследования – исследовать цереброкардиальные взаимоотношения в виде парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта.

Задачи исследования

1. Представить клиническую, нейровизуализационную и эхографическую характеристику эмболического криптогенного инсульта.
2. Изучить функциональные и морфологические характеристики левого предсердия у пациентов с ИИ и значение предсердной кардиопатии в развитии эмболического криптогенного инсульта.
3. Исследовать анатомические и функциональные особенности внутрисердечных шунтов у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом и их взаимосвязь с клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами, характеризующими течение заболевания и сердечно-сосудистый профиль пациентов.

4. Проанализировать фенотипические характеристики атеросклеротических бляшек при нестенозирующем каротидном атеросклерозе у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом.

5. На основании полученных данных представить фенотипическую классификацию эмболического криптогенного инсульта и разработать алгоритмы этиологического поиска.

Научная новизна

Впервые на основании анализа группы пациентов с кардиоэмболическим инсультом определен комплекс диагностических критериев предсердной кардиопатии, который включал функциональные и морфологические параметры левого предсердия, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа. Данные диагностические критерии впервые опробованы на группе пациентов с криптогенным инсультом, установлена взаимосвязь данных показателей с изменениями электрической активности левого предсердия. Впервые предложен алгоритм комплексной оценки выявления целевой группы пациентов для продолженного мониторинга ЭКГ.

Одним из инновационных направлений работы явилось установление различий сердечно-сосудистого статуса у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом в зависимости от наличия/отсутствия сердечной аномалии – правого левого шунта/открытого овального окна. Так, у пациентов с ишемическим инсультом на фоне право-левого шунта/открытого овального окна в анамнезе наблюдается меньшая частота перенесенного инсульта, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа в ассоциации с более молодым возрастом и низким суммарным сердечно-сосудистым риском.

Другим инновационным направлением работы является определение клинико-anamnestических особенностей ишемического инсульта на фоне правого левого шунта/открытого овального окна, в виде малого или умеренного неврологического дефицита, наличия преимущественно мелких очагов инфаркта головного мозга, частого поражения вертебробазилярного бассейна, наличия в анамнезе предрасполагающих или провоцирующих факторов у 50 % пациентов.

Впервые у пациентов с КИ дана комплексная оценка анатомических особенностей сердечной аномалии – открытого овального окна у пациентов с ишемическим инсультом на фоне право-левого шунта, выражающихся в преобладании сложного типа открытого овального окна, его среднего диаметра, наличии в четверти случаев анатомических признаков высокого риска.

Дополнительной новизной работы явилось установление того, что нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия являются основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, составляют половину фенотипической структуры эмболического криптогенного инсульта.

Впервые доказано, что стеноз инсульт-ассоциированной сонной артерии в диапазоне от 30 до 49 % при эмболическом криптогенном инсульте

двукратно превалирует на стороне инфаркта в сравнении с противоположной стороной и наблюдается в 37 % случаев.

Впервые продемонстрировано, что цереброкардиальные взаимоотношения при кардиоэмболическом инсульте характеризуют вовлечение в очаг инфаркта островка, что может рассматриваться в качестве радиологического маркера кардиальной эмболии.

Практическая значимость работы

Аргументирована целесообразность проведения структурированного и интенсивного радиологического диагностического поиска у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом с целью идентификации потенциальных источников эмболии и подбора персонализированной вторичной профилактики.

В ежедневной клинической практике опробован ступенчатый подход к выявлению парадоксальной эмболии и ее причины у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, включающий проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и чреспищеводной эхокардиографии.

Внедрены в работу регионального сосудистого центра клинико-диагностические алгоритмы, позволяющие классифицировать открытое овальное окно как эмболический источник низкого, среднего и высокого риска с целью выбора метода вторичной профилактики.

Обоснована необходимость детального анализа сердечно-сосудистых маркеров эмбологенности при эмболическом криптогенном инсульте: фенотипа атеросклеротической бляшки при наличии нестенозирующего каротидного атеросклероза с редукцией просвета 30–49 % и фракции опорожнения левого предсердия при подозрении на кардиальный механизм развития ишемического инсульта.

Определены пороговые значения, чувствительность и специфичность маркеров предсердной кардиопатии (фракция опорожнения левого предсердия, функциональный индекс левого предсердия, про-натрийуретический N-концевой пептид B-типа, индекс объема и диаметр левого предсердия) при дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического механизмов развития ишемического инсульта, что необходимо для последующего таргетного проведения пролонгированного мониторинга ЭКГ и выявления большего числа пациентов с кардиоэмболией.

Обоснована информативность оценки поражения островка при проведении МРТ головного мозга как радиологического маркера кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта.

Разработаны диагностические алгоритмы определения потенциальных источников эмболического криптогенного инсульта, применение которых возможно уже в рамках первого этапа оказания медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом и позволяет существенно модифицировать подходы к вторичной профилактике.

Методология и методы исследования

Производилась оценка анамнеза болезни с детальной характеристикой подсказок ЭКИ, социального и трудового статуса пациентов, учитывались сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания, а также степень функциональной независимости до развития настоящего инсульта. У всех пациентов проводилась оценка соматического статуса, включая индекс массы тела, артериальное давление при поступлении в стационар и другие базовые параметры. Неврологический осмотр проводился сертифицированным специалистом по стандартной методике с целью определения ведущих синдромов.

Клинические оценочные шкалы. В исследовании использованы оценочные шкалы, характеризующиеся высокой надежностью, валидностью и чувствительностью: шкала инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина, шкала оценки риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism Score – RoPE), шкала комплексной оценки сердечно-сосудистого риска (Atherosclerotic Cardiovascular Disease – ASCVD). Шкала ASCVD используется в качестве прогностической для оценки риска нефатального инфаркта миокарда, смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), нефатального и фатального инсульта применительно к афроамериканской, европеоидной и другим расам. Шкала включает традиционные универсальные для всех популяций факторы риска атеросклеротических СС-заболеваний, такие как пол, возраст, значение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, значение систолического артериального давления, анамнез сахарного диабета и курения, прием антигипертензивной терапии. При этом шкала имеет опцию выбора расовой принадлежности, а именно «европеоид», «афроамериканец». В настоящей работе не использовался прогностический аспект шкалы, валидизированной на американской популяции, шкала применялась как инструмент оценки бремени сердечно-сосудистого риска, который носит универсальный характер и может в этом аспекте быть применен и на отечественной популяции.

Оценка концентрации NT-proBNP в сыворотке крови. У пациентов на 4–7-й день заболевания определялась концентрация NT-proBNP с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа крови (ЗАО «Вектор-Бест»).

