Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей»

УДК: 616.36-005.8 612.82 На правах рукописи

**РАХИМОВА ИДАЛИЯ РАФАИЛОВНА**

**Оптимизация профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени

доктора философии (PhD)

Научный консультант

докт. мед. н., ассоциирован. проф.

Абдрахманов А.С.

Научный консультант

докт. мед. н., проф.

Хайбуллин Т.Н.

Зарубежный научный консультант

докт. мед. н., проф.

Ковальчук В.В.

Республика Казахстан

Семей, 2022

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ………………………………………………** | 4 |
| **ОПРЕДЕЛЕНИЯ..............................................................................................** | 5 |
| **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ..........................................................** | 8 |
| **ВВЕДЕНИЕ................................................................................................... ....** | 10 |
| **1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРАХ РИСКА И МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ (обзор литературы)………………………………………...** | 15 |
| 1.1 Ишемический инсульт неопределенной этиологии. Факторы его развития……………………………………………………………………….. | 15 |
| 1.2 Фибрилляция предсердий как фактор развития ишемического инсульта у пациентов………………………………………………………… | 20 |
| 1.3 Современные алгоритмы диагностики нарушений ритма сердца……. | 24 |
| 1.4 Использование имплантируемых мониторов (ИКД, СРТД) для выявления фибрилляции предсердий……………………………………….. | 31 |
| **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……………………...** | 35 |
| 2.1 Общая характеристика материалов и методов исследования………….. | 35 |
| 2.2 Статистическая обработка полученных данных……………………….. | 45 |
| **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……………………………………..** | 47 |
| 3.1 Изучение эпидемиологических и экологических показателей, характеризующих ишемические инсульты в Восточном Казахстане…..… | 47 |
| 3.1.1 Изучение заболеваемости и смертности от БСК за период 5лет (с 2015 по 2019 гг.) в РК и ВКО, а также распространенности инсультов неопределенной этиологии, на примере г. Семей………………………….. | 47 |
| 3.1.2 Изучение внутригоспитальной летальности и факторов риска возникновения повторного инсульта и летального исхода у населения ВКО……………………………………………………………………………. | 52 |
| 3.1.3 Изучение инсультов у населения Восточно-Казахстанской области в зависимости от подверженности радиационному воздействию вследствие деятельности бывшего Семипалатинского испытательного ядерного полигона……………………………………………………………. | 69 |
| 3.2 Изучение предикторов наличия фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии……….. | 72 |
| 3.3 Изучение выявляемости фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии……………………... | 78 |
| 3.4 Изучение выявляемости фибрилляции предсердий и факторов риска инсульта у пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами………………………………………………………………….. | 82 |
| 3.5 Разработка и внедрение алгоритма поиска фибрилляции предсердий у пациентов с ИИ……………………………………………………………….. | 91 |
| **ЗАКЛЮЧЕНИЕ………………………………………………………………** | 96 |
| **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…………………………………...** | 100 |
| **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ……………………..** | 101 |
| **ПРИЛОЖЕНИЕ А** - Положительное решение формальной экспертизы..  **ПРИЛОЖЕНИЕ Б** - Свидетельство об авторском праве………………… | 116  117 |
|  |  |

**НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Хельсинская декларация всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта: утв. 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. (последние изменения внесены на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.05-2008 Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления

ГОСТ 7.32-2001(изменения от 2006 г.) Отчет о научно-исследовательской работе (Структура и правила оформления).

Клинический протокол диагностики и лечения «Фибрилляция и трепетание предсердий». Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «10» ноября 2017 года Протокол №32.

**ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

В настоящей диссертации применялись следующие термины с соответствующими определениями:

**Артериальная гипертензия** – диагноз, установленный при повышении САД ≥ 140 мм. рт. ст. и/или повышении диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст. во время офисного измерения АД и/или приеме антигипертензивной терапии.

**Доверительный интервал** – диапазон значений среднего или относительного параметра, рассчитанного для выборочной совокупности, внутри которого, как мы полагаем, с определенной вероятностью находится значение данного параметра, рассчитанного для генеральной совокупности.

**Исследование «случай – контроль»** – ретроспективное исследование, в котором проводят сравнение двух групп: исследуемой и контрольной. Вначале формируют исследуемую группу с каким-либо заболеванием, затем контрольную, сходную по основным признакам с исследуемой.

**Ишемический инсульт (ИИ)** – нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга, нарушением его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу, сопровождается размягчением участка мозговой ткани – инфарктом мозга.

**Квартили** – варианты ряда распределения, расположенные ниже и выше медианы и делящие каждую из двух половин, разделенных медианой, пополам. Как и медиана, квартили применяются в тех случаях, когда неизвестен тип распределения, вариант исследуемой совокупности или когда это распределение значительно отклоняется от нормального.

**Когорта** – группа участников исследования, объединенных каким-либо общим признаком на момент формирования группы и исследуемая на протяжении длительного периода времени.

**Контрольная группа** – группа наблюдения, близкая по основным параметрам опытной группе, кроме изучаемого фактора (например, метода лечения, лекарственного препарата или любого внешнего фактора воздействия). Результаты измерений в контрольной группе сравнивают с экспериментальной для оценки исследуемого явления.

**Логистическая регрессия** – статистическая модель, используемая для предсказания вероятности возникновения некоторого дихотомического события.

**Медиана (50-й процентиль)** – варианта, которая находится в середине вариационного ряда и делит его пополам. По обе стороны от нее (вверх и вниз) находится одинаковое количество единиц совокупности.

**Многофакторный анализ** – совокупность статистических методов, которые одновременно рассматривают влияние многих предикторов на какой-либо один признак.

**«Неклапанная» ФП** – термин применялся в случаях отсутствия ревматического митрального стеноза или протезированного клапана сердца.

**Нормальное распределение** – теоретическое симметричное распределение количественного показателя, при котором с наибольшей частотой встречаются его средние значения, а крайние значения имеют незначительную частоту. В нормальном распределении средняя арифметическая, медиана и мода имеют одно и то же значение, а также соблюдается правило "трех сигм".

**Объем выборки** – число единиц, образующих выборочную совокупность. От объема выборки зависит точность результатов: по мере увеличения выборки возрастает точность. Объем выборки связан со способом отбора единиц наблюдения для выборочного исследования.

**Относительный риск** – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора. Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости).

**Отношение шансов** - статистический показатель, характеризующий отношение шансов наступления исхода при наличии изучаемого воздействия к шансам наступления исхода при отсутствии воздействия.

**Предиктор** – прогностический параметр, средство прогнозирования.

**Регрессионный анализ (regression analysis)** – статистический метод, позволяющий определить зависимость какой-либо одной величины от совокупности других.

**Статистическая значимость** – мера оценки различий, связи или зависимости изучаемых показателей.

**Стандартизированный показатель заболеваемости** – статистические величины, отличающиеся от обычных относительных показателей тем, что подвержены коррекции с учетом неравномерного возрастного распределения населения на сравниваемых территориях. Для вычисления стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости сначала определяются повозрастные показатели (как правило, на 100000 населения), которые затем поочередно умножаются на стандарт возрастного состава, деленный на 100 (т. е. в процентах); сумма данных произведений и составит искомый показатель.

**Стандартизированный показатель смертности** – способ вычисления коэффициентов смертности с точки зрения среднего числа для группы или населения, а затем определение степени, в которой местные населения отличаются от стандарта

**Специфичность (SP)** – это способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов, который определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых

**Фактор риска -** один из факторов, способствующих возникновению заболевания.

**Фибрилляция предсердий (ФП)** – разновидность наджелудочковой аритмии, с хаотической электрической активностью предсердий. ЭКГ критерии: нерегулярные интервалы RR с отсутствием зубцов Р, при наличии электрической активности предсердий (волны f), длительность предсердного цикла обычно вариабельна и составляет <200 мсек (>300 уд/мин).

**Хроническая сердечная недостаточность** – это клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (одышка, отеки голени, слабость), который может сопровождаться повышенным венозным давлением, хрипами в легких, периферическими отеками, обусловленный структурной и/или функциональной патологией сердца, которая приводит к снижению сердечного выброса или повышению внутрисердечного давления в покое либо при нагрузке Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

**Чувствительность (SE)** – способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно пoлoжительных результатов среди всех проведенных

**Шкала риска** – аналитический инструмент, который позволяет оценить состояние здоровья конкретного человека по нескольким ключевым параметрам и на их основе определить риск развития заболевания для этого человека в течение определенного времени.

**Roc-кривая (Receiver Operating Characteristic)** – кривая зависимости чувствительности (доля истинно положительных) от вероятности (доля ложноположительных) результатов.

**TOAST** – (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) - патогенетическая классификация подтипов ишемического инсульта

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| АГ - | Артериальная гипертензия |
| АД - | Артериальное давление |
| АТИФ - | Активированный тромбином ингибитор фибринолиза |
| АЧТВ - | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| БСМП - | Больница скорой медицинской помощи |
| ВКО - | Восточно-Казахстанская область |
| ВОЗ - | Всемирная организация здравоохранения |
| ВОИ - | Всемирная организация инсульта |
| ГИ - | Геморрагический инсульт |
| ГНАМР - | Государственный научный автоматизированный медицинский регистр |
| ГМУ - | Государственный медицинский университет |
| ДАД - | Диастолическое артериальное давление |
| ДИ - | Доверительный интервал |
| ИБС - | Ишемическая болезнь сердца |
| ИИ - | Ишемический инсульт |
| ИКД - | Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор |
| ИМТ - | Индекс массы тела |
| КТ - | Компьютерная томография |
| КГП на ПХВ - | Коммунальное государственное предприятие на праве хозяйственного ведения |
| ЛПВП - | Липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП - | Липопротеиды низкой плотности |
| МЗ РК - | Министерство здравоохранения Республики Казахстан |
| MКOT - | Мобильная кардиологическая амбулаторная телеметрия |
| МНО - | Международное нормализованное отношение |
| МРТ - | Магнитно-резонансная томография |
| НАО МУС - | Некоммерческое Акционерное Общество «Медицинский Университет Семей» |
| ОР - | Относительный риск |
| ОШ - | Отношение шансов |
| ПВ - | Протромбиновое время |
| ПИ - | Протромбиновый индекс |
| РК - | Республика Казахстан |
| САД - | Систолическое артериальное давление |
| СД - | Сахарный диабет |
| СИЯП - | Семипалатинский испытательный ядерный полигон |
| ТИА - | Транзиторная ишемическая атака |
| ТГ - | Триглицериды |
| ФК ХСН - | Функциональный класс хронической сердечной недостаточности |
| ФП - | Фибрилляция предсердий |
| ФР - | Фактор (факторы) риска |
| ХБП - | Хроническая болезнь почек |
| ХОБЛ - | Хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХМ - | Холтеровское мониторирование |
| ХСН - | Хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС - | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ - | Электрокардиограмма |
| ЭКС - | Электрокардиостимулятор |
| ЭхоКГ - | Эхокардиография |
| CIED - | Cardiac implantable electronic devices |
| CHA2DS2-VASc - | Шкала оценки риска инсульта у пациентов с ФП |
| NPV - | Negative Predictive Value (прогностическая ценность отрицательного теста) |
| NYHA - | Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация |
| PPV - | Positive Predictive Value (прогностическая ценность положительного теста) |
| ROC - | Receiver operating characteristic |
| Se - | Sensitivity (чувствительность) |
| Sp - | Specificity (специфичность) |
| TOAST - | Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы исследования**

Инсульт является второй ведущей причиной смерти по всему миру. Также инсульт является виновником большинства случаев нетрудоспособности среди взрослого населения, что ведет к потере продуктивности и большим социально-

экономическим проблемам. Наиболее частым нарушением церебрального кровотока является ишемический инсульт (ИИ), который встречается в 4 раза чаще, чем геморрагический (World Stroke Organization (WSO) Global stroke fact sheet). Причина ИИ остается неопределенной в примерно 30 % случаев, что приводит к диагнозу инсульта неопределенной этиологии. Скрытые причины криптогенного инсульта весьма различны и включают в себя как кардиологические причины, так и нестенозирующие атеросклеротические бляшки, рак и другие редкие причины (Bulwa Z et al., 2017, Di Tullio M et al., 2002, Schmidt-Pogoda A et al. 2019).

Фибрилляция предсердий (ФП) традиционно считается фактором высокого риска кардиоэмболии и является возможной причиной ИИ неопределенной этиологии в 25-30 % случаев. ИИ у данной категории больных имеет более серьезные последствия и тяжелое течение. Последствия данного заболевания выражаются в инвалидизации, частых рецидивах и смертельном исходе. Наличие фибрилляции предсердий у пациента приводит к активации системы

тромбообразования в полостях сердца, спровоцированного гемодинамическими нарушениями. А именно, застоем крови в левом предсердии, дефектом эндотелия кровеносных сосудов и патологическими изменениями в составе крови (триада Вирхова) (Di Tullio M et al., 2002, Ntaios G et al., 2015, Morier et al., 2018, Watson T et al., 2009). Данные Фрамингемского когортного исследования, которое включало более 5 тысяч человек показывают, что наличие ФП в пять раз повышает риск инсульта, и является независимым фактором риска. Кроме того, ФП увеличивает риск инсульта при наличии такой коронарной патологии как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и артериальная гипертензия, что еще больше подчеркивает независимую и значимую роль ФП в возникновении инсульта (Wolf P et al., 1991).

Методы диагностики ФП варьируются от стандартной 12-канальной ЭКГ до непрерывной записи ЭКГ длительностью до 3-х лет на имплантируемый петлевой регистратор. Доля выявленной ФП прямо пропорционально связана с длительностью записи. Также к увеличению выявления ФП ведет предварительный отбор пациентов по определенным факторам риска (Grond M et al., 2013, Higgins P et al., 2013, Rizos T et al., 2012, Jorfida M et al., 2016).