Анализ электрокардиограммы покоя. Всем пациентам при поступлении, а также в течение стационарного этапа регистрировалась ЭКГ покоя с последующим подробным анализом. Терминальный индекс рассчитывался по формуле: амплитуда терминальной части зубца P V1 умноженная на его продолжительность (мкВ·мс).

24-часовое мониторирование ЭКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось пациентам на 6–7-е сутки пребывания в стационаре согласно стандартной методике на оборудовании ООО «ГД «ИНКАРТ».

Ультразвуковое исследование. Всем пациентам выполнялось дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, трансторакальная эхокардиогра-

фия и ЧПЭхоКГ (по показаниям) на аппарате General Electric Vivid E90. С целью оценки наличия и степени ПЛШ проводилась транскраниальная доплерография с пузырьковой пробой. Всем пациентам с ПЛШ также выполнялось дуплексное сканирование вен нижних конечностей с целью исключения их тромбоза. При проведении дуплексного сканирования степень стенозирования внутренней сонной артерии определялась по методике ESCT. Согласно классификации АСБ по Geroulakos (Geroulakos G., 1993) проводилась оценка эхогенности и эхоструктуры бляшек. Стратификация кардиоваскулярного риска с использованием 2D-режима ультразвукового сканирования сонных артерий осуществлялась в соответствии с консенсусом (ASE, 2020). При проведении трансторакальной эхокардиографии стандартный протокол был дополнен эхокардиографическими показателями, позволяющими оценить анатомию и функцию ЛП: индекс объема левого предсердия (LAVI), фракцию опорожнения левого предсердия (LAEF), функциональный индекс левого предсердия (LAFI).

Ангиографические методы исследования. Для поиска причин инсульта пациентам также выполнялись компьютерная томографическая ангиография от дуги аорты, дигитальная субтракционная ангиография (по показаниям), МРТ головного мозга, МР-ангиографии. Установление показаний для дополнительного обследования определялось на основании решения консилиума, было согласовано с этическим комитетом на этапе планирования исследования.

Магнитно-резонансная томография головного мозга. Всем пациентам на 5–10-е сутки проводилось МРТ-исследование головного мозга.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

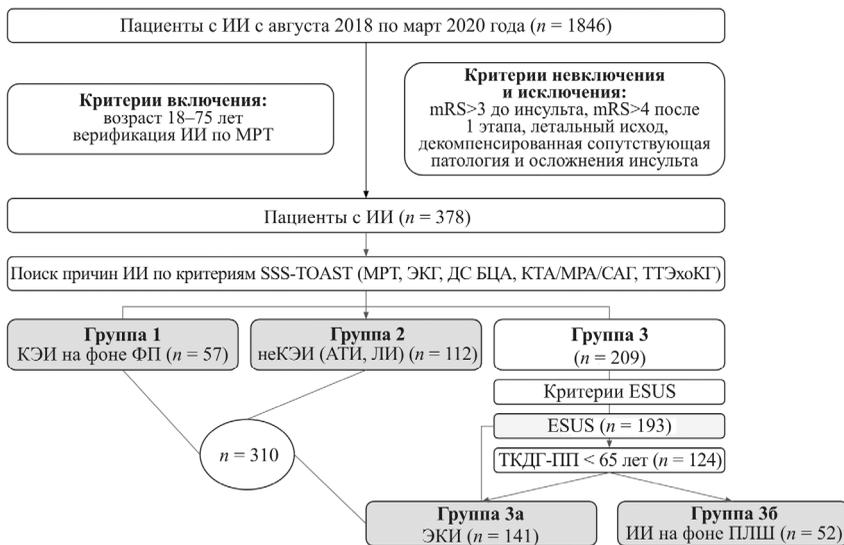


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы статистической обработки.

Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна – Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия хи-квадрат. При сравнении трех групп использовался непараметрический критерий Краскелла – Уоллеса с последующим апостериорным сравнением при помощи критерия Манна – Уитни. Расчет мощности выборки проводился при помощи номограммы Алтмана и онлайн-калькулятора. При проведении корреляционного анализа количественных показателей применялся критерий Спирмена, качественных – коэффициент Кендалла. В таблицах представлена медиана и межквартильный интервал.

При помощи ROC-анализа определялись пороговые значения для каждого из эхокардиографических маркеров ПК и концентрации Nt-proBNP. Строилась логистическая регрессия с L2-регуляризацией. Качество пары «признак – порог» оценивалось по кривой ошибок (ROC-curve) и индексу Джини (Gini index). Для моделей с полученным индексом Джини больше 0,1 строилось минимальное дерево решений (decision stump) по соответствующему признаку. Пороговое значение внутри дерева подбиралось по энтропийному критерию. Статистическая значимость пороговых значений оценивалась тестом Уэлча.

Положения, выносимые на защиту

1. При сравнительной характеристике пациентов с верифицированными кардиоэмболическим и некардиоэмболическим подтипами инсульта определены пороговые значения ультразвуковых и лабораторных параметров предсердной кардиопатии. Комплексная оценка электрокардиографических, эхокардиографических параметров, про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом позволяет верифицировать предсердную кардиопатию и сформировать группу для углубленного поиска скрытой фибрилляции предсердий.

2. Открытое овальное окно выявляется в 77 % случаев ишемического инсульта на фоне право-левого шунта, характеризуется преобладанием сложного типа, среднего диаметра, в четверти случаев обладает анатомическими признаками высокого риска, у трети пациентов сочетается с аневризмой межпредсердной перегородки и у трех из четырех пациентов может рассматриваться в качестве кардиоэмболического источника среднего и высокого риска.

3. Основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом являются нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия с нарушением насосной, кондуктивной и резервуарной функций левого предсердия, что определяет доминирование атеросклеротического и кардиального фенотипов в этиологической структуре у половины пациентов.

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ им.

Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №7 от 14.04.2021). Результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Специальность, которой соответствует диссертация. Материалы диссертации соответствуют специальностям 3.1.24. Неврология, 3.1.20. Кардиология.