Однако, несмотря на наличие большого спектра возможностей мониторинга сердечного ритма, на сегодня не существует унитарного подхода к поиску ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии. Обнаружение ФП у пациентов с ИИ ведет к смене тактики терапии, а именно к назначению антикоагулянтной терапии вместо антиагрегантной, с целью вторичной профилактики инсульта.

Концептуально иным разделом данной работы является поиск ФП у пациентов с ХСН без предшествующего инсульта. Пациенты с ХСН и имплантированными сердечными устройствами (кардиовертеры‐дефибрилляторы (КВД) и аппараты сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)) представляют уязвимую в плане тромбоэмболических осложнений категорию пациентов(Connolly et al., 2011; Mahajan et al., 2018; Rizos et al., 2010). В связи с этим обнаружение у них асимптомной ФП, усугубляющей прогноз, является важнейшей задачей (Mamchur et al., 2019). Обнаружение ФП у таких пациентов позволит произвести первичную профилактику инсульта путем оптимизации антитромбоцитарной терапии.

Учитывая то, что показатели заболеваемости БСК и цереброваскулярными болезнями, а также смертность от БСК и инсультов в ВКО превышают общереспубликанские значения, этот вопрос требует отдельного освещения. В данной ситуации целесообразен поиск оптимального пути диагностики ФП с целью первичной и вторичной профилактики инсульта. Актуальным является как вопрос определения предикторов наличия ФП, так и определение эффективной длительности и кратности мониторинга сердечного ритма.

**Цель исследования.** Разработать рациональную тактику диагностики фибрилляции предсердий, направленную на оптимизацию профилактики ИИ неопределенной этиологии.

**Задачи исследования**

1. Изучить эпидемиологические и экологические показатели, характеризующие ИИ в Восточном Казахстане.

2. Выявить предикторы наличия ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии.

3. Сравнить эффективность выявления ФП методом 24 – часового Холтеровского мониторинга (ХМ) с альтернативным методом (мониторинг ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона) у пациентов с ИИ неопределенной этиологии.

4. Изучить выявляемость и предикторы вновь возникшей ФП и риск развития ИИ у пациентов с ХСН по данным имплантированных сердечных устройств.

**Материалы и методы исследования**

Для решения первой задачи исследования нами была изучена заболеваемость и смертность от инсультов с 2015 по 2019гг. Выполнен анализ выписок из историй болезни пациентов с ИИ, госпитализированных в Инсультные Центры городов Семей и Усть-Каменогорск за период с 2014 по 2018 гг. Дизайн исследования: поперечное исследование. Объект исследования: пациенты с ИИ. Предмет исследования: статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения», выписки из медицинской карты стационарного больного, полигонное удостоверение.

В исследование для решения второй задачи был включен 981 пациент с любым типом ИИ, госпитализированный в Инсультный центр г. Семей в 2018 г. Рассматривалась связь с наличием ФП следующих факторов: пол, возраст, инсульт и тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет, степень артериальной гипертензии, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, данные биохимического анализа крови и коагулограммы. *Дизайн исследования*: случай-контроль. Объект исследования: пациенты с ИИ. Предмет исследования: выписки из историй болезни стационарного больного.

При работе над третьей задачей, в исследование были включены 267 пациентов с ИИ неопределенной этиологии, госпитализированных в Инсультный центр г. Семей в 2019г. 177-ти больным был установлен суточный монитор ЭКГ (группа контроля). В основной группе (n=90) ритм сердца был исследован с помощью гаджета на базе смартфона. Дизайн исследования: нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование. Объект исследования: пациенты с ИИ неопределенной этиологии. Предмет исследования: записи ЭКГ на Холтеровском мониторировании и на устройстве на базе смартфона, данные из истории болезни.

Для решения четвертой задачи были проанализированы истории болезни 111 пациентов с ХСН. ФП, зафиксированная КВД или СРТ устройством, была оценена аритмологом, и произведен отбор кейсов с верифицированной ФП. Группы пациентов с ФП и без нее были сравнены по ряду клинических и лабораторных факторов. У пациентов с вновь выявленной ФП был оценен риск инсульта. Пациенты с ФП были разделены на 3 группы в зависимости от нагрузки ФП за сутки. Оценены факторы, ассоциированные с высоким бременем ФП. Дизайн исследования: случай-контроль. Объект исследования: пациенты с ХСН и имплантированными сердечными устройствами с функцией удаленного мониторинга. Предмет исследования: выписки из историй болезни стационарного больного, записи ЭКГ с имплантированных устройств.

Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с использованием статистического пакета SPSS (версия 20.0) и онлайн программы Stattech. Перед началом диссертационного исследования было получено одобрение Этического Комитета НАО «МУС».

**Научная новизна диссертационного исследования**

1. Впервые в РК определена доля инсульта неопределенной этиологии в структуре ИИ, на примере г. Семей.

2. Разработан алгоритм поиска ФП с учетом предикторов у пациентов с ИИ неопределенной этиологии с применением модели прогнозирования ФП.

3. Впервые среди стран СНГ оценена доля впервые выявленной ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии при помощи устройства на базе смартфона.

4. Впервые определен уровень креатинина, являющийся предиктором ФП у пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами.

**Практическая значимость диссертационного исследования**

1. Разработан алгоритм диагностики ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии. Алгоритм позволяет отсортировать пациентов с наибольшей вероятностью ФП и производить у них более длительный мониторинг ритма.
2. Разработанная модель прогнозирования возникновения ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии реализована в виде удобного калькулятора на базе Excel.
3. Внедрен в практику мониторинг ритма при помощи гаджета на базе смартфона у пациентов инсультного центра БСМП г. Семей.
4. Анализ эндограмм с имплантированных сердечных устройств проводится с учетом лабораторного предиктора ФП.

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту**

1. Выявлен рост заболеваемости и смертности от инсульта в ВКО за период с 2015 по 2019гг. Выявлена высокая частота ИИ неопределенной этиологии по данным ретроспективного анализа за 2018г. в г. Семей.
2. Прогностическая модель, включающая клинические и лабораторные предикторы, позволяет провести отбор пациентов, имеющих высокую вероятность наличия ФП среди пациентов с ИИ неопределенной этиологии.
3. Мониторинг сердечного ритма у пациентов с ИИ неопределенной этиологии при помощи устройства на базе смартфона показал превосходство по сравнению с 24-часовым ХМ.
4. ФП встречается у 1/5 пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами. Пороговое значение уровня креатинина в точке cut-off составило 103,4 мкмоль/л. При значении уровня креатинина выше или равном ему, прогнозировалось выявление ФП. Чувствительность и специфичность метода составили 54,5% и 76,7% соответственно.

**Сведения о публикациях по теме исследования**

По теме исследования опубликовано 13 работ, в числе которых 5 статей в международных рецензируемых журналах, входящих в базы Scopus и Web of Science. Из них Article – 4 (Первый автор – Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2021 Sep. 20;9(C):170-3. (Scopus – 49%, WoS – Q3), Kardiologiya, 2022;62(1):40–45. (Scopus – 27%, WoS – Q4), Journal of Arrhythmology, 2021;28(3): 28-36. (Scopus – 4 %); второй автор – Radiation and Environmental Biophysics, 2022 Mar;61(1):17-28. (Scopus– 60%, WoS – Q2); Review – 1(Первый автор – Current Cardiology Reviews 2022;18(4) (Scopus – 81%, WoS – Q2); 1 статья в журнале, рекомендованном Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК (Первый автор - Журнал Наука и Здравоохранение, 2021 5(Т.23); 1 статья в журнале ближнего зарубежья (Соавтор - Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 31. С. 10–22); 6 тезисов в международных конференциях - Heart Rhythm, Vol. 18, No. 8, August Supplement 2021(Scopus 93%, WoS – Q1); ESC Heart & Stroke 2021, Abstract book; сборники тезисов Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», 2019, 2021.

Получено положительное заключение формальной экспертизы по заявке на изобретение «Способ прогнозирования риска возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом». Номер заявки: № 2021/0134.1 от 24.02.2021.

Получены 3 авторских свидетельства (Способ прогнозирования риска фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом, свидетельство №25481 от 26 апреля 2022г.; Способ мониторирования сердечного ритма у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии, свидетельство №25482 от 26 апреля 2022г., Алгоритм поиска фибрилляции предсердий у пациентов с острым нарушение мозгового кровообращения, свидетельство №25488 от 26 апреля 2022г).

**Объем и структура диссертации**

Данное диссертационное исследование изложено на 119 страницах компьютерного набора и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, разделов собственных исследований, заключения и практических рекомендаций, приложений и списка использованных литературных источников, который включает в себя 206 публикаций (из них, 42 источников на русском языке, а 164 – на иностранных языках) и 3 приложений. Диссертационное исследование содержит 36 таблиц и 20 рисунков.

1. **СОВРЕМЕННЫЕ ПОНЯТИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФАКТОРАХ РИСКА И МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ(обзор литературы)**
   1. **Ишемический инсульт неопределенной этиологии. Факторы его развития**

По мнению ряда ученых, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одними из наиболее распространенных заболеваний головного мозга среди лиц пожилого и зрелого возрастов. Наиболее часто развивающимся нарушением церебрального кровотока является локальная ишемия мозга, которая встречается в 4 раза чаще, чем кровоизлияние в мозг. Согласно определению, ишемия представляет собой частичное ухудшение или полное прекращение всех функций кровоснабжения, а именно доставки кислорода до тканей органов, транспортировки субстратов окисления и удаление продуктов метаболизма [1–10].

Причина ишемического инсульта (ИИ) остается неопределенной в 30% случаев, что приводит к диагнозу криптогенного инсульта.

Согласно Томмазо Санна (2018) и соавторов распространенность ИИ неизвестной этиологии в популяции составляет от 16% до 32% [1,р. 426].

Ряд авторов отмечают, что развитие криптогенного инсульта, является одним из наиболее серьезных осложнений ишемической болезни мозга. Среди причин возникновения и развития данного осложнения наибольшее значение имеют атеросклероз и гипертоническая болезнь как серьезные сосудистые заболевания [1,р. 426; 11–13].

Однако, согласно данным исследования Ибрагимовой Г.З. (2019) и соавторов в этиологии сосудистых заболеваний головного мозга играет огромную роль сердечная патология. В этой работе было доказано, что кардиоцеребральная эмболия является причиной развития 40% ИИ [14].

Согласно авторам множества исследований, в качестве возможных причин ИИ лежат пароксизмальная фибрилляция предсердий, источники тромбоэмболии в артериях, аномалии межпредсердной перегородки, структурные изменения сердца и другие, менее распространенные этиологии [15–19].

Инфаркт мозга кардиоэмболического происхождения нередко проявляется выраженными нарушениями со стороны нервной системы. Согласно ряду авторов, риск развития рецидива данного заболевания довольно высок, поэтому остается актуальным и по сей день, своевременное определение причины инсульта, особенно кардиоэмболического и определение оптимального пути профилактики у данного пациента [14,с. 20-24; 20–23].

Исследователи выделяют следующие факторы в высокий риск развития кардиоэмболии и как следствие ИИ [14,с. 20-24]:

* + неревматическая ФП;
  + механические протезы клапанов сердца;
  + изменения, вследствие перенесенного инфаркта миокарда (гипо- и/или акиз сегментов, аневризма);
  + синдром слабости синусового узла;
  + свежеперенесенный инфаркт миокарда (до 4 недель);
  + дилатация камер сердца;
  + гипертрофия стенок сердца;
  + миксома левого предсердия;
  + инфекционный или асептический эндокардит.

Шевелев В.И. (2013) с соавторами также выделили факторы среднего риска ИИ, к которым отнесли:

* + пороки сердца с развитием кальциноза клапанов;
  + недостаточность митрального клапана (МК) в виде пролапса с миксоматозной дегенерацией створок;
  + недостаточность и стеноз МК;
  + аневризма межпредсердной перегородки;
  + открытое овальное окно;
  + трепетание предсердий;
  + недавний инфаркт миокарда от 4 недель до 6 месяцев; [14,с. 21-24; 24–26].

В исследованиях Saver J.L., (2016) не было выявлено четкой этиологии криптогенного инсульта. Авторы отмечают гетерогенный механизм возникновения данного вида инсульта, то есть он может быть вызван несколькими механизмами, а не одним основным механизмом представления (например, атеросклероз крупных артерий). В ходе исследования было выявлено несколько потенциальных механизмов развития криптогенного инсульта [27].

Согласно авторам, на первом месте в причинах криптогенного инсульта стоит пароксизмальная ФП. На втором месте идет сердечная эмболия, третье место занимают аномалии межпредсердной перегородки, тромбофилии (включая гиперкоагуляционные состояния, такие как связанные с антифосфолипидными антителами или ассоциированной с гиперкоагуляцией) находятся на четвертом месте, пятое место согласно данным исследователя занимает небактериальный эндокардит и доклиническое или субклиническое цереброваскулярное заболевание [28–32].

Еркебаева С.К. с соавторами (2013) отмечает, что по данным регистра больных, перенесших инсульт в Казахстане, артериальная гипертензия, как один из факторов риска возникновения ИИ занимает лидирующую позицию. Данная патология встречается у 99,7% пациентов с ИИ. Вторым по значимости фактором приводящим к развитию ИИ является патология со стороны сердечно-сосудистой системы, которая, согласно множеству авторов, встречается у 30% пациентов, на третьем месте находятся заболевания эндокринной системы в виде сахарного диабета 2-го типа, данная патология встречается у 5% исследованных пациентов [33–44].

Также авторы выделяют природно-климатические, социально-бытовые и этнические факторы в развитие ОНМК. Среди факторов, которые относятся к природным, авторы выделяют резкие изменения погодных условий. Отрицательно влияют на пациентов сухая жаркая погода, которая сопровождается резкими высокими перепадами температуры воздуха днем и ночью. Для данного климата, как правило, характерна холодная зима и жаркое лето. В течение года характерны значительные изменения в температуре воздуха за короткий промежуток времени, атмосферного давления и направление ветров. Исследователи провели статистический анализ корреляционной зависимости количества пациентов с ОНМК от показателей среднемесячной температуры воздуха, относительной влажностью. Полученные данные свидетельствуют о средней степени силы корреляционной связи [33,с. 3-8].

Также Еркебаева С.К. отмечает, что в Казахстане было проведено исследование для оценки влияния социально-экономических и этнических особенностей жизни людей на риск развития ИИ. Исследуемую выборку составили 2000 респондентов, которые разделились на лиц мужского пола 45,5%, и женского 54,5%. Все пациенты отрицали наличие в анамнезе инсульта. Однако у всех пациентов были выявлены факторы, которые относятся к риску развития инсульта. Этими факторами явились следующие: ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни сердечно-сосудистой системы. 67% исследуемых пациентов составили люди в возрасте от 16 до 42 лет, что подчеркивает наличие высокого риска инсульта у лиц молодого возраста. Национальный состав исследуемых пациентов распределился следующим образом. Наибольший удельный вес занимали казахи 75,5%, пятую часть составили узбеки – 19,0%, русские пациенты занимали третью позицию и составляли 12,5%. Согласно результатам данного исследования, были обнаружены социальные и медицинские причины, влияющие отрицательно на развитие инсультов (перечислены по мере убывания значимости): артериальная гипертензия, отсутствие культуры здорового образа жизни, а также стресс, депрессия, наличие повышенного уровня глюкозы в крови, вредных привычек, «плохая» наследственность. Авторы также отнесли к факторам риска развития ИИ низкую информированность населения о здоровом образе жизни, недостаточно активную профилактическую работу терапевтов, кардиологов и врачей общей практики [45–47].

Введение действенных способов лечения и профилактики инфаркта мозга в Америке, Австралии, Европе и Японии позволило за срок в 15 лет уменьшить показатель смертности от инсульта более чем вполовину. Особенно успешной и экономически выгодной представляется профилактика инсульта у лиц ранее его не переносивших, содержащая в себе стратегии борьбы с ключевыми причинами риска. К примеру, корректировка только лишь артериальной гипертензии уже дает возможность уменьшить заболеваемость ИИ на 40%. Персонализированная вторичная профилактика снижает риск вторичных инсультов на треть. [48–52].

Согласно исследованиям большого количества патологоанатомических материалов Soloway H.B и Aronson S.M. в 1964 году, пришли к выводу, что восходящая дуга аорты в большинстве случаев выступает местом атеросклеротических изменений, и оторванные бляшки в дальнейшем могут быть причиной тромбоэмболии в сосуды головного мозга. К схожему мнению пришли и другие исследователи Amarenco Р. и соавторы, [53] которые пришли к такому же выводу, проведя большую серию аутопсий [54].

Шевелев В.И. и соавторы (2013) в ходе выполненных исследований определили классификацию атеросклеротических бляшек, которая учитывает толщину и морфологию атеросклеротических образований по результатам сонографического обследования. Исследователи выделяют 5 степеней изменений сосудистой стенки, в зависимости от толщины. Последняя 5 степень подразумевает значительные изменения в сосудистой стенке, которая характеризуется наличием нестабильных компонентов на поверхности бляшек [24,с. 46].

Ряд авторов подразделяют атеросклеротические бляшки на простые, которые обычно бывают гомогенные с ровным контуром и толщиной не более 4 мм, и сложные, которые в толщину более 4 мм, с неровным контуром, гетерогенные. Данный вид бляшек в большинстве случаев являются вероятным источником системной эмболизации [55–57].

Согласно исследованию проведенному Ohya Y. и соавторы, [58] поражение дуги аорты в виде атеросклеротических бляшек толщиной более 4 мм встречалось у 25% пациентов с перенесенным ИИ в анамнезе. Примерно такие же данные получили и Di Tullio R.M. и соавт. (2000) [59], которые, в ходе проведенного исследования, отмечали тесную корреляционную связь толщины бляшки и морфологических особенностей атеросклеротических бляшек с частотой инсультов.

К факторам высокого риска эмболических осложнений головного мозга Канорский С.Г. с соавторами (2013) [24,с. 46] отнесли в первую очередь: возраст пациента 75 и более лет; АГ, купируемую медикаментами; наличие в анамнезе ранее перенесенного инфаркта мозга или транзиторной ишемической атаки(ТИА); анамнез периферической эмболии сосудов; патологии со стороны сердечно-сосудистой системы в виде сердечной недостаточности второго или выше класса по шкале NYHA; эндокринологические нарушения в виде сахарного диабета (СД) в сочетании с возрастом 65 - 74 лет или установленной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Ибрагимова Г.З. с соавторами [14,с. 20] (2019) относят к наиболее распространенным факторам риска развития кардиоэмболического ИИ наличие ФП, постинфарктный кардиосклероз и кальцифицированные клапаны сердца, АГ и сахарный диабет. В упоминаемом научном труде авторы продемонстрировали, что 80% пациентов с перманентной ФП, имеют анамнезе ИИ. [14,с. 20].

Также авторы в своей работе отмечают, что постинфарктные изменения левого желудочка, связанные со снижением сократимости миокарда способны вызвать циркуляционные нарушения внутри желудочков, которые могут привести к образованию микротромбов между трабекулами, которые в последующем могут быть причиной эмболизации сосудов головного мозга [60–62].

Менее половины инфарктов мозга(40%) по своему патофизиологическому происхождению являются кардиоэмболическими. При данном типе инфаркта мозга причиной эмбола в сосуды мозга являются тромбы, образующиеся в камерах сердца. Так, у подавляющего большинства(90%) больных с наличием фибрилляции предсердий кровяной сгусток образуется в ушке левого предсердия (ЛП). Формированию тромба в камерах сердца содействуют анатомические особенности полостей сердца, а точнее узкая и конусовидная форма ушка ЛП с бугристой внутренней стенкой. Мышечные трабекулы и гребенчатые мышцы, выстилающие поверхность ушка ЛП обусловливают незначительное замедление кровотока в полостях и, тем самым, приводят к тромбообразованию. Уменьшение скорости тока крови в камерах сердца, а именно в предсердиях возникает у больных с наличием ФП из-за расширения предсердий и уменьшения их сократимости. При данной аритмии также происходит запуск системы свертывания крови, и увеличивается агрегация тромбоцитов, вместе с тем, прослеживается нарушение работы эндотелия [63–67].

Согласно информации проделанного коллективом авторов N. Wu и соавторов (2015 г. ) метаанализа, присутствие у пациента ФП достоверно увеличивает уровень циркулирующих маркеров, что являются ответственными за тромбообразование. К данным маркерам причисляют тромбоцитарный фактор 4, b-тромбоглобулин, Р-селектин, D-димер, фибриноген и фактор Виллебранда [68–70].

Научные изыскания по систематизации и нахождению рангов причин риска, что приводят к возникновению и развитию ИИ, выявили, что самыми весомыми среди факторов риска представляются возраст больных, присутствие у пациента АГ, анамнез перенесенного инфаркта мозга или ТИА, наличие СД и систолической дисфункции левого желудочка [71,72].

Группировка факторов риска инфаркта у пациентов явились фундаментом для разработки разнообразных медицинских шкал оценки вероятности формирования инсульта. CHADS2 [67,р. 2864] в течении долгого периода времени являлась особенно простой и часто используемой шкалой. В данной шкале при присутствии какого-нибудь из перечисленных факторов: сердечная недостаточность, АГ, возраст 75 лет и более, СД, ТИА, больному присваивается 1 балл, а наличие в анамнезе перенесенного инфаркта мозга надбавляет 2 балла. В 2010 г. шкала CHADS2 была существенно модифицирована, и приобрела наименование CHA2DS2-VASc. В обновленной шкале факторы риска были подразделены на 2 категории: в первую категорию вошли «большие» причины (инсульт, ТИА, возраст более 75 лет). За наличие перечисленных рисков выставляется 2 балла. Вторую категорию составляют «небольшие клинически значимые» факторы. За наличие коих выставляется 1 балл. К этим причинам причисляются сердечная недостаточность, АГ, нарушения работы эндокринной системы в виде СД, женский пол, возраст 65 - 74 лет и наличие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (наличие перенесенного ранее инфаркта миокарда) [73].

Несмотря на то, что в шкале CHA2DS2-VASc довольно таки широко представлена количественная оценка разнообразия факторов риска возникновения ИИ, в этой шкале из-за малой изученности не нашли отражение генетические факторы риска [22,с. 7-14].

Халикова Н.А. с соавторами (2014) уделяют большое внимание АГ и инфаркту миокарда как факторам развития ИИ у пациентов [45,с. 22-26].

Парфенов В.А. (2014) отмечает, что, как правило, у 10% пациентов с ИИ и ТИА была кардиоэмболия. Генез данной эмболии исходит из постоянной или пароксизмальной формы ФП. Согласно авторам исследования, профилактика рецидивов ИИ в идеале должна начинаться во время ИИ или ТИА, и продолжаться на протяжении всей жизни. В настоящее время в литературе встречается много исследований посвященных профилактике ИИ при ФП. По данной теме исследования имеются разработки рекомендаций по профилактике ИИ и системной эмболии при ФП отечественных исследователей [22,с. 7-14].

Неревматическая ФП во многих случаях является причиной образования кардиального эмбола в сосуды головного мозга. Данное заболевание, как правило, возникает на фоне перенесенной ишемии миокарда при атеросклеротическом поражении коронарных артерий и АГ. Риск инсульта прямо пропорционально увеличивается с увеличением возраста пациента, а также прямо коррелирует с наличием в анамнезе эмболии кардиального генеза, АГ, наличием патологии эндокринной системы в виде СД, присутствием тромбов в ЛП и нарушением систолической функции левого желудочка и функции левого предсердия по данным эхокардиографии. При запущенной стадии ревматического поражения сердца может произойти эмболизация сосудов головного мозга из-за отрыва дополнительных вегетирующих образований на клапанах сердца [74].

**1.2 Фибрилляция предсердий как фактор развития ишемического инсульта**

Инфаркт мозга представляет собой основную причину смерти и стойких ограничений жизнедеятельности в развитых странах мира. В патогенезе ишемического инсульта по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) определены нижеприведенные виды ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, ИИ, обусловленный редкими факторами (например, васкулопатиями) и ИИ неизвестного генезиса [11,с. 4-10].

Согласно данным многих исследований главной причиной формирования ишемического кардиоэмболического инсульта признается присутствие ФП. Также до четверти всех инсультов на фоне ФП имеют атеротромботический генезис развития, что, эксперты объясняют системностью таких заболеваний как атеросклероз, АГ и, вместе с этим, сосудистой предрасположенностью. Вдобавок, высокая активность свертывающей системы крови у больных с ФП также является причиной атеротромботического инсульта [75–77].

ФП является общераспространенным нарушением ритма сердца. На фоне роста части народонаселения престарелого возраста предполагается умножение количества больных ФП в ближайшие 50 лет вдвое. Согласно информации Тулепбергеновой А. с соавторами (2018) ФП повышает риск формирования ИИ в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инфаркта мозга. [63,с. 360].

Согласно данным представленным Еркебаевой С.К. и соавторами ФП проявляется примерно у 1,0-2,0% взрослого населения [33,с. 3-8]. Сулимов В.А., а также Тарзиманова А.И. и соавторы отмечают, что данная патология серьезно ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает показатели смертности по причине ИИ почти в два раза [31,с. 91].

По мнению авторов в качестве одной из причин кардиоэмболического инсульта является ФП [31,с. 91]. Тромбоэмболические осложнения, развившиеся на фоне ФП являются сегодня одной из важнейших проблемой современной кардиологии [64,с. 42-45].

Согласно данным Шевелева В.И. и соавторов (2013) [24,с. 46-53] кардиоэмболические инсульты у больных пожилого и старческого возраста с ФП встречаются в 25% случаев ишемического нарушения мозгового кровообращения [24,с. 46-53].

Согласно авторам множества исследований нет различий в развитии эмбологенного риска при пароксизмальной и постоянной фибрилляции предсердий. Обстоятельства, приводящие собственно, к эмболии, различны [14,с. 20-24].

В исследованиях Гилярова М.Ю. и Константиновой Е.В. (2015) [18,с. 16-20] было доказано, что риск возникновения инсульта никак не зависит от формы ФП больного (пароксизмальная, постоянная или персистирующая). Авторы отмечают, что кардиоэмболический риск увеличивается в 17,6 раза, если у пациента имеются ФП и стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. На протяжении жизни 35% пациентов с ФП, по которой они не принимали лекарственные препараты, переносят инсульт [18,с. 16-20].

После окончания эпизодов пароксизмальной ФП и восстановления нормального ритма из синусового узла, с большой долей вероятности могут возникнуть условия, которые приводят к эмболическому инсульту. Нормализация ритма предсердий и сокращение ушка ЛП создают условия для отрыва и мобилизации тромба находящегося в нем и поступлению его в кровеносное русло, тем самым вызывая в последующем кардиоэмболический ИИ. Малая подвижность ушка левого предсердия наблюдается при постоянной форме ФП, тем самым не создается дополнительных механических воздействий на тромб ушка левого предсердия. Следовательно, риск эмболических осложнений становится значительно ниже. Учитывая большую распространенность этого типа аритмии в популяции, суммарное значение ее в патогенезе ИИ остается крайне большим [78–83].

Рассмотрение результатов проведенных исследований выявило, что при ФП нарушается не только ритм сердца, но и физиологические особенности сосудистого русла, что проявляется снижением циркуляции крови. Обозначенные проявления сопряжены с расстройством регуляторного механизма воздействия автономной нервной системы на сердечную деятельность. Появляющийся дисбаланс работы сердца не соответствует потребностям организма в данное время. Проявлением указанной патологии может быть сокращение ударного объема левого желудочка путем понижения сократимости миокарда или минутного объема сердца. Также могут случаться периоды асистолии больше 3 секунд [84–87].