Апробации результатов. Материалы работы доложены и обсуждены на следующих конференциях и конгрессах: межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция «Неврологические чтения в Перми, посвященная 150-летию со дня рождения В.П. Первушина» (Пермь, 2019); научно-практическая конференция «Криптогенный инсульт – современное состояние проблемы» (Пермь, 2019); международный конгресс по эхокардиографии EuroEcho (Вена, 2019); научно-практическая конференция «Вопросы оказания медицинской помощи при остром ишемическом инсульте, остром коронарном синдроме, фибрилляции предсердий» (Пермь, 2020); межрегиональная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Неврологические чтения в Перми», посвященная памяти профессора Ю.И. Кравцова (Пермь, 2020); международный онлайн-конгресс European Stroke Organisation-World Stroke Organisation (Вена, 2020); научно-практическая конференция «Трудный пациент в практике врача кардиолога, невролога, сердечно-сосудистого хирурга» (Пермь, 2021); научно-практическая онлайн-конференция «Атеротромботический инсульт: как распознать и эффективно защитить пациента» (Москва, 2021); научно-практическая онлайн-конференция «Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии, методы хирургической и медикаментозной профилактики» (Москва, 2021).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 13 печатных работ, включая восемь статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, семь статей в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, одна монография. Получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ дифференциальной диагностики подтипов криптогенного инсульта» № 2020141482 от 15.12.2020 г.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в реабилитационный процесс региональных сосудистых центров ГАУЗ ПК ГКБ № 4 и ГБУЗ ПК ГКБ им. С.Н. Гринберга. Полученные результаты используются в лекционном курсе, при проведении практических занятий клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии и медицинской генетики (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор Ю.В. Каракулова), пропедевтики внутренних болезней № 1 (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор В.Ю. Мишланов) ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Личный вклад автора в исследование. Автором самостоятельно проведен обзор литературных научных данных по вопросам диссертации, сформулирована гипотеза и дизайн научного исследования, определены его цель и задачи, сформирована клиническая и лабораторно-инструментальная база данных пациентов, включенных в исследование. Диссертантом самостоятельно

проведены инструментальное (ультрасонографическое) обследование пациентов, выполнена статистическая обработка материала, осуществлена подготовка публикаций по теме диссертационной работы. За помощь в реализации исследования выражаем благодарность канд. мед. наук, доценту кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом рентгенологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России Дробахе Виктору Евгеньевичу, старшему научному сотруднику НИУ «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ – Пермь) Куликовой Софье Петровне и младшему научному сотруднику НИУ «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ – Пермь) Собянину Кириллу Валентиновичу. Искреннюю благодарность выражаем главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ № 4 канд. мед. наук Ронзину Андрею Владимировичу за создание оптимальных условий для проведения научного исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, пять глав с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 23 работы отечественных авторов и 174 – зарубежных ученых. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 25 рисунками, а также клиническими примерами.

Содержание диссертационного исследования

Общая характеристика участников исследования и условий его проведения. Обследовано 378 пациентов с ИИ, в экстренном порядке госпитализированных в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ № 4 г. Перми. Проводилось сплошное включение пациентов с августа 2018 г. по март 2020 г.

Критерии соответствия. Критериями включения в исследование явились: возраст старше 18 лет; наличие ИИ (кардиоэмболического, атеротромботического, лакунарного или криптогенного), верифицированного по данным нейровизуализации. В исследование не включались пациенты с догоспитальным результатом модифицированной шкалы Рэнкина более 3 баллов, с иными неврологическими, психиатрическими (в том числе с деменцией) и соматическими заболеваниями, определяющими тяжесть общего состояния. Из исследования исключались пациенты с результатом модифицированной шкалы Рэнкина более 4 баллов к концу первого этапа лечения или летальным исходом, а также с осложненным течением инсульта. В зависимости от этиологии инсульта в соответствии с классификацией SSS-TOAST пациентов разделили на три группы: кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне ФП ($n = 57$); некардиоэмболический инсульт (неКЭИ) ($n = 112$), из них 60 человек с атеротромботическим инсультом (на фоне атеросклероза экстракраниальных артерий) и 52 – с лакунарным инсультом (на фоне церебральной микроангиопатии); криптогенный инсульт ($n = 209$), из данной группы по критериям ESUS сформирована подгруппа пациентов с ЭКИ ($n = 141$) и ИИ на фоне ПЛШ ($n = 52$).

Результаты исследования и обсуждение

Предсердная кардиопатия. В зависимости от подтипа инсульта 310 пациентов распределены по трем группам, характеристика которых представлена в таблице 1. При сравнительной оценке пациенты всех групп относились к категории пожилого возраста с преобладанием лиц старшего возраста в группе КЭИ, а более молодых – в группе КИ. Доля лиц женского пола превалировала в группе КЭИ, тогда как в остальных подгруппах численно доминировали мужчины.

Таблица 1 – Общая характеристика групп исследования

Показатель	Общая группа, n = 310	КИ*, n = 141	КЭИ**, n = 57	неКЭИ***, n = 112	<i>p</i>
Возраст, лет	65 (56–71)	64 (55–70)	70 (66–74)	67 (59–72)	*.*** < 0,001 *.***0,033 **.***0,004
Женщины, абс. (%)	133 (42,9)	67 (47,5)	36 (63,2)	30 (26,8)	*.*** 0,022 **.*** 0,003
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,3 (4,5–6,1)	5,2 (4,5–6,0)	5,1 (4,2–5,5)	5,6 (4,7–6,3)	**_***0,011
ИБС (стенокардия, ПИКС), абс. (%)	86 (27,7)	27 (19,1)	21 (36,8)	38 (33,9)	*.*** < 0,0001 *.*** 0,007 **.***0,001
10-летний ASCVD риск, баллы	21,6 (11,9–31,3)	18,2 (8,8–28,8)	19 (11,9–33,4)	25,4 (16,1–33,3)	*.***0,0004 *_*** < 0,001
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	6,9 (3,9–13)	5,6 (2,9–9,7)	8,6 (5,7–13,4)	8,7 (4,3–14)	*.*** < 0,001 *_***0,001

Примечание: *p* мультигрупповое < 0,017.

При анализе исходной ЭКГ в группе КЭИ ($n = 57$), в 25 % случаев (14 человек) имела место пароксизмальная/персистирующая форма ФП, а на исходной ЭКГ регистрировался синусовый ритм. При сравнительной оценке все три группы характеризовались нормокардией, нормальными значениями продолжительности и амплитуды зубцов, комплекса QRS и продолжительности QT и QTc. При групповом сравнении выявлены статистически значимые различия по ЧСС в группах неКЭИ и КЭИ с более высокими показателями в последней. Повышенное значение Корнельского произведения (($RaVL+SV5$)-QRS) достоверно преобладало в группе пациентов с неКЭИ в сравнении с КЭИ. Значение медианы терминального индекса в группах соответствовало критериям нормы, при недостоверном его увеличении среди пациентов группы КЭИ с пароксизмальной/персистирующей формами ФП и синусовым ритмом при поступлении 3200 против 2400 мкрово·мс в других группах. Доля пациентов со значением терминального индекса, соответствующего критериям диагноза ПК, равнялась 7,8 и 6,8 % в группах КИ и неКЭИ, при ожидаемом, но не достоверном росте в группе КЭИ 21,4 %.

Анализ данных, полученный при суточном мониторинге ЭКГ, выявил достоверные различия между группами КИ и КЭИ по показателям минимальной

ЧСС днем, средней и максимальной ЧСС ночью, а также между группами КЭИ и неКЭИ по максимальной ЧСС ночью (таблица 2). Различий в показателях желудочковой эктопической активности в группах не установлено. При сравнительном анализе предсердной эктопической активности по данным суточного холтеровского мониторирования достоверных различий между пациентами групп КИ и неКЭИ не получено.

Таблица 2 – Результаты анализа данных 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ в зависимости от подтипа инсульта

Показатель	Общая группа, n = 310	КИ, n = 141	КЭИ, n = 57	неКЭИ, n = 112	p
ЧСС днем, мин	53 (47–58)	54 (48–58)	46 (41–55)	51 (46–59)	*.*** 0,022
ЧСС ночью, средняя	61 (54–69)	62 (54,5–69)	52,5 (47,5–61,5)	59 (53–70)	*.*** 0,046
ЧСС ночью, max	94 (85–106)	93,5 (86–105,5)	75 (68,5–96)	97 (86–108)	*.*** 0,029 **_*** 0,033

Примечание: p мультигрупповое < 0,017.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии

Показатель	Общая группа, n = 310	КИ* (n = 141)	КЭИ** (n = 57)	неКЭИ*** (n = 112)	p
Диаметр ЛП, см	3,7 (3,4–4,0)	3,7 (3,4–4,0)	4,2 (3,5–4,6)	3,7 (3,4–4,0)	*.*** <0,001 *_*** NS **_*** < 0,001
LAVI, мл/м ²	27,6 (24,4–34,9)	28,2 (25,4–34,6)	36,0 (26,9–41,3)	27,0 (24,5–31,4)	*.*** < 0,001 *_*** NS **_*** < 0,001
LAEF, %	53,9 (50,6–55,9)	54,5 (51,8–56,5)	50,0 (48,0–51,1)	54,8 (51,9–56,4)	*.*** < 0,001 *_*** NS **_*** < 0,001
LAFI, ед.	0,38 (0,29–0,46)	0,37 (0,31–0,44)	0,24 (0,2–0,34)	0,40 (0,32–0,45)	*.*** < 0,001 *_*** NS **_*** < 0,001

Примечание: p мультигрупповое < 0,017.

При сравнительном анализе эхокардиографических параметров, отражающих морфологию (диаметр левого предсердия, индексированный объем LAVI) и функцию левого предсердия (LAEF и LAFI), все показатели были ожидаемо достоверно выше в группе КЭИ в сравнении с пациентами с КИ и неКЭИ (таблица 3). При этом достоверных различий между группами КИ и неКЭИ выявлено не было.

Дополнительным фактором, подтверждающим манифестацию ПК у пациентов с КЭИ, а также наличие тесной взаимосвязи структурных показателей, отражающих патологическое ремоделирование сердца и нейрогуморальную активацию, являлось наличие атриомегалии по показателям диаметра

ЛП, LAVI в сочетании с повышением уровня NT-proBNP и депрессией функции ЛП по показателям LAEF и LAFI в сравнении с соответствующими данными пациентов групп КИ, неКЭИ (рисунок 2).

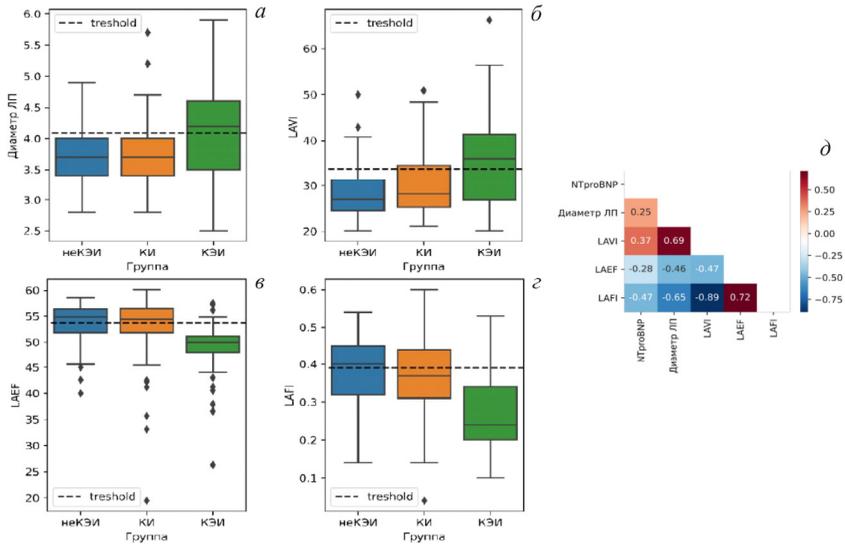


Рисунок 2 – Характеристика и взаимосвязь эхокардиографических показателей предсердной кардиопатии у пациентов трех групп

Выявлено, что в соответствии с существующей функционально-морфологической концепцией ПК ее эхокардиографические параметры коррелируют с ЭКГ-маркерами (амплитуда терминальной части P(V1) и диаметром ЛП ($r = 0,16$; $p = 0,021$); амплитудой терминальной части P(V1) и LAVI ($r = 0,17$; $p = 0,012$); амплитудой терминальной части P(V1) и LAEF ($r = -0,18$; $p = 0,009$); амплитудой терминальной части P(V1) и LAFI ($r = -0,21$; $p = 0,002$) и концентрацией NT-proBNP (LAVI $p < 0,001$, $r = 0,37$, LAEF $p = 0,003$, $r = -0,28$, LAFI $p < 0,001$, $r = -0,47$). При проведении корреляционного анализа предсердной эктопической активности по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиографических маркеров ПК у пациентов с КИ выявлена связь количества групповых НЖЭС с LAVI ($p = 0,034$; $r = 0,21$) и LAFI ($p = 0,035$; $r = -0,21$). Также проявления ПК ассоциированы с атеросклеротическими факторами риска и заболеваниями, что отражает развитие патологического ремоделирования левого предсердия в рамках сердечно-сосудистого континуума (таблица 4).

Наибольшая выраженность ПК у пациентов с КЭИ подтверждается максимальной концентрацией NT-proBNP в данной группе при сопоставимых клинических проявлениях ХСН и фракции выброса (таблица 5). При проведении корреляционного анализа сывороточной концентрации NT-proBNP с клиническими па-

раметрами в группе КИ зависимостей не выявлено, тогда как в общей группе имелась взаимосвязь сывороточного маркера с возрастом, индексом массы тела и данными NIHSS при поступлении, а у пациентов группы неКЭИ – с возрастом и индексом массы тела.