У пациентов с ФП на фоне ишемического поражения головного мозга происходит дисфункция церебральных ауторегуляторных механизмов, что приводит в конечном итоге к уменьшению мозгового кровообращения. Быстрота развития тромбоэмболического инсульта не позволяет коллатеральному сосудистому руслу справиться с потребностями головного мозга в кислороде. Многие авторы связывают нарушение внутрисердечной гемодинамики с развитием постоянной формы ФП. Снижение внутрисердечной гемодинамики приводит к дальнейшему снижению ударного объема левого желудочка и, в итоге, к уменьшению церебрального кровотока [88–93].

Некоторые авторы утверждают, что сопутствующая патология со стороны коронарной сосудистой системы, а также хроническая недостаточность сердечной деятельности дополнительно снижают при ФП региональный мозговой кровоток. Однако Ибрагимова Г.З. с соавторами полагают, что причина снижения мозгового кровотока обусловлена исключительно нарушением ритма сердечной деятельности [14,с. 20-24].

Согласно высказываниям ряда авторов, ФП во многих случаях не приводит к угрозе жизни пациентов. Авторы отмечают, что если выбранная тактика лечения пациента не правильная, то она может быть причиной неблагоприятных медицинских и социальных последствий. Большой проблемой у пациентов с ФП является риск ИИ, который согласно данным Фрамингемского исследования, выше в 5-7 раз, чем у лиц с нормальным синусовым ритмом [94,95].

По мнению Шевелева В.И. и соавторов, ФП увеличивает риск развития инсульта не менее чем в 5 раз. ИИ у данной категории больных имеет более серьезные последствия и тяжелое течение. Последствия данного заболевания выражаются в инвалидизации, частых рецидивах и смертельном исходе. Частота выявления пациентов с ФП прямо пропорционально увеличивается с возрастом, поэтому в связи с увеличением средней продолжительности жизни и демографическим постарением населения острота проблемы кардиоэмболического инсульта не уменьшается [96].

Кардиоэмболические инсульты у лиц пожилого и старческого возраста с ФП составляют четверть всех ишемических нарушений в сосудах головного мозга и являются одной из главных причин инвалидизации пациентов и развития старческого слабоумия и смерти Шевелев В.И. с соавторами отмечает, что в качестве профилактики ишемических нарушений у больных с ФП применение варфарина статистически значимо снижает относительный риск развития ИИ и смерти на 67% и 25% соответственно, в то время как антитромботическая терапия аспирином снижает риск развития ИИ лишь на 22 % [97–98].

Согласно исследованию Тулепбергеновой А.А. были выделены основные симптомы ФП, которые ассоциированы с повышением риска развития ИИ. Специально для этого автором была разработана шкала для оценки значимости симптомов. По данной шкале от 25 до 40% пациентов имеют асимптомное или малосимптомное течение ФП, в то время как до 30% отмечают очень выраженную симптоматику, лишающую трудоспособности пациентов [63,с. 360].Щукин Ю.В. с соавторами (2011) отмечает, что ИИ у больных с ФП, связан главным образом с тромбоэмболией сосудов в головном мозге. Источником тромба согласно исследователям, является ушко ЛП. Одним из ключевых факторов, предшествующих развитию тромбоза ушка ЛПу больных с ФП, является усиленная свертываемость крови [30,с. 91-94].

Многочисленные шкалы оценки риска развития ИИ у больных с ФП, не учитывают гемостатические показатели крови в ввиду низкой чувствительности и специфичности лабораторных тестов. В настоящее время данная проблема активно изучается. Авторы изучают новый тест, который являющийся связующим звеном между гемостазом и фибринолизом – активированный тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ). Данный фермент активируется с помощью тромбина и удаляет путем отщепления С-концевых остатков лизин от фибрина, что приводит в дальнейшем к замедлению лизиса сгустка [31,с. 1-100].

Щукин Ю.В. с соавторами (2011) отмечают, что несмотря на то, что хорошо исследована роль АТИФ в возникновении и развитии ИБС, инфаркта сердечной мышцы, лакунарных инсультов, тромбоза венозных сосудов, а также роль АТИФ в прогнозировании риска смерти от кардиоваскулярной патологии, остается практически не изученным значение данного теста в оценке риска развития ИИ у больных с постоянной формой ФП [99].

В своем исследовании авторами была получена достоверная ассоциация между уровнем АТИФ и перенесенным ИИ. После перенесенного ИИ повышается уровень АТИФ, что приводит, в конечном счете, к угнетению фибринолиза. Все это сопровождается замедлением лизиса образовавшихся тромбов в ушке ЛП и, соответственно, повышению вероятности развития осложнений в виде тромбоэмболий. Известно что АТИФ активируется с помощью тромбина, повышение которого происходит у больных с ФП [60,с. 123].

Нарушение кровообращения и осложнения в виде тромбов, при ФП, приводят к значительному увеличению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП (как пароксизмальная, так и постоянная ее форма) остается наиболее частой причиной развития кардиогенной мозговой эмболии. С данной патологией ритма сердца ассоциируется от 10 до 24% случаев ИИ [23,с. 19-25].

По мнению Каусовой Г.К. с соавторами риск возникновения ИИ у пациентов с ФП составляет порядка 15% в год, причем данный риск повышается даже при асимптомной форме ФП. Процент возникновения инсультов, связанных с аритмией, составляет 7-37% в общей структуре причин инсультов. Данная патология заметно повышается с возрастом. Было выявлено, что у четверти пациентов с ФП выявляются по снимкам МРТ признаки перенесенного в прошлом острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом было доказано наличие «обратной» связи между вышеприведенными заболеваниями. Частота встречаемости ФП у больных, перенесших криптогенный инсульт составляет от 8 до 12%. В связи с этим, всем больным с острым нарушением мозгового кровообращения рекомендуется суточное мониторирование электрокардиограммы(ЭКГ) [100–102].

Бокарев И.Н. (2013) в своем исследовании отмечает, что главной проблемой при ФП является не само нарушение кровообращения, не смотря на то что при данной патологии кровенаполнение желудочков сердца уменьшается в среднем на 10%, а то, что при ФП значительно увеличивается вероятность развития осложнений в виде тромбов. ИИ у пациентов с ФП развивается в 5 раз чаще, чем у людей, у которых данная патология отсутствует. Согласно авторам, ФП обусловлено возникновение каждого пятого ИИ. При фибрилляции предсердий ИИ возникает намного чаще, чаще рецидивирует и чаще заканчивается смертью, чем ИИ другой этиологии. Данная форма инсульта приводит к более тяжелой форме инвалидности пациентов. У пациентов с данной формой инсульта в два раза выше риск смерти, чем при других ИИ, а затраты на лечение больных такого профиля в 1,5 раза выше расходов на лечение пациентов с иными формами инсульта [16,с. 61-66].

* 1. **Современные алгоритмы диагностики нарушений ритма сердца**

Методы мониторинга ЭКГ для выявления латентной формы ФП у больных с криптогенным ИИ и ТИА различаются по продолжительности от суточного наблюдения до весьма продолжительной записи около трех лет.

Доля выявленной ФП в исследованиях с 24-часовым мониторингом относительно невелика и колеблется от 0 до 5% [103–105]. При использовании Холтеровского мониторирования(ХМ) различной продолжительности выявляется от 4,3% до 14% случаев ФП [106-107]. В исследовании FIND-AF для выявления скрытой пароксизмальной фибрилляции или трепетания предсердий, был осуществлен мониторитнг ЧСС у пациентов в течение 10 дней с использованием ХМ непосредственно сразу после инсульта, затем через 3 и 6 мес. Такой подход помог выявить больше случаев ФП, чем рутинный метод, при котором регистрируют ЭКГ всего за 24 часа. В группе исследования у 14% пациентов были выявлены нарушения ритма в виде фибрилляции и трепетания предсердий, по сравнению с 5% в контрольной группе. Так, наибольшая доля выявленных случаев фиксируется при более длительном (до 10 дней) мониторинге, который повторяется каждые 3 месяца [104,р. 282].

Существует тип устройства, которое регистрирует аномалии ритма автоматически, когда запись происходит только при возникновении сердечного «события». Семи и тридцатидневный регистратор событий показал довольно высокую долю выявления ФП у пациентов после ИИ и ТИА и составил 18,0% в исследовании Dussault C. и соавторов и 16,1% в исследовании Gladstone D.J. и соавторов [108].

Еще одним устройством для длительной записи ЭКГ является наружный петлевой регистратор. Он также записывает «событие», которое будет дополнительно интерпретировано врачом. Доля случаев выявленной ФП здесь была от 4,7% до 15,5% [109–111]. Plas G.J. с соавторами отметили, что доля обнаруженных случаев было значительно выше и составила 17%, когда у больных с криптогенным инсультом имелись корковые и подкорковые поражения головного мозга [109,р. 682].

Еще один многообещающий, неинвазивный и простой в использовании метод мониторинга сердечного ритма это одноканальная запись ЭКГ на смартфон. Прибор записывает ЭКГ длительностью до 30 секунд после помещения пальцев на металлическую пластину устройства. Запись отображается на экране смартфона и затем может быть сохранена и переданы в формате PDF. Исследования, направленные на выявление ФП у пациентов после цереброваскулярных событий показали лучший результат по сравнению с рутинным методом. Koh K.T. и соавторы смогли констатировать ФП в 9,5% пациентов, а Yan B. и соавторы у 8,5% [112,113].

В исследованиях, изучающих возможности выявления пароксизмов ФП с помощью непрерывного мониторинга ЭКГ, отображаемого на прикроватном мониторе, удалось обнаружить от 7,3% до 13,5% случаев ФП [114,115].

Было проведено несколько исследований, в которых ученые пытались выявить ФП у пациентов после выписки из стационара с помощью устройства MКOT (мобильной кардиологической амбулаторной телеметрии) в течение 21 дня. Эти исследования показали довольно противоречивые результаты, поскольку Kamel H. и соавторам не удалось идентифицировать ни одного случая ФП [116], в то время как Miller D.J. и соавторы в существенно более крупном исследовании показали, что частота ФП равна 17,3% [117]. Все перечисленные выше устройства были внешними и поэтому, могли доставить пациенту определенные неудобства.

В настоящее время для использования доступно миниатюрное устройство, имплантируемое под кожу грудной клетки при помощи малоинвазивного вмешательства и позволяющее записывать ЭКГ до 3 лет [118]. В ряде исследований показана довольно высокая доля выявления ФП у пациентов с криптогенным инсультом. Процент выявленных случаев колебался от 12,4% до 46%. В исследовании CRYSTAL-AF пациентам из основной группы был имплантирован кардиомонитор, а контрольная группа была обследована с использованием стандартных методов выявления аритмий. В группе вмешательства было выявлено 8,9% пациентов с фибрилляцией предсердий, в то время как при рутинной методике эта доля была равна всего 1,4% [119]. Высокая доля обнаружения ФП регистрировалось, если пациенты были предварительно отобраны в соответствии с определенным критериям [120,121]. Например, Poli S. и соавторы отобрали пациентов с факторами риска ФП [122], а исследование Iwata T и соавторов включало только тех пациентов, у которых ИИ был диагностирован с помощью МРТ (магнитно-резонансной томографии) [123]. Наивысший результат по выявлению «немой» ФП составил 46% и это было показано в исследовании Jorfida M. и соавторов. Следует отметить, что это были пациенты с факторами риска ФП [124].

В проведенном систематическом обзоре Taggar J.S. с соавторами сравнили устройства которые используются для скрининга на ФП. Все устройства были разделены на 4 группы: пальпаторное исследование пульса, измерение артериального давления с помощью прибора (АД) с закодированным алгоритмом для обнаружения ФП, компактные ЭКГ регистраторы, работающие в одноканальном режиме, мобильные гаджеты имеющие возможность для записи одноканальную ЭКГ.

Самым простым методом для обнаружения ФП является пальпаторное исследование пульса. Исследование проводится в два этапа. Обнаружив у пациента неритмичный пульс, записывают ЭКГ для верификации ФП. Авторы пришли к выводу, что пальпаторное исследование пульса обладает чувствительностью от 87% до 97%, но низкой специфичностью от 70% до 81%, что способствует к большому количеству ложных результатов [125].

Согласно данным проведенного исследования в 2013 году Британского национального института здоровья NICE, скрининг на выявление ФП с помощью аппарата для измерения давления с функцией измерения пульса и с алгоритмом обнаружения ФП является экономическим выгодным. (Watch BP Home-A) Данный скрининг проводили в учреждениях амбулаторного звена во время стандартного измерения АД у пациентов ≥ 65 лет. Фибрилляцию, которую выявлял аппарат необходимо было подтверждать с помощью ЭКГ. Выполнение исследования очень простое и не требует никаких специальных навыков. Во время измерения давления пациент касается датчиков пальцами рук, с помощью Wi-Fi данные отправляются на мобильный гаджет, где происходит расшифровка сигнала. Исследование занимает около 30 секунд [126].

Согласно исследованию CRYSTAL AF, было отмечено, что 50% принявших участие в эксперименте пациентов возраста 75-76 лет могут пользоваться в полном объеме портативными, компактными устройствами для скрининга ФП. Согласно исследователям, заслуживают внимание приборы с возможностью автоматического обнаружения ФП. Данные приборы могут разграничить синусовый ритм от суправентрикулярных аритмий, включая ФП. Одноразовые патчи используемые в данных аппаратах записывают данные ЭКГ до двух недель. Было выявлено, что они являются более чувствительными, чем 24-часовое мониторирование по Холтеру. С помощью смартфонов записывается ЭКГ. В данной системе используется плетизмография, которая заключается в записи ритма сердца с помощью прикосновения пальца к камере смартфона. На данный момент метод является привлекательным, так как при использовании данного метода нет необходимости в дополнительном оборудовании, нет ограничений в длительности записи, есть возможность передачи данных по сотовой сети. Однако, при данном методе исследования встречаются артефакты записи[32,р. 18-24].