Таблица 4 – Взаимосвязь эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и клинических параметров в группе пациентов с ЭКИ

ЭхоКГ-маркер ПК	Клинический критерий	<i>p</i>	<i>r</i>
Диаметр ЛП, см	Возраст	0,010	0,25
	ИМТ	0,031	0,18
	ИБС	0,011	0,20
	10-летний ASCVD риск, баллы	0,003	0,25
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	< 0,001	0,29
LAVI, мл/м ²	Возраст	0,010	0,21
	ИБС	< 0,001	0,30
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	0,02	0,20
LAEF, %	Возраст	0,031	-0,18
	ИБС	< 0,001	-0,33
	СД2	0,006	-0,23
	mRs при выписке	0,012	-0,22
	10-летний ASCVD риск, баллы	-0,20	0,01
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	0,007	-0,23
LAFI, ед.	Возраст	< 0,001	-0,29
	ИБС	< 0,001	-0,42
	mRs при выписке	0,031	-0,22
	10-летний ASCVD риск, баллы	0,008	-0,23
	ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	< 0,001	-0,31

Таблица 5 – Концентрация NT-проBNP в сыворотке крови в зависимости от подтипа инсульта

Показатель	Общая группа, <i>n</i> = 310	КИ*, <i>n</i> = 141	КЭИ**, <i>n</i> = 57	неКЭИ***, <i>n</i> = 112	<i>p</i>
NT-проBNP, пг/мл	209 (63–526)	151 (24–308)	546 (409–887)	186 (27–471)	*_** < 0,001 *_*** NS **_*** < 0,001

Примечание: *p* мультигрупповое < 0,017.

При сопоставлении фенотипически различных подтипов ишемического инсульта – КЭИ и неКЭИ – по критерию Джини определены пороговые значения эхокардиографических маркеров ПК (таблица 6).

Применение данных пороговых значений позволило продемонстрировать гетерогенность характеристики ЭКИ, что может указывать на потенциальный фенотип (таблица 7).

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии и NT-proBNP в дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического инсульта

Показатель	Порог	Площадь под кривой	p-value	Чувствительность	Специфичность
LAEF, %	53,7	0,83	< 0,001	0,86	0,73
NT-proBNP, пг/мл	707,5	0,74	< 0,001	0,80	0,64
LAFI, ед.	0,39	0,79	< 0,001	0,68	0,88
LAVI, мл/м ²	33,84	0,72	< 0,001	0,70	0,76
Диаметр ЛП, см	4,09	0,67	< 0,001	0,56	0,79

Таблица 7 – Характеристика пациентов группы КИ с учетом пороговых значений эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии (n = 141)

Показатель	Значение
Диаметр ЛП ≤ 4,09 см, абс. (%)	111 (78,7)
Диаметр ЛП > 4,09 см, абс. (%)	30 (21,3)
LAVI ≤ 33,8 мл/м ² , абс. (%)	103 (73,0)
LAVI > 33,8 мл/м ² , абс. (%)	38 (27,0)
LAEF ≤ 53,7 %, абс. (%)	63 (44,7)
LAEF > 53,7 %, абс. (%)	78 (55,3)
LAFI ≤ 0,39 ед., абс. (%)	80 (56,7)
LAFI > 0,39 ед., абс. (%)	61 (43,3)

Право-левый шунт. Выборка состояла из 52 пациентов с ПЛШ, сформированная на основе разработанного алгоритма (рисунок 3).

В сравнении с пациентами с КИ без ПЛШ, пациенты с шунтом характеризовались более молодым возрастом, меньшей частотой ИИ, ИБС, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа (СД2) в анамнезе, а также более низким суммарным сердечно-сосудистым риском (таблица 8).

У каждого четвертого больного в дебюте заболевания имел место маневр Вальсальвы, в каждом десятом случае развитию ИИ предшествовала длительная поездка или иммобилизация. Среди лиц женского пола 7,7 % принимали оральные контрацептивы, сопоставимая доля пациентов имела анамнез ТГВ или ТЭЛА.

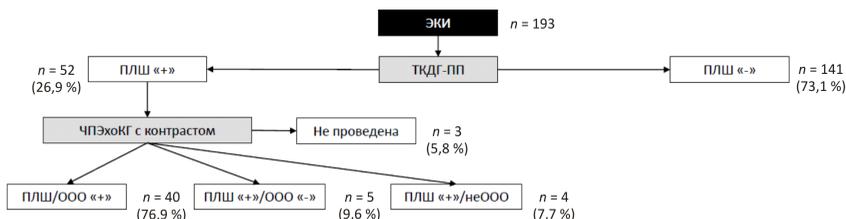


Рисунок 3 – Алгоритм отбора и характеристика подгруппы пациентов с ПЛШ

Таблица 8 – Сравнительная характеристика клинических параметров у пациентов с ПЛШ и пациентов без ПЛШ

Показатель	ПЛШ+, <i>n</i> = 52	КИ (ПЛШ-), <i>n</i> = 141	<i>p</i>
Возраст, лет	50,0 (38,0–61,0)	64 (55–70)	< 0,0001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (инсульт, ТИА), абс. (%)	11 (21,2)	44 (31,2)	0,0002
ИБС, абс. (%)	3 (5,8)	27 (19,1)	0,008
ГБ, абс. (%)	33 (63,5)	137 (97,2)	< 0,0001
СД2, абс. (%)	3 (5,8)	32 (22,7)	0,006
Мигрень, абс. (%)	5 (9,6)	–	–
10-летний ASCVD риск, баллы	3,4 (0,9–11,1)	18,2 (8,8–28,8)	< 0,0001
ASCVD риск с оптимизацией факторов риска, баллы	1,2 (0,6–3,9)	5,6 (2,9–9,7)	< 0,0001

Среди пациентов с ПЛШ и выполненной ЧПЭхоКГ (*n* = 49) у 4/5 верифицировано наличие ООС, у 8 % шунт обусловлен дефектом межпредсердной перегородки (*n* = 3) или легочной артериовенозная мальформация (*n* = 1). Трём пациентам ЧПЭхоКГ не проведена ввиду наличия противопоказаний в виде варикозного расширения вен и дивертикулов пищевода.