В настоящее время неинвазивные методы инструментальной диагностики играют огромную роль в изучение осложнений, связанных с тромбоэмболией у больных. Одним из таких методов является чреспищеводная эхокардиография, являющаяся «золотым стандартом» в оценке факторов риска и первоочередных причин и условий для развития эмболических осложнений [29,р. 47].

Развитие новых методов диагностики, таких как чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, триплексное сканирование магистральных сосудов организма, дало возможность идентифицировать и получить изображение атеросклеротических бляшек в сосудах в грудном отделе аорты и сонных артериях довольно высокого качества. Благодаря этим видам диагностики можно детально оценить состояние сосудистой стенки [55,с. 91].

Использование чреспищеводной эхокардиографии (Эхо КГ) открывает новые возможности диагностики, в виде определения и оценки атеросклеротического поражение аорты. Благодаря данным возможностям открылся новый этап в изучении этой патологии. С помощью ангиографического исследования сосудистого русла не возможно обнаружить степень атеросклеротического поражения аорты, это лучше оценивается при чреспищеводном УЗИ. У тех пациентов, которым определили высокую вероятностью развития тромбоэмболии, состояние стенки аорты изучается посредством чреспищеводного УЗИ. Чреспищеводная УЗИ имеет ряд преимуществ по сравнению с томографическими методами диагностики. Данные преимущества заключаются в том, что благодаря данной диагностике изображения получаются в реальном времени. С помощью данных изображений можно легко определить особенности строения бляшек, наличие или отсутствие изъязвлений, подвижность атеросклеротических образований из-за тока крови либо их фрагментов. Недостатки данного метода заключаются в полуинвазивном характере исследования, а также в наличие «слепых» зон в верхней части восходящей аорты, из-за анатомического строения бронхов [31,с. 1-100].

Согласно данным множественных чреспищеводных исследований встречаемость атеросклеротических бляшек в дуге аорты составляет двадцать процентов. Данная патология регистрировалась у пациентов с признаками эмболии в анамнезе, а у пациентов которых анамнез не был отягощен данным заболевание, атеросклеротические изменения сосудов встречались лишь в 2% случаев [60,с. 123].

Не смотря на то, что чреспищеводное Эхо КГ исследование стало одним из повседневных методов ультразвукового исследования пациентов с ТИА или инсультом для исключения возможных сосудистых осложнений, проведение данного метода исследования ограничивается наличием противопоказаний и невозможностью ее выполнения у всех пациентов [127].

Согласно данным множества выполненных исследований, которые посвящены роли ультразвуковых методов диагностики, при котором производится измерение толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях, увеличение данного показателя является ранним предиктором атеросклеротических изменений [128,129].

Много исследователей утверждают, что если у пациентов перенесших ИИ толщина интимы-медии каротидных артерий не увеличина, то это говорит об отсутсвии развития атеросклеротических бляшек в дуге аорты. В дальнейшем атеросклеротические бляшки могут стать причиной эмболических осложнений в сосуды головного мозга. Авторы также отмечают, что противоположную ситуацию имеют люди, у которых, интима-медиа сонных артерий утолщена. Утолщение говорит об атеросклеротических изменениях в определенных отделах аорты [130-133].

При помощи чреспищеводной Эхо КГ можно обнаружить и детально рассмотреть не только атеросклеротические образования в грудном отделе аорты, но и состояние ушка ЛП. На выполнение данного исследования не влияют анатомические особенностей пациента.

При обычной форме проведения Эхо КГ получить данные о состояние ушка ЛП или отделов аорты затруднительно. Согласно данным некоторых авторов, комбинированное использование специальных датчиков и режимов во время выполнения обычной трансторакальной эхокардиографии, значительно улучшает качество изображения ЛП и его ушка. Данный формат проведения исследования становится актуальным у возрастных пациентов, которые плохо переносят инвазивное вмешательство или при наличии у пациента противопоказаний для проведения чреспищеводной Эхо КГ [55,с. 91-92].

Карпов Ю.А. отмечает [28,с. 2-8], что при обследовании больного с острым нарушением мозгового кровообращения необходимо искать причину данного заболевания не только в сосудах головного мозга, но и в сосудах сердца и аорте. Также автор отмечает, что при данном заболевании необходимо исключить сопутствующие заболевания со стороны сердечной системы. Согласно мнению автора, обремененный анамнез больных по ТИА, инфаркту мозга или бессимптомному каротидному стенозу с некоторой долей вероятности сообщает исследователю о существовании поражения коронарных артерий сердца атеросклерозом [24,с. 46]. При данных заболеваниях, по суждению авторов, ЭхоКГ представляется одним из ключевых способов раскрытия вероятных источников тромбоэмболии. Авторы отмечают, что трансторакальная технология ЭхоКГ разрешает заметить источник эмболии только у 10–14% пациентов, а чреспищеводная ЭхоКГ показывает его более чем у 40% больных [60,с. 123].

Glotzer T.V. (2009) отмечает, что в американских рекомендациях предлагается выставлять диагноз криптогенный инсульт только после обширных исследований – включая ЭКГ с 12 отведениями, 24 часовой мониторинг ЭКГ, чреспищеводную Эхо КГ, скрининг на тромбофилические состояния (у пациентов <55 лет), а также магнитно-резонансную ангиографию(МРА), компьютерную томографию или катетерную ангиографию(КТА) головы и шеи [72,р. 474].

Также в диагностике используются УЗИ шейных артерий и транскраниальное допплерографическое УЗИ внутричерепных сосудов вместо МРА или КТА головы и шеи [72,р. 474].

Ряд авторов в своих исследованиях показали, что применение специальных режимов УЗИ дает возможность улучшить визуализацию сердца, что позволяет лучше оценить тромбообразование в ушке левого предсердия [134,135].

По данным Бокерии Л.А. с соавторами чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца является одним из лучших методов диагностики инсульта ишемического генеза. Данный метод диагностики дает возможность в 70% случаев найти причину инсульта. При стандартной трансторакальной Эхо КГ причину удается установить лишь в 30% случаев. Если дополнительно использовать допплер-Эхо КГ, то можно непосредственно в ушке ЛП определить характер тока крови и измерить скорость и объем кровотока. По результатам данного исследования можно определить степень застоя крови и потенциальный риск тромбообразования и тромбоэмболии. Повышение эхогенности крови происходит при определенных степенях застоя крови. Данное явление говорит нам о высоком риске тромбообразования и возможности эмболических осложнений [17,с. 9-15].

Haeusler K.G. с соавторами (2012) отмечают, что неконтрастная компьютерная томография головы является недорогой и высокоэффективной методикой для исключения внутричерепного кровоизлияния; однако она плохо подходит для выявления небольших ишемических очагов. МРТ обладает такой же чувствительностью при остром внутричерепном кровоизлиянии, как и КТ, но значительно превосходит КТ в выявлении ИИ [73,р. 147].

Согласно данным исследования Robert G. и соавторов (2017), опубликованных в американских рекомендациях на МРТ острый ИИ был диагностирован у 46% пациентов, по сравнению с 10% при КТ. Авторы отмечают, что целом, там, где это возможно и когда это клинически практично, МРТ должна быть предпочтительнее КТ для первичной визуализации пациента с инсультом. Результаты диффузионно-взвешенной МРТ также могут помочь выявить механизм инсульта; например, множественные поражения на разных сосудистых территориях могут предполагать, но не доказывать кардиоэмболическое происхождение. Напротив, рассеянные поражения, ограниченные одним сосудистым распределением, предполагают, но не доказывают наличие атеросклероза крупных артерий [136].

Ряд авторов предполагают, что пациенты с криптогенным инсультом, имеющие клинические и КТ-доказательства одного ишемического поражения, могут извлечь пользу из последующей МРТ-оценки для дальнейшего определения потенциальных причин [137,138].

По мнению ряда авторов при ультразвуковом исследовании сердца можно выявить изменения клапанов сердца, их формы, также данный метод диагностики дает возможность оценить размер полостей сердца. Учитывая то, что настоящий способ обладает большой чувствительностью и специфичностью, то при его выполнении возможно выявить тромб в камерах сердца, особенно в левом желудочке у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда. Также обозначенный способ дает возможность исследователю заметить образовавшуюся эхоконтрастную тень от тромба в левом предсердии у пациента с ФП. Согласно авторам множества исследований настоящий способ диагностики, должен проделываться у всех больных с подозрением на ИИ кардиогенной этиологии [29,р. 47].

Также для диагностики кардиоэмболического инсульта, по мнению Ибрагимовой Г.З. с соавторами можно использовать томографические методы диагностики головного мозга, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Авторы отмечают, что на томографических снимках хорошо визуализируется зона ишемии, которая как правило располагается на границе белого и серого вещества головного мозга. При использовании данных методов диагностики есть вероятность найти множественные «старые» сосудистые очаги в различных бассейнах [14,с. 20-24].

Согласно исследованию Халиковой Н. и соавторов 2014 г. при поступлении больных в стационар используют ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальную ЭхоКГ, производят оценку гемодинамики в головном мозге, а также оценивают состояние магистральных артерий головы и шеи с помощью дуплексного сканирования сосудов. При проведении ЭхоКГ устанавливают ключевые структурные и гемодинамические параметры, в том числе ударный и минутный объемы сердца и сердечный индекс. Фракцию изгнания рассчитывают по формуле Teicholz (1991) [139].

Аксютина Н.В. с соавторами отмечают, что в последнее время в литературе встречаются исследования, которые направлены на выявление наследственной предрасположенности к развитию ИИ у лиц с ФП. Однако авторы отмечают, что представленные данные в этих исследованиях противоречивы, и это связано с тем, что исследования проводились на различных выборках, по различным методологиям исследования. Есть предположение, что создание на основе наследственной предрасположенности программного комплекса позволит улучшить в будущем персонифицированную профилактику развития ИИ у больных с ФП [64,с. 42-45].

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что существует большая неоднородность между исследованиями с точки зрения дизайна, продолжительности мониторинга и различных определений, используемых для обозначения пароксизмальной ФП. В общем, более длительный мониторинг обеспечивает более высокую долю выявления ФП у пациентов с криптогенным инсультом [140]. Шанс обнаружения нарушений ритма был выше, если пациенты были предварительно отобраны.

**1.4 Использование ЭКС, ИКД, СРТД и петлевых имплантируемых мониторов для выявления фибрилляции предсердий**

Существование больных с асимптомными, а также малосимптомными разновидностями ФП является большой проблемой в здравоохранении, так как зачастую первоначальным проявлением заболевания является тромбоэмболическое осложнение.

Lin H. с соавторами приводит материалы Фрамингемского исследования, и говорит, что ИИ проходит в тяжелой форме и имеет более серьезные последствия, показатель смертности в течение одного месяца после этого рода инфаркта мозга составляет около 25% всех больных [141]. Вдобавок не исключается риск рецидива этого заболевания, также в варианте инсульта в течение года после заболевания. Так, согласно информации, полученной в исследованиях, риск вторичного инсульта в течение одного года составляет где-то 8,0%, а через 4 года порядка 18,1% [90,р. 588]. По мнению исследователей, единственным эффективным на нынешний день методом, коим возможно предупредить формирование вторичных инсультов, представляется применение длительного мониторинга ЭКГ. Авторы отмечают, что чем больше время мониторирования ЭКГ, тем выше возможность обнаружить аритмию [29,р. 47-53].

Мамчур С.Е. и соавторы (2019) высоко оценили важность использующихся имплантируемых петлевых регистраторов ЭКГ, а также тех устройств, чтоиспользуются для неинвазивного мониторирования ЭКГ. Исследователи отмечают, что широкое использование их в реальной практике ограничено, несмотря на все превосходства этих способов диагностики по сравнению с применяемыми обычными методами. Однако, авторы подметили высокую значимость изучения вопросов действенности выполнения разнообразных вариантов ЭКГ мониторирования среди пациентов, перенесших криптогенный инфаркт мозга [29,р. 47-53].

Согласно информации Байрамовой С. (2015) петлевой регистратор Reveal xT, Model 9529, Medtronic Inc., Minneapolis, MN представляет собой устройство, функционирующее самостоятельно около 3 лет. Функционал представленного гаджета разрешает фиксировать долгую ФП длительностью больше 2 мин, проанализировать, и оценить в последующем общее время ФП у пациентов (AF burden). У данного устройства присутствует внутренний накопитель, в котором хранятся сведения записи ЭКГ длительностью 49,5 минут. Время складывается из 27 минут автоматически активирующихся событий и 22,5 минут событий, что активируются пациентом.

Показаниями, служащими для удаления петлевого регистратора являются существование брадиаритмии, в ходе коей нужно внедрение электоркардиостимулятора, или предписание пожизненной антикоагуляции на основании выявленной ФП. Также показанием к удалению петлевого регистратора представляется неимение документированных моментов ФП в 2-х летний период с момента установки регистратора. Представленное устройство хранит в своей памяти информацию о всех подтвержденных моментах обозначенного нарушения ритма. Аппарат фиксирует все эпизоды ФП с момента крайнего подключения к нему. Сведения, полученные при записи ЭКГ доступны для каждого эпизода фибрилляции. На данном шаге определяется общая доля времени, которая занята ФП. Во-вторых, устройство проводит учет моментов всех аритмии, длительностью больше 2 минут. Этот регистр охватывает информацию о дате, времени, продолжительности, средней и наибольшей частоте сокращений желудочков за последние 30 эпизодов данной аритмии.

В-третьих, устройство автоматически распределяет все отдельные эпизоды ФП в 1 из 8 категорий. Данные категории отличаются продолжительностью эпизодов: ФП 2–10 мин, 10 мин – 1 ч, 1–4 часа, от 4 часов до 12 часов, 12–24 часа, 24–48 часов, 48–72 часа и более 72 часов [142–146].

Прочими устройствами, способными прослеживать и регистрировать сердечный ритм на протяжении долгого времени являются имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) и электрокардиостимуляторы (ЭКС) с предсердным электродом. Данные устройства разрешают обнаруживать эпизоды частого предсердного ритма (ЭЧПР) у 10‐15% пациентов. Присутствие ЭЧПР повышает риск возникновения симптомной (отношение рисков (ОР) 5,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,78‐8,17, р<0,001) и, как следствие, ИИ или системной эмболии (ОР 2,49; 95% ДИ 1,28‐4,85, р=0,007) [29,р. 47-53].

Согласно мнению иностранных авторов, риск возникновения инфаркта мозга у больных с ЭЧПР является ниже, нежели у пациентов с установленной ФП. Исследователи отмечают, что эпизоды ускоренного предсердного ритма, не каждый раз обязательно представлены пароксизмами ФП. Согласно изысканий авторов, за 30 суток до ИИ у пациентов отсутствуют всякие эпизоды частого предсердного ритма. Таким образом, на данный момент отсутствует единое суждение у специалистов относительно того, необходимы ли пациентам с ЭЧПР лечебные меры как у больных с ФП [147]. Авторы считают, что при считывании показаний с ИКД и ЭКС с предсердным электродом, надо обращать особое внимание на наличие эпизодов частого предсердного ритма. При наличии таких эпизодов больные должны подвергаться дополнительному исследованию на подтверждение ФП и распознования факторов риска кардиоэмболических осложнений.

ИКД на сегодняшний день представляются одним из наиболее эффективных способов немедикаментозной профилактики внезапной сердечной смерти. Настоящий способ сейчас обоснованно используется для устранения многих жизнеугрожающих аритмий, коие в большинстве своем являются основным фактором внезапной смерти [148].

История становления ИКД-терапии относится к далеким 1970 годам, когда M. Mirowski (1970) в первый раз инициировал клиническое исследование по изучению действенности этого способа исследования. Полученные итоги показали первые преимущества и были опубликованные в 1983 году. Согласно полученной информации, уровень смертности уменьшился на 65% у пациентов, у которых были имплантированы дефибриляторы, а в группе контроля, больные которой применяли обыкновенную терапию, показатель смертности понизилась только на 52%. Также нужно отметить, что коэффициент общей смертности в течение года составил 22,9%, а внезапной – 8,5%. В последующие годы было сделано множество исследований, которые в большинстве случаев также засвидетельствовали результативность применения ИКД-устройствм[17,с. 9-15].

Сообразно данным множества изысканий, действенность ИКД в первичной профилактике внезапной сердечной смерти больше, нежели во вторичной профилактике ВСС, в том числе от жизнеугрожающих аритимий [149].

Прогрессивные электронные устройства, которые применяются для имплантации электродов, дают возможность хранить записи ЭКГ различных аритмий. Данную информацию возможно подробно проверить с целью нахождения обоснованности использования электротерапии, ее эффективности, и основываясь на полученной информации, персонально подобрать программу электротерапии для каждого больного [150–152].

Согласно информации представленной Mahajan R. и соавторов (2018) риск развития инфаркта мозга у пациентов с ФП, ежегодно возрастает на 1,5% в возрасте старше 60 лет и достигает 24% к 90 летнему возрасту. В общем, ФП ассоциируется с 5-кратным повышением риска инсульта даже после корректировки на другие причины инсульта [153].

В последние годы бессимптомная ФП была найдена у больных с кардиоимплантируемыми электронными устройствами (CIEDs) и названа "субклинической" или "обнаруженной устройством ФП". В пяти исследованиях, включавших 8551 больных, у 1081 больного был зарегистрирован инсульт, были сделаны заключения о временной связи субклинической ФП и инсульта. В основную группу вошли больные с субклинической ФП, и пациенты у которых никогда не имелось ФП. Из общего количества больных с инсультом у 83 был зарегистрирован инсульт на фоне абсолютного благополучия. В анамнезе у данных больных отсутствовал факт субклинической формы инсульта. У 998 больных инсульт случился на фоне субклинической ФП. Субклиническая ФП имела связь с повышением риска инфаркта мозга в 2,4 раза. Общий абсолютный годовой риск инсульта же в данном исследовании был равен 1,89 на 100 человеко-лет. Для исследований, дающих оценку CHADS2, абсолютный годовой риск инсульта составил цифру выше-2,76 на 100 человеко-лет [154–157]. Согласно данным исследования Glotzer T.V. с соавторами [72,р. 474] риск формирования ИИ у пациентов с субклинической ФП был сравним с больными с клинической ФП.

В других исследованиях также была предпринята попытка изучить взаимосвязь между тяжестью нарушения ритма сердца и исходом у пациентов с установленными приборами для обнаружения или корректировки ритма сердца [158–161]. Эти исследования показали, что имплантированные устройства обеспечивают более чувствительную и точную диагностику тяжести нарушений ритма сердца [161,р. 52-53].

Исследователи MOde Selection Trial (MOST) сообщают, что предсердные эпизоды высокой частоты длятся не менее 5 минут и сопровождаются высокой частотой ИИ или смерти.

В следующей работе были проанализированы 725 кардиостимуляторов, установленных у пациентов с нарушениями ритма сердца, а именно с брадикардией и ФП в анамнезе. Суточная продолжительность нарушения ритма сердца в виде ФП привела к 3-кратному увеличению риска ИИ по сравнению с теми, у кого нет ФП или эпизоды длятся менее 24 часов. Основным ограничением данного исследования является то, что пациенты с эпизодами нарушения ритма сердца (ФП) менее 24 часа были объединены с пациентами которые не имели нарушений ритма сердца, что затрудняет определение вероятности инсульта у данных пациентов. Согласно данным авторов даже кратковременное нарушение ритма повышает риск инсульта [162–165].

Учитывая вышесказанное, можно резюмировать, что вопрос профилактики инсульта путём поиска и дальнейшего лечения ФП остаётся крайне актуальным. Факторы, предрасполагающие к развитию ФП, такие как увеличение возраста, артериальная гипертензия и другая сердечно-сосудистая патология на сегодняшний день имеют масштабы эпидемии и, таким образом, следует ожидать лишь дальнейшего роста количества заболевших данным нарушением ритма. В связи с этим, оптимизация поиска скрытых форм ФП представляется весьма эффективным инструментом для своевременного установления диагноза [166].

1. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1 Общая характеристика материалов и методов исследования**

Программа диссертационного исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Программа исследования

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этапы | Методы | Источники и объем |
| 1 | 2 | 3 |
| Литератур-ный обзор | Информационно-аналитический | Результаты опубликованных исследований, представленные в информационных базах данных (PubMed (MEDLINE), EMBASE, Google scholar, Clinical Trials).  Поиск продолжающихся зарегистрированных исследований производился в регистре клинических исследований США (Clinicaltrials.gov), регистре клинических исследований Китая и на Международной платформе регистрации клинических исследований ВОЗ.  Поиск препринтов исследований осуществлялся в репозиториях BioRxiv, MedRxiv и ChemRxiv.  Ключевые слова (в т.ч. MeSH), использованные для поиска в различных комбинациях и с использованием логических операторов: stroke of undetermined etiology, cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source(ESUS), atrial fibrillation, heart rhythm monitoring, risk of stroke; predictors of atrial fibrillation; cardiac implantable electronic devices.  Клинические протоколы, рекомендованные РЦРЗ. Материалы диссертационных работ исследователей из стран дальнего и ближнего зарубежья и РК. |
| Изучение эпидемиологических и экологических показателей, характеризующих ИИ в Восточном Казахстане. | Аналитический, статистический, выкопировка данных | Данные о заболеваемости и смертности от инсультов с 2015 по 2019гг. Выписки из историй болезни пациентов с ИИ, госпитализированных в Инсультные Центры городов Семей и Усть-Каменогорск за период с 2014 по 2018 гг. Дизайн исследования: поперечное. Объект исследования: пациенты с ИИ. Предмет исследования: статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения», выписки из медицинской карты стационарного больного, полигонное удостоверение.  Программа SPSS. |
| Выявление предикторов ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии. | Аналитический, статистический, выкопировка данных | В исследование был включен 981 пациент с ИИ, госпитализированный в Инсультный центр г.Семей в 2018 гг. Рассматривалась связь с наличием ФП следующих факторов: пол, возраст, инсульт и тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет, степень артериальной гипертензии, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, данные биохимического анализа крови и коагулограммы. Дизайн исследования: случай-контроль. Объект исследования: |

Продолжение таблицы 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 |
|  |  | пациенты с ИИ. Предмет исследования: выписки из медицинской карты стационарного больного.  Расчет достаточности количества пациентов был осуществлен с использованием статистической программы EPI INFO 7.0, с применением алгоритма «Unmatched Case-Controls». При этом стандартными для биомедицинских исследований считались мощность 80% и альфа-ошибка 5%. Минимальный размер выборки составил 513 пациента. |
| Сравнение эффективности выявления ФП методом 24 – часового Холтеровского мониторинга (ХМ) с альтернативными методами (24 –часовой ХМ и мониторинг ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона) у пациентов с ИИ неопределенной этиологии. | Аналитический, статистический, выкопировка данных | В исследование было включено 267 пациентов с ИИ неопределенной этиологии, госпитализированных в Инсультный центр г.Семей в 2019 – 2020 гг. 177 из которых было проведено исследование сердечного ритма в течение 24 часов (группа контроля). Основная группа (n=90) была подвергнута мониторингу сердечного ритма при помощи устройства на базе смартфона. Дизайн исследования: нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование . Объект исследования: пациенты с ИИ неопределенной этиологии. Предмет исследования: записи ЭКГ на Холтеровском мониторировании и на устройстве на базе смартфона, данные из истории болезни.  Расчет достаточности количества пациентов был осуществлен с использованием статистической программы EPI INFO 7.0, с применением алгоритма «Cohort or cross-sectional». При этом стандартными для биомедицинских исследований считались мощность 80% и альфа-ошибка 5%. Минимальный размер выборки составил 266 пациента.  Программа SPSS. |
| Изучение выявляемости и предикторов вновь возникшей ФП и риска развития | Аналитический, статистический, выкопировка данных | Выписки 111 пациентов с ХСН. ФП, диагностированная устройством, была оценена аритмологом и выбраны случаи достоверной ФП. Группы пациентов с ФП и без нее были сравнены по ряду клинических и лабораторных факторов. У пациентов с вновь выявленной ФП был оценен риск инсульта. Пациенты с ФП были разделены на 3 группы в зависимости от нагрузки ФП за сутки. Оценены факторы, ассоциированные с высоким бременем ФП. Дизайн исследования: случай-контроль. Объект исследования: |

Продолжение таблицы 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 |
| ИИ у пациентов с ХСН по данным имплантированных сердечных устройств. |  | пациенты с ХСН и имплантированными сердечными устройствами с функцией удаленного мониторинга. Предмет исследования: выписки из медицинской карты стационарного больного, записи ЭКГ с имплантированных устройств.  Расчет достаточности количества пациентов был осуществлен с использованием статистической программы EPI INFO 7.0, с применением алгоритма «Unmatched Case-Controls». При этом стандартными для биомедицинских исследований считались мощность 80% и альфа-ошибка 5%. Минимальный размер выборки составил 84 пациента.  Программа SPSS, StatTech v. 1.2.0 |

Перед началом исследования нами было получено одобрение Локального Этического Комитета ГМУ г. Семей (протокол №3, 30 мая 2019 г.)

На *первом этапе* нашего исследования мы проанализировали доступную литературу по теме исследования.

*Второй этап* настоящего исследования состоял из 4 разделов:

А)Ретроспективное исследование включало изучение стандартизованных показателей заболеваемости и смертности на 100 тыс населения от болезней системы кровообращения в Республике Казахстан и ВКО. Была произведена оценка заболеваемости болезнями, характеризующиеся повышенным кровяным давлением и цереброваскулярными болезнями в РК и ВКО с отдельным учетом жителей села и города. Также оценены стандартизованные показатели смертности от БСК в РК и ВКО за обозначенный период. Отдельно была изучена смертность непосредственно от инсультов. Произведён расчёт доли смертности от инсульта в структуре общей смертности по ВКО и РК. Для получения необходимой информации был использован Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» за 2015-2019 годы

Б) Это ретроспективное исследование, основанное на электронных базах данных и медицинских картах стационарных пациентов, полученных из двух крупнейших инсультных центров Восточно-Казахстанской области в городах Семей и Усть-Каменогорск за период с 01.01.2014 по 31.12.2018 (5 лет). Критериями включения были: истории болезни пациентов с инсультами и ТИА, имеющие следующие коды по МКБ: I60, I61, I63, G45. Диагноз был выставлен врачом-неврологом в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) [167]. Из данных баз и карт были извлечены следующие данные о пациенте: пол, возраст, место жительства, тип нарушения мозгового кровообращения, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, травмы и др.), история перенесенных инсультов, исход заболевания, даты госпитализации и выписки. По территориальному признаку все пациенты были дополнительно разделены на жителей села и города. Мы разделили всех пациентов на следующие возрастные группы: 39 лет и моложе, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше. Информация об исходе была разделена на две категории: выжили или умерли. Артериальная гипертензия была классифицирована в соответствии с принципами Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии на гипертензию 1, 2 и 3-й степени [168]. Точно так же ФП была классифицирована в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов как пароксизмальная, персистирующая и постоянная [169]. Сахарный диабет (СД) классифицировали как отсутствие сахарного диабета и любой тип сахарного диабета, ожирение классифицировали в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): отсутствие ожирения (ИМТ <24,9) и ожирение (ИМТ ≥ 25,0), при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) был указан ее функциональный класс.

Всего был проанализирован 11 201 случай болезни, 229 из которых были исключены из-за неполной информации. Инсультные центры, в которых мы получили данные, являются двумя крупными учреждениями, оказывающими помощь этой категории больных в Восточно-Казахстанской области. Инсультные центры созданы правительством страны для оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки, инфаркт головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, другие нетравматические внутримозговые кровоизлияния, инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт, сосудистые синдромы) и базируются в многопрофильных учреждениях здравоохранения из расчета 30 коек на 250 тыс. населения [170].