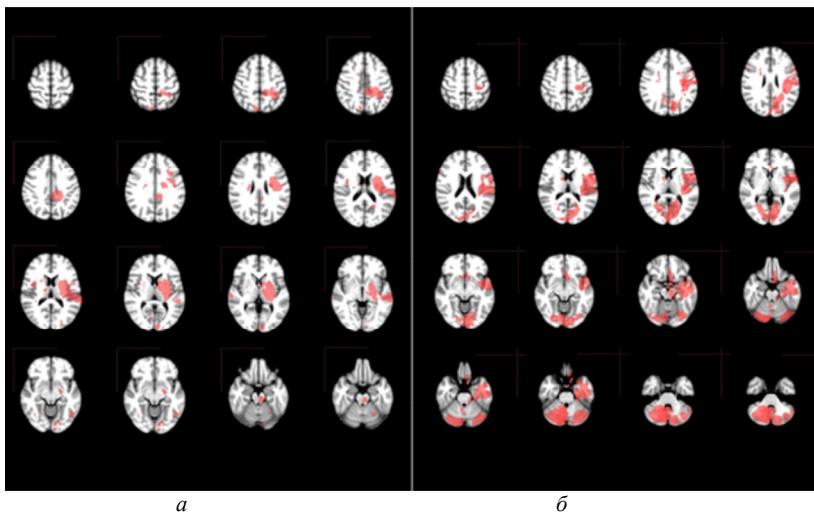


Рисунок 4 – Карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов с отсутствием (*а*) и наличием (*б*) ООС

По данным транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой чаще всего регистрировался ПЛШ III степени (37,5 %). В зависимости от диаметра выявлено 35 % малых, 50 % средних и 15 % больших ООС. В 67,5 % случаев

наблюдался короткий туннель, в 32,5 % – длинный. ООО с 1-м типом функционального туннеля значимо преобладали (62,5 %). С учетом анализа всех эхографических характеристик установлено, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов наблюдалось сложное ООО (62,5 %). Карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов обеих групп представлены на рисунке 4.

Визуальная оценка позволяет заключить, что для пациентов с ООО характерна локализация очагов острого инфаркта в ВББ, тогда как для пациентов без шунтов – частое вовлечение глубинных полушарных зон, хотя данные различия не имели статистической значимости.

При анализе клинической значимости ООО в развитии ИИ в соответствии с классификацией Patent Foramen Ovale Associated Stroke International Working Group (2020) (таблица 9) показано, что аномалия может рассматриваться в качестве кардиоэмболического источника среднего и высокого риска у 3 из 4 пациентов, что требует рассмотрения вопроса об эндоваскулярной коррекции.

Таблица 9 – Характеристика ООО как потенциального источника кардиоэмболии

Источник риска	Характеристика паттерна	Шкала RoPE, балл			
		< 7		≥ 7	
		Количество пациентов, абс. (%)			
Очень высокий	ООО с тромбом	Определенный	0 (0)	Определенный	0 (0)
Высокий	ТЭЛА или ТГВ, предшествовавшие возникновению характерного инфаркта в сочетании с наличием ООО с АМПП/ООО с большим шунтом	Вероятный	0 (0)	Высокая вероятность	2 (5)
Средний	ООО с АМПП/ООО с большим шунтом	Возможный	17 (42,5)	Вероятный	11 (27,5)
Низкий	ООО с малым шунтом без АМПП	Маловероятно	3 (7,5)	Вероятный	7 (17,5)

У 10–60 % пациентов с ООО высокого анатомического риска клиническая значимость кардиальной аномалии снижалась за счет наличия альтернативных механизмов развития ИИ (таблица 10).

Нестенозирующий атеросклероз. Различий между группами КИ и КЭИ по степени стеноза инсульт-ассоциированной сонной артерии выявлено не было. У пациентов с ЭКИ стеноз 30–49 % наблюдался в 37 % случаев и двукратно преобладал на стороне инфаркта в сравнении с противоположной стороной ($p = 0,041$).

При оценке эхоструктуры бляшек по Geroulakos в группе КИ нестабильных бляшек типа выявлено не было. Осложнений в виде изъязвлений, разрушенных покрышек, тромботических масс и мобильных компонентов также не обнаружено.

При оценке кардиоваскулярного риска по данным 2D-режима ультразвукового сканирования сонных артерий 56,8 % пациентов с КИ отнесены к

группе низкого риска либо не стратифицированы ввиду отсутствия структурных изменений сонных артерий. При этом у каждого пятого пациента с КИ выявлены нарушения, позволяющие отнести их к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий.

Таблица 10 – Характеристика ОО в соответствии с уровнем риска

Показатель	ООО высокого анатомического риска ($n = 10$)	ООО низкого анатомического риска ($n = 30$)
RoPE 7 и более баллов, абс. (%)	5 (50)	12 (40)
RoPE менее 7 баллов, абс. (%)	5 (50)	18 (60)
Возраст > 65 лет, абс. (%)	1(10)	2 (6,7)
Диаметр ЛП > 40 мм, абс. (%)	1 (10)	3 (10)
Нестенозирующий атеросклероз инсультоассоциированной артерии, абс. (%)	0 (0)	7 (23,3)
Неэмболический инфаркт, абс. (%)	6 (60)	13 (43,3)

Поражение островка. По данным МРТ ($n = 225$) поражение островка диагностировано у 12 % пациентов: наиболее часто (33 %) при КЭИ, значительно реже – при КИ и неКЭИ (6 и 7,4 % соответственно), что соответствует чувствительности 33 % и специфичности 93 % ($p = 0,002$) применительно к группе КЭИ (таблица 11).

Таблица 11 – Особенности поражения островка головного мозга в исследованных группах

Показатель	Общая группа, $n = 225$	КИ*, $n = 99$	КЭИ**, $n = 45$	неКЭИ***, $n = 81$	p
Инфаркт островка, абс. (%)	26 (12)	6 (6)	15 (33,3)	5 (7,4)	*_** <0,001 **_*** <0,001
Островок + смежная зона, абс. (%)	24 (10,6)	5 (5)	14 (31,1)	5 (6,2)	<0,001
Островок + отдаленная зона, абс. (%)	4 (1,7)	1 (1)	2 (4,4)	1 (1,2)	NS
Островок + территориальный инфаркт, абс. (%)	11 (4,9)	5 (5)	3 (6,6)	3 (3,7)	NS

Примечание: p мультигрупповое < 0,017.

При воксельном анализе между данными пациентов с КЭИ и не КЭИ обнаружены различия в пространственном МРТ-паттерне очагов, что может быть использовано при определении патогенетического подтипа ИИ (рисунок 5).

Дерево решений для классификации групп КЭИ и неКЭИ, построенное на основе МРТ-характеристик очага поражения, показало, что наличие инфаркта островковой доли позволяет верифицировать КЭИ у 3 из 5 пациентов с ИИ (рисунок 6).