В) Был выполнен анализ историй болезни пациентов с ИИ, госпитализированных в Инсультный Центр г. Семей в 2018 году с целью определения их принадлежности к определенному подтипу ИИ согласно классификации TOAST:

1. Атеротромботический – при наличии стеноза более 50 % или окклюзии интра- или экстракраниальной артерии, ипсилатеральной пораженному полушарию.

2. Кардиоэмболический – при окклюзиии церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии. Кардиальными источниками эмболии высокого и среднего риска могут выступать механические протезы клапанов сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда, ФП, тромбоз ушка левого предсердия, открытое овальное окно и т.д.

3. Лакунарный (вследствие окклюзии мелкой перфорантной артерии) – субкортикальные или стволовые повреждения диаметром менее 1,5 см по данным КТ/МРТ.

4. Инсульт другой определенной этиологии – вследствие наличия редких причин, таких как диссекция церебральных артерий, болезнь Фабри, тромбофилии, и т.п.

5. Инсульт неопределенной этиологии – причина ИИ не найдена, либо имеется более двух вероятных причин инсульта.

Г) Для оценки влияния радиационного воздействия на пациентов с цереброваскулярными событиями были оценены исходы заболевания у пациентов, подвергавшихся и не подвергавшихся радиации. Статус и доза облучения были подтверждены у пациентов с помощью Государственного научного автоматизированного медицинского регистра (ГНАМР) - базы данных для всех лиц, затронутых деятельностью СИЯП. Чтобы установить факт воздействия, ГНАМР опирается на наличие «Полигонного удостоверения» — юридического документа, утвержденного в РК в 1990-х годах, который подтверждает факт проживания в населенных пунктах, пострадавших СИЯП за годы его эксплуатации [171].

*Третий этап* исследования представлял собой ретроспективное исследование, которое проводилось на базе КГП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи г. Семей» с 01.01.2018 г. по 31.12.2018 г. В исследование был включен 981 пациент с ИИ. Критерии включения: пациенты, перенесшие ИИ, 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 ИИ был выставлен при наличии у пациента клинических проявлений в виде очаговых и / или общемозговых нарушений с внезапным началом [172]. Всем пациентам для верификации диагноза были проведены компьютерная томография на 64‑срезном 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. cт. и / или значения диастолического АД (ДАД) ≥90 мм рт. ст. [168,р. 2284]. 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) [173]. Для верификации диагноза СД 2 типа были использованы критерии ВОЗ, согласно которым уровень глюкозы плазмы натощак должен составлять ≥7,0 ммоль / л (126 мг / дл) [174]. ФП была определена как задокументированная с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) аритмия, демонстрирующая типичную картину ФП: нерегулярные интервалы RR и отсутствие четко выраженных зубцов P. По общепринятым стандартам диагностическим считается эпизод, задокументированный при помощи стандартной 12‑канальной ЭКГ или одноканальной ЭКГ продолжительностью не менее 30 секунд [169,р. 373].

Стандартная запись ЭКГ производилась с помощью 12‑канального электрокардиографа Сardipia 400H Trismed (Южная Корея). Запись электрокардиограммы производилась как минимум 3 раза за все время пребывания пациента в стационаре (в среднем 7–10 дней). Первая запись имела место 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 пре. Были собраны данные биохимического анализа крови. С помощью биохимического турбидиметрического 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 (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена также использовалась венозная кровь из периферической вены. Анализ производился на автоматическом коагулометре Sysmex СА-620 (Япония). Лабораторные анализы были проведены в среднем на 3 день от возникновения сосудистого события. Сроки забора анализов были сопоставимы в группах. Все пациенты находились под наблюдением и получали лечение, назначенное мультидисциплинарной бригадой, в составе которой были невролог, кардиолог, реабилитолог, медицинская сестра, инструктор по лечебной физкультуре, логопед, психолог и другие специалисты при необходимости.

На *четвертом этапе* нашей работы проводилось исследование на базе Коммунального Государственного Предприятия на Праве Хозяйственного Ведения «Больница Скорой медицинской помощи г. Семей». Критерии включения: наличие инсульта неопределенной этиологии, информированное добровольное согласие пациента.

Критерии исключения: отказ пациента в участии в исследовании. В исследовании приняли участие 267 пациентов с криптогенным ИИ. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом НАО МУС (протокол №3, 30 мая 2019 г.).

Всеми участниками исследования или их законными представителями было дано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все принципы конфиденциальности, обозначенные в Хельсинкской декларации были соблюдены. Дизайн данного этапа - нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование. Период исследования 01.06.2019-01.06.2020 гг. Подбор больных в группу контроля и в исследуемую группу производился непрерывным последовательным методом. Первоначально производилось составление группы контроля (n=177), далее -группы вмешательства (n=90). Всем больным для верификации диагноза были выполнены осмотр невролога, компьютерная томография (КТ) или магнитно-ядерная резонансная томография (МРТ) головного мозга, стандартная 12-канальная запись ЭКГ. ИИ определялся как клинический синдром, проявляющийся очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, формирующийся резко благодаря прекращению кровоснабжения определенного отдела головного мозга в следствии окклюзии артерий головы или шеи с гибелью ткани мозга. Инсультом неясной этиологии расценивался инфаркт мозга, у которого было две или более потенциальные причины, а также причина не установлена при полном обследовании, а также обусловленный неполным обследованием [172,с. 1-45]. Группа контроля была исследована с помощью Холтеровского мониторирования длительностью 24 часа. Для мониторирования применялись 3-канальные аппараты Полиспектр и Валента. В группе изучения мы воспользовались интермиттирующей записью ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона. Данный гаджет представляет собой портативный датчик для записи ЭКГ. Это небольшая прямоугольная пластинка с двумя металлическими датчиками. Функционирует устройство от батарейного элемента, заряда которого хватает на 12 000 измерений длительностью до 30 секунд каждое. Способ записи ЭКГ при помощи устройства достаточно элементарен и доступен для понимания. Так, для инициации записи необходимо активировать приложение на смартфоне и приложить пальцы рук к металлическим пластинкам. Принцип передачи информации на смартфон базируется на ультразвуковых колебаниях, распознаваемых микрофоном коммуникатора [175].Описанное миниатюрное устройство отображено на рисунке 1.



Рисунок 1 - Устройство для записи ЭКГ на базе смартфона

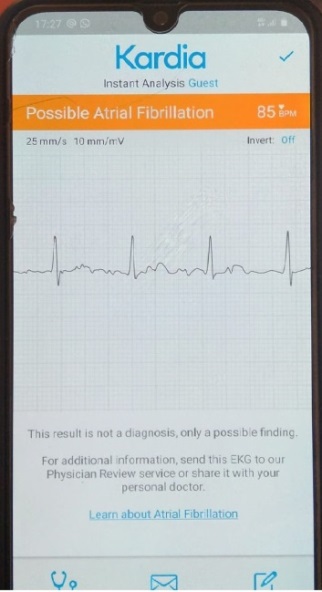


Рисунок 2 - Одноканальная запись ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона у пациента с фибрилляцией предсердий

Медицинские работники инсультного центра или студенты НАО МУС осуществляли запись сердечного ритма пациента в течение 30 секунд, как минимум 3 раза в день, а также при наличии жалоб пациента на чувство перебоев в сердце, возникновение одышки и других жалобах, возможно ассоциированных с нарушением ритма сердца. Отчет и непосредственно запись ЭКГ отправлялись доктору для подтверждения ФП (рисунок 2,3). особого обучения персонала не требовалось, ввиду того, что программа оснащена опцией узнавания потенциальной ФП. наблюдение проводилось ежедневно на протяжении всего периода нахождения больного на стационарном лечении (в среднем 7-10 дней).

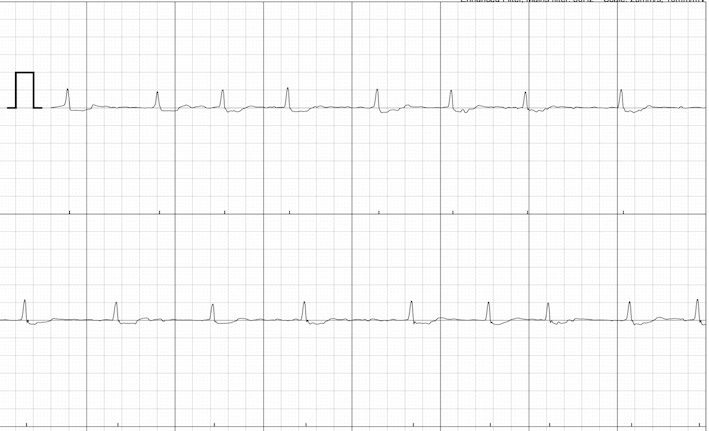


Рисунок 3 - Запись ЭКГ с выявленной фибрилляцией предсердий

Пациенты были оценены с точки зрения наличия следующих сопутствующих заболеваний: наличие и степень АГ, наличие ИБС, СД, функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН). ФП была определена как зафиксированная с помощью ЭКГ аритмия, с наличием обязательных паттернов ФП: нерегулярные интервалы RR и отсутствие четко выраженных зубцов P. Временные параметры оценки показателей: при 24-часовом ХМ в первые двое суток от момента госпитализации; при использовании устройства на базе смартфона на протяжении всего срока госпитализации. По общепринятым правилам диагностически достоверным считается эпизод продолжительностью не менее 30 сек [110,р. 848].

*Пятый этап* исследования.

Изучение выявляемости ФП и факторов риска инсульта у пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами.

В анализ были включены 114 историй болезни больных с имплантированными сердечными устройствами. Клинические, лабораторные и демографические данные получены из историй болезни. Критериями включения в исследование были: пациенты с имплантированными сердечными устройствами (КВД и СРТ), подключенными к системе удаленного мониторинга, а также отсутствие ФП в прошлом и на момент госпитализации. Данные устройства снабжены системой удаленной передачи информации о ритме сердца, и о некоторых дополнительных параметрах. Благодаря чему, медицинский персонал имеет возможность получать сведения о пациенте в онлайн режиме. Что представляется наиболее важным для врача, так это возможность получать «экстренные сообщения» при регистрации жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [176]. Схематическое изображение имплантированного устройства(ИКД) и отчет о нарушениях ритма представлены на рисунках 4 - 6.

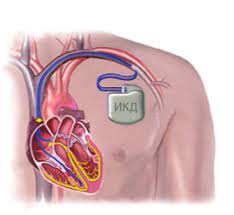


Рисунок 4 - Имплантированное сердечное устройство

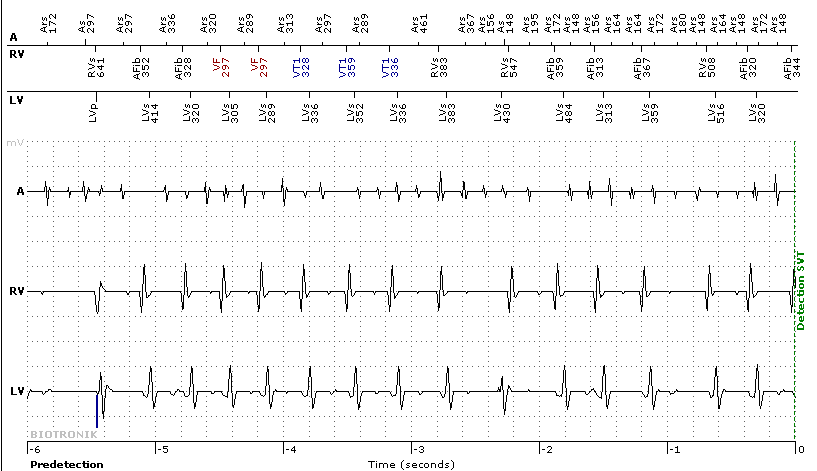


Рисунок 5 - Запись эндограммы с фибрилляцией предсердий, переданная имплантированным устройством

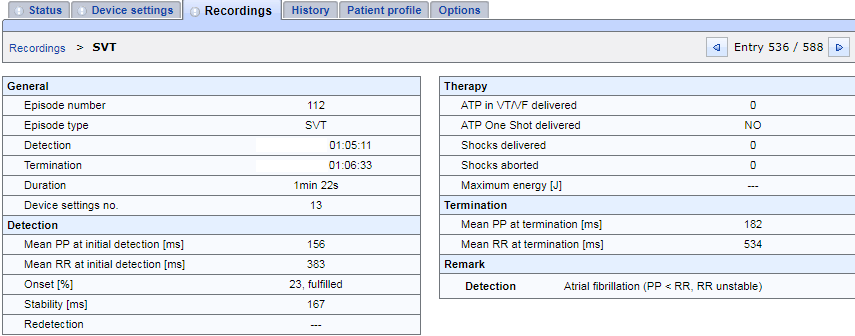


Рисунок 6 - Отчет о нарушении ритма, переданный имплантированным устройством

Три истории болезни были устранены из анализа, ввиду частичных сведений. Ста больным ИКД и СРТ были имплантированы в Национальном Научном Кардиохирургическом Центре г. Нур-Султан, другим 11 больным в КГП на ПХВ «БСМП г.Семей». Продолжительность изучения составила 8 лет (с 2013 по 2021 год). Исследование было одобрено этическим комитетом НАО МУС. Каждый отрывок ЭКГ, зафиксированный устройством как ФП был проанализирован аритмологом и были выбраны подлинные моменты ФП. В наше изыскание вошли фрагменты с продолжительностью не меньше 30 секунд. Были набраны следующие клинические и демографические данные: пол, возраст, основные, сопутствующие, фоновые заболевания и осложнения, датировки проведения операции имплантации, тип устройства(ИКД или СРТ), лабораторные данные. Каждым больным была пройдена оценка риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc. При суммарном количестве баллов - 2 у мужчин, и 3 у женщин риск инсульта оценивался как высокий и требующий рассмотрения вопроса об антикоагулянтной терапии [177]. Бременем ФП обозначается доля времени, в течение которого у пациента фиксируется ФП за единицу наблюдения. В нашем исследовании мы анализировали бремя ФП за сутки. Бремя ФП за сутки у больных с выявленной ФП было весьма разным, и пребывало в рамках от 0, 1% до 100% за сутки. С целью выяснения наличия взаимосвязи между продолжительностью ФП и некоторых факторов, таких как возраст, пол, риск инсульта, наличие сопутствующих заболеваний, лабораторных данных, мы выделили 3 группы пациентов с ФП. Пациенты с бременем ФП за сутки 0, 1% и менее вошли в первую группу , с бременем от 0, 3% до 12, 2% во вторую и со 100% ФП за сутки в третью группу . Пациентов с бременем 0, 2%, и 12, 3-99, 9% не оказалось (рисунок 7).