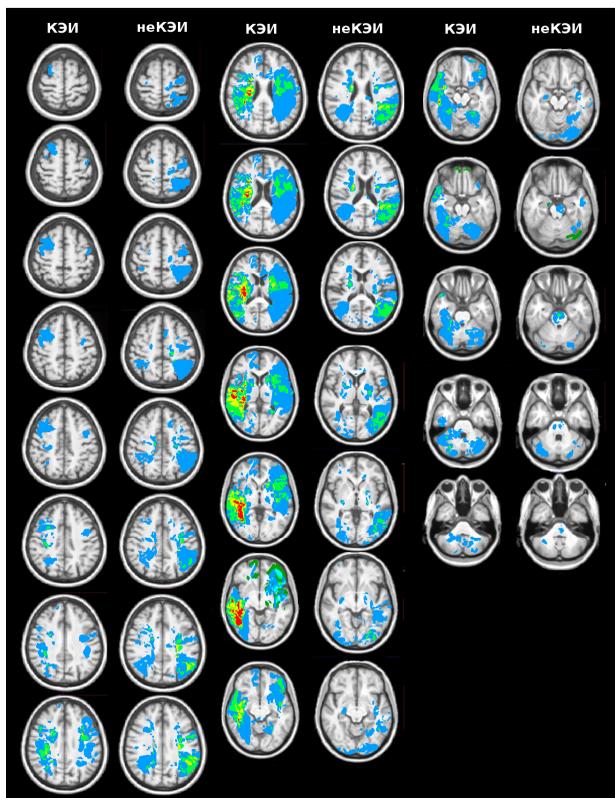


Рисунок 5 – Карта очагов инсульта мозга в группах КЭИ и неКЭИ

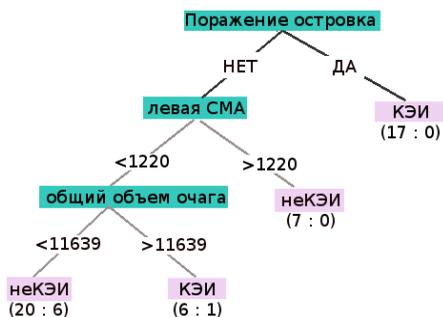


Рисунок 6 – Дерево решения для классификации групп КЭИ и неКЭИ на основе МРТ характеристик очага поражения. Цифры в скобках в листьях дерева отражают число верно и неверно классифицированных случаев соответственно

Фенотипы эмболического криптогенного инсульта. В соответствии с распределением патогенетических маркеров ПК и нестенозирующего атеросклероза сформированы фенотипы пациентов с ЭКИ (таблица 12). Атеросклеротический фенотип (А+К-) отражал наличие стеноза инсульт-ассоциированной артерии 30–49 % или/и стеноза инсульт-неассоциированной артерии ≥ 50 %. К кардиальному фенотипу (А-К+) отнесены случаи при фракции выброса < 55 % (Simpson) или/и LAEF $< 53,7$ % или/и NT-proBNP $> 707,5$ пг/мл. Дополнительно выделены смешанный (А+К+) и отрицательный (А-К-) фенотипы.

Таблица 12 – Распределение пациентов с ЭКИ по фенотипам

Фенотип	Значение, абс. (%)
Атеросклеротический (А+К-)	27 (19,1)
Стеноз инсульт-ассоциированной сонной артерии 30–49 %	23 (16,3)
Стеноз инсульт-неассоциированной сонной артерии ≥ 50 %	1 (0,7)
Двусторонние стенозы	3 (2,1)
Кардиальный (А-К+)	30 (21,3)
Фракция выброса < 55 % (Simpson)	4 (2,8)
LAEF $< 53,7$ %	15 (10,6)
NT-proBNP $> 707,5$ пг/мл	2 (1,4)
Фракция выброса < 55 % (Simpson) + LAEF $< 53,7$ %	7 (5,0)
Фракция выброса < 55 % (Simpson) + NT-proBNP $> 707,5$ пг/мл	1 (0,7)
LAEF $< 53,7$ % + NT-proBNP > 316 пг/мл	0 (0)
Фракция выброса < 55 % (Simpson) + LAEF $< 53,7$ % + NT-proBNP $> 707,5$ пг/мл	1 (0,7)
Смешанный (А+К+)	19 (13,5)
Отрицательный (А-К-)	65 (46,1)

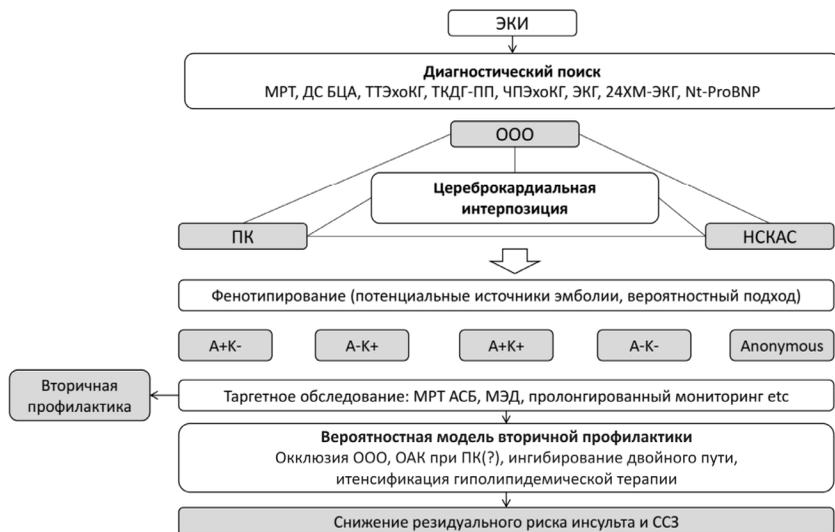


Рисунок 7 – Гипотеза формирования вероятностной модели вторичной профилактики ИИ на основании анализа фенотипов ЭКИ

На основании проведенного исследования предлагается следующая **гипотеза**: проведение расширенного диагностического поиска у пациентов с ЭКИ позволяет определить цереброкardiaльную интерпозицию ООО, ПК и НСКАС. Дальнейшее фенотипирование с идентификацией потенциальных кардиальных и артериальных источников эмболии аргументирует таргетное дообследование с дальнейшим выбором профилактического вектора исхода из вероятностной модели, что в итоге способствует снижению резидуального риска инсульта и других сердечно-сосудистых событий (рисунок 7).

Выводы

1. В сравнении с другими подтипами ишемического инсульта для пациентов с эмболическим криптогенным инсультом характерен более молодой возраст, равномерное распределение по полу, более низкая частота встречаемости ИБС и меньший суммарный сердечно-сосудистый риск. Кардиальный и атеросклеротический фенотипы определяются у четверти пациентов с ЭКИ, смешанный фенотип – у каждого седьмого, тогда как почти у половины пациентов возможных источников эмболии не обнаружено.

2. Рутинная оценка ЭКГ покоя является малоинформативной для диагностики предсердной кардиопатии при отсутствии ФП. Расширенная оценка функциональных и морфологических параметров левого предсердия (LAEF, LAFI, LAVI и диаметр ЛП), Nt-proBNP является доступной в клинической практике, позволяет диагностировать ПК у пациентов с ЭКИ и сформировать группу для прицельного поиска ФП.

3. Пациенты с ИИ и ПЛШ/ООО характеризуются более молодым возрастом (в среднем 50 лет), меньшей частотой острых нарушений мозгового кровообращения, ИБС, артериальной гипертензии и СД2 в анамнезе, а также более низким суммарным сердечно-сосудистым риском в сравнении с пациентами с ЭКИ без шунта. Ишемический инсульт на фоне ПЛШ/ООО проявляется малым или умеренным неврологическим дефицитом, преимущественно мелкими очагами инфаркта головного мозга с частым поражением ВББ, в половине случаев в анамнезе отмечаются предрасполагающие или провоцирующие факторы (маневр Вальсальвы, иммобилизация, прием комбинированных оральных контрацептивов, ТГВ/ТЭЛА) и характеризуется хорошим краткосрочным и долгосрочным исходом при низком риске рецидива.

4. У пациентов с ЭКИ стеноз инсульт-ассоциированной артерии 30–49 % наблюдался в 37 % случаев и двукратно превалировал на стороне инфаркта в сравнении с противоположной стороной. У каждого пятого пациента с КИ фенотип атеросклеротической бляшки свидетельствовал о высоком сердечно-сосудистом риске.

5. Разработанная фенотипическая классификация ЭКИ (атеросклеротический, кардиальный, смешанный, отрицательный фенотипы) определяет алгоритм этиологического поиска с уточнением программы вторичной профилактики.

Практические рекомендации

1. У пациентов с ЭКИ с целью идентификации потенциальных источников эмболии и подбора персонализированной вторичной профилактики

рекомендуется применение структурированного, интенсивного кардиологического диагностического поиска, алгоритм которого представлен в приложении 6 диссертации.

2. При планировании диагностического поиска, определения объема и очередности диагностических мероприятий у пациентов с ЭКИ необходимо учитывать возраст пациентов (< 55 лет – поиск ПЛШ, > 55 лет – поиск ПК и НСКА).

3. При подозрении на феномен парадоксальной эмболии у пациента с ЭКИ молодого и среднего возраста необходимо проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и чреспищеводной эхокардиографией.

4. При дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического механизмов развития ишемического инсульта рекомендовано использовать выявленные пороговые значения маркеров предсердной кардиопатии (LAEF 53,7 %, LAFI 0,39 ед., NT-proBNP 707,5 пг/мл, LAVI 33,84 мл/м² и диаметр ЛП 4,09 см) с последующим целевым проведением пролонгированного мониторинга ЭКГ для верификации скрытой ФП.

5. При ЭКИ целесообразен детальный анализ сердечно-сосудистых маркеров эмбологенности, а именно фенотипа атеросклеротической бляшки, при наличии нестенозирующего каротидного атеросклероза с редукцией просвета 30–49 % для определения группы пациентов, которым показана МРТ/компьютерная томография атеросклеротической бляшки или транскраниальная доплерография с микроэмболодетекцией.

6. У пациентов с ЭКИ рекомендуется проведение МРТ головного мозга для оценки поражения островка, что является радиологическим маркером кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта и соответствующим образом определяет последующий диагностический поиск.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кулеш А.А., Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза *in situ* в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы / А.А. Кулеш, С.А. Мехряков, Л.И. Сыромятникова // Медицинский совет. – 2020. – № 2. – С. 132–136 (из перечня ВАК).

2. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом / С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Е.А. Покаленко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 13–21 (из перечня ВАК).

3. Инсульт, ассоциированный с открытым овальным окном: подходы к диагностике и возможности эндоваскулярной профилактики (клинические наблюдения и обзор литературы) / А.А. Кулеш, Д.В. Огнерубов, С.А. Мехряков [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 72–78 (из перечня ВАК).

4. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта / С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 33–41 (из перечня ВАК).
5. Безопасность и эффективность эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: первые результаты российского многоцентрового исследования / Д.В. Отнерубов, А.С. Терещенко, А.Н. Самко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 26–32 (из перечня ВАК).
6. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа sinus venosus / А.А. Кулеш, С.А. Мехряков, Л.И. Сыромятникова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 5. – С. 123–129 (из перечня ВАК).
7. Криптогенный инсульт. Часть 2: Парадоксальная эмболия / А.А. Кулеш, Д.А. Демин, А.В. Белопасова [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – № 19. – С. 16–33 (из перечня ВАК).
8. Исследование проявлений предсердной кардиопатии у пациентов с системной эмболией без установленного источника / Л.И. Сыромятникова, А.А. Кулеш, С.А. Мехряков [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 10. – С. 197–202 (из перечня ВАК).
9. Кулеш, А.А. Индекс объема левого предсердия и кардиоэмболический инсульт / А.А. Кулеш, С.А. Мехряков, Л.И. Сыромятникова // Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. – Пермь, 2019. – С. 98–105.
10. Мехряков, С.А. Роль эхокардиографических маркеров предсердной кардиопатии в установлении этиологии ишемического инсульта: клинический пример / С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова // Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Ю.И. Кравцова. – Пермь, 2020. – С. 94–100.
11. Мехряков, С.А. Поражение островковой коры как потенциальный маркер патогенетического подтипа ишемического инсульта / С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова // Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры неврологии и медицинской генетики им. В.П. Первушина. – Пермь, 2021. – С. 136–142.
12. Мехряков, С.А. Mitral valve abscess caused by Klebsiella pneumoniae in a patient with diabetes melitus / S.A. Mekhryakov, A.A. Kulesh, L.I. Syromyatnikova // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 21. – Suppl. January 2020. – P. 319.
13. Криптогенный инсульт: руководство / А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова, В.Е. Дробаха [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 128 с.

Список условных сокращений

АМПП – аневризма межпредсердной перегородки
АСБ – атеросклеротическая бляшка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
КИ – криптогенный инсульт
КЭИ – кардиоэмболический инсульт
ЛП – левое предсердие
МРТ – магнитно-резонансная томография
неКЭИ – некардиоэмболический инсульт
НСКА – нестенозирующий каротидный атеросклероз
ООО – открытое овальное окно
ПК – предсердная кардиопатия
ПЛШ – право-левый шунт
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии
ФП – фибрилляция предсердий
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКИ – эмболический криптогенный инсульт
ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease – шкала оценки суммарного сердечно-сосудистого риска
ESCT – European Carotid Surgery Trial – метод оценки степени стеноза сонной артерии, который использовался в европейском исследовании по хирургическому лечению стенозов сонной артерии
ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source – эмболический инсульт с неопределенным источником эмболии
LAEF – left atrial ejection fraction – фракция опорожнения левого предсердия
LAFI – left atrial function index – функциональный индекс левого предсердия
LAVI – left atrial volume index – индекс объема левого предсердия
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида типа В
QTc – скорректированный QT
RoPE – Risk Of Paradoxical Embolism – шкала риска парадоксальной эмболии
SSS-TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment – патогенетическая классификация ишемического инсульта

Подписано в печать 00.00.2022. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 000/2022.

Отпечатано в типографии издательства
Пермского национального исследовательского политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113. Тел. (342) 219-80-33.