**Пациенты с ФП**

**Бремя ФП**

**100%(n=5)**

**Бремя ФП**

**≤0,1%(n=10)**

**Бремя ФП**

**0,3-12,2%(n=7)**

Рисунок 7 - Разделение пациентов с ФП в зависимости от бремени ФП за сутки

**2.2 Статистическая обработка полученных результатов**

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю,имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Дополнительно, в соответствии с первой задачей исследования мы проводили оценку влияния факторов риска внутригоспитальной летальности у больных с инсультом и на развитие повторного инсульта в группах ИИ+ГИ, ИИ, ГИ методом логистической регрессии. Отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал были рассчитаны для описания количественного влияния переменной влияния на результат.

При работе над второй задачей исследования,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 переменных: 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 р<0,05. При построении прогностической модели была использована бинарная логистическая регрессия с использованием многофакторного пошагового анализа в модели логистической регрессии. При помощи анализа ROC-кривых было оценено значение площади под характеристической кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ФП и значения регрессионной функции.

Для решения четвертой задачи дополнительно выполнялось сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 20 версии и StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО “Статтех”, Россия).

1. **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**3.1 Изучение эпидемиологических и экологических показателей, характеризующих ишемические инсульты в Восточном Казахстане**

3.1.1 Изучение заболеваемости и смертности от БСК за период 5лет (с 2015 по 2019 гг.)в РК и ВКО, а также распространенности инсультов неопределенной этиологии, на примере г. Семей

Во всём мире БСК занимает всё больший удельный вес среди всех неинфекционных заболеваний. БСК включают в себя болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, цереброваскулярные болезни, ишемическую болезнь сердца и другие сердечно-сосудистые заболевания [178]. Рост заболеваемости БСК может быть связан с увеличением продолжительности жизни людей, ростом распространённости вредных привычек, таких как употребление алкоголя и табакокурение. Отсутствие приверженности здоровому образу жизни, который сочетает в себе правильное питание и умеренную физическую активность, также предрасполагают к развитию БСК [179]. Несмотря на принимаемые Правительством Республики Казахстан меры по предупреждению заболеваний системы кровообращения, цифры, отражающие заболеваемость и смертность, продолжают расти.

За анализируемый нами пятилетний период (с 2015 по 2019 год) была отмечена тенденция к росту заболеваемости БСК. Если в 2015 году в целом по стране заболеваемость составляла 3326,8 на 100 000 населения, то к 2019 году она выросла до 4003,5 на 100 000 населения. Данные по заболеваемости БСК в Восточно-Казахстанской области за вышеописанный период времени также показали неуклонный рост, достигнув уровня 4434,6 на 100 000 населения в 2019 году. Обозначенная тенденция к росту заболеваемости наблюдалась как среди городского, так и среди сельского населения. Стоит отметить, что в целом, показатели заболеваемости БСК в ВКО были стабильно выше среднереспубликанских значений (рисунок 8).

Рисунок 8 - Стандартизированный показатель заболеваемости болезнями системы кровообращения в РК и ВКО на 100 000 населения

В 2019 году заболеваемость БСК среди населения сельской местности составила 3582,2 на 100 000 населения в целом по стране и 4692,0 на 100 000 населения в ВКО. Данный интенсивный показатель был также выше среди городского населения ВКО, однако разница со средне-республиканскими значениями не превышала 40,3 на 100 000. За исследуемый период (с 2015 по 2019 гг.) наблюдался постепенный рост заболеваемости болезнями, связанными с артериальной гипертензией как в РК, так и в ВКО. Так, в 2019 году данный показатель составил 2016,6 и 2223,5 на 100 000 человек населения РК и ВКО, соответственно. Интересен тот факт, что у городского населения ВКО показатели заболеваемости были ниже общереспубликанских значений, тогда как среди сельского населения этот показатель был значительно выше, чем в целом по стране. Самый высокий уровень заболеваемости отмечался среди сельского населения ВКО в 2019 году и был равен 2606,8 на 100 000 населения (таблица 2).

Таблица 2 - Стандартизированные показатели заболеваемости болезнями системы кровообращения, болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, в том числе цереброваскулярными болезнями, в РК и ВКО на 100 000 человек населения

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Годы | | | | | | | | | |
| 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | |
| РК | ВКО | РК | ВКО | РК | ВКО | РК | ВКО | РК | ВКО |
| Заболеваемость БСК | | | | | | | | | | |
| -всего | 3326,8 | 3505,2 | 3572,1 | 3875,0 | 3604,8 | 4109,2 | 3874,5 | 4373,7 | 4003,5 | 4434,6 |
| -город | 3313,6 | 3298,0 | 3625,9 | 3842,4 | 3667,3 | 3907,6 | 4138,7 | 4339,8 | 4263,6 | 4324,6 |
| -село | 3345,5 | 3828,4 | 3494,7 | 3925,8 | 3514,7 | 4435,9 | 3483,8 | 4430,1 | 3582,2 | 4692,0 |
| Заболеваемость болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением | | | | | | | | | | |
| -всего | 1679,5 | 1750,8 | 1781,4 | 1779,3 | 1800,8 | 1891,8 | 1901,5 | 2046,5 | 2016,6 | 2223,5 |
| -город | 1597,5 | 1563,0 | 1717,8 | 1577,0 | 1742,2 | 1638,0 | 1940,8 | 1847,4 | 2090,2 | 2018,7 |
| -село | 1795,8 | 2034,7 | 1872,6 | 2099,3 | 1885,3 | 2303,3 | 1843,3 | 2377,0 | 1891,1 | 2606,8 |
| Заболеваемость цереброваскулярными болезнями | | | | | | | | | | |
| -всего | 258,4 | 241,0 | 314,2 | 291,7 | 319,2 | 398,9 | 385,6 | 516,7 | 406,2 | 505,3 |
| -город | 303,0 | 275,0 | 360,3 | 338,4 | 355,4 | 428,2 | 428,9 | 583,2 | 448,5 | 574,1 |
| -село | 195,0 | 187,9 | 248,2 | 217,6 | 267,1 | 351,3 | 321,7 | 406,4 | 339,2 | 396,4 |

В рамках данного диссертационного исследования среди всех болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, наибольший интерес представляют цереброваскулярные болезни. Учитывая вышеописанные тренды по болезням, связанным с артериальной гипертензией, неудивительно, что заболеваемость цереброваскулярными болезнями также имела тенденцию к росту. Причем этот рост наблюдаться как среди сельского, так и городского населения. в этом отношении, лидирующие позиции занимало городское население ВКО, чей показатель заболеваемости составлял 583, 2 на 100 000 населения в 2018 году. Следует упомянуть, что в 2015 и 2016 годах заболеваемость по ВКО была ниже средне-республиканских значений, однако начиная с 2017 года ситуация изменилась и заболеваемость цереброваскулярными болезнями в ВКО стала превышать общереспубликанские значения (рисунок 9).

Рисунок 9 - Стандартизированные показатели заболеваемости цереброваскулярными болезнями в РК и ВКО (на 100 000 населения)

Другим не менее важным интенсивным показателем, отражающим состояние здоровья населения, является смертность от БСК и инсультов. За наблюдаемый нами период времени отмечалась тенденция к снижению количества смертей от БСК и инсультов в целом по стране. Так, смертность от БСК снизилась с 193,8 на 100 000 населения в 2015 году до 163,14 в 2019 году, а смертность от инсультов снизилась с 71,8 на 100 000 населения в 2015 году до 58,97 в 2019 году (рисунок 10).

Рисунок 10 - Стандартизированные показатели смертности от БСК в РК и ВКО в пересчете на 100 000 населения

Однако в ВКО не было отмечено данной позитивной тенденции, более того, за весь наблюдаемый период смертность от БСК и инсультов превышала республиканские значения. Несмотря на то, что в 2016 и 2017 годах было отмечено снижение смертности от БСК и инсультов, в 2018 году последовал скачок данного показателя до уровня 257,47 на 100 000 населения (БСК) и до уровня 85,87 для инсультов (рисунок 11).

Рисунок 11 - Стандартизированные показатели смертности от инсультов в РК и ВКО в пересчете на 100 000 населения

В целом, смертность от инсультов вносила существенный вклад в показатель общей смертности, как в РК, так и ВКО. Доля смертности от инсультов колебалась от 6,94 % до 9,61 % со средним значением 8,39% (таблица 3).

Таблица 3 - Доля смертности от инсульта в структуре общей смертности населения Казахстана и ВКО в пересчете на 100 000 населения

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Годы | Общая смертность | | Смертность от инсульта | | Доля (%) | |
| РК | ВКО | РК | ВКО | РК | ВКО |
| 2015 | 746,9 | 1048 | 71,8 | 97,7 | 9,61 | 9,32 |
| 2016 | 737,5 | 1031 | 64,68 | 71,58 | 8,77 | 6,94 |
| 2017 | 715,22 | 1011,86 | 65,77 | 72,76 | 9,19 | 7,19 |
| 2018 | 713,75 | 1028,79 | 61,0 | 85,87 | 8,55 | 8,35 |
| 2019 | 719,08 | 1036 | 58,97 | 80,64 | 8,2 | 7,78 |

Таким образом, в течение изученного промежутка времени отмечался высокий уровень заболеваемости и смертности от БСК и цереброваскулярных болезней, включая инсульты, как среди населения РК, так и ВКО. Подробный анализ всех ассоциированных факторов риска, осложнений и исходов может значительно улучшить качество медицинской помощи путем разработки стратегий, направленных на первичную и вторичную профилактику.

На следующем этапе диссертационного исследования был выполнен анализ историй болезни пациентов с ИИ, госпитализированных в Инсультный Центр г. Семей в 2018 году с целью определения их принадлежности к определенному подтипу ИИ согласно классификации TOAST.

Среди 991 пациентов с ИИ, атеротромботический подтип был диагностирован у большинства пациентов (47%), а на долю кардиоэмболического и лакунарного подтипов пришлось 18% и 4%, соответственно. Практически у одной трети пациентов (31%) причина инсульта осталась невыясненной, что позволило отнести их к подгруппе инсультов неопределенной этиологии (рисунок 12).

Рисунок 12 - Распределение пациентов по подтипу ИИ согласно классификации TOAST

В целом, полученные нами результаты распространенности различных вариантов ИИ сопоставимы с данными мировой литературы (таблица 4). Так, на долю инсультов неопределенной этиологии приходится около одной трети от всех ишемических инсультов по данным регистров инсультов разных стран [180]. Исследователи из Чехии объясняют более низкую долю инсультов неопределенной этиологии внедрением в практику пролонгированных методов записи ЭКГ в виде телеметрии или Холтеровского мониторинга, что повлекло за собой большую выявляемость ФП, как причины инсульта и отнесение этих пациентов в группу кардиоэмболического инсульта.

Таблица 4 - Распределение подтипов ИИ по классификацииTOAST в разных странах

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Подтип инсульта | Исследование | | | | |
| Казахстан  N (%) | Чехия  N (%) | Китай  N (%) | Германия  N (%) | Россия  N (%) |
| Атеротромботический | 475  (49 %) | 189  (28%) | 198 (37,4%) | 71  (13%) | 45  (40%) |
| Кардиоэмболический | 168  (17%) | 237  (35%) | 41 (7,7%) | 143 (27%) | 30  (27%) |
| Лакунарный | 30  (3%) | 160  (23%) | 193 (36,4%) | 120 (23%) | 13  (12%) |
| Другой определенной этиологии | 0  (0%) | 47  (7%) | 98 (18,5%)\* | 9  (2%) | 0  (0%) |
| Неопределенной этиологии | 308  (31%) | 49  (7%) | 188  (35%) | 24  (21%) |
| \* пациенты с инсультом другой определенной этиологии были объединены с инсультами неопределенной этиологии ввиду их малого количества (N =5) | | | | | |

3.1.2 Изучение внутригоспитальной летальности и факторов риска возникновения повторного инсульта и летального исхода у населения ВКО

Целью данного этапа диссертационного исследования стало изучение внутригоспитальной летальности, а также факторов риска развития инсультов и ТИА, а также их влияние на возникновение повторного инсульта и летального исхода у населения Восточно-Казахстанской области за 2014-2018 годы.

Общее количество пациентов насчитывало 10 970 человек, из которых большинство имели ИИ(62,3%), 11,7% имели геморрагический инсульт и остальные 26,1% имели транзиторную ишемическую атаку. В группе ИИ мужчины и женщины встречались одинаково часто, чего нельзя сказать о группах геморрагического инсульта и транзиторной ишемической атаки, где превалировали женщины (52% и 61,7%, соответственно). Переходя к возрастным характеристикам пациентов с цереброваскулярными событиями, можно отметить, что меньше всего пациентов было в группе возраста 39 лет и менее (4,7%). По мере увеличения возраста количество пациентов с цереброваскулярными событиями также увеличивалось. Наибольшее количество пациентов в нашем исследовании были старше 70 лет (33,4%). Наиболее резкий скачок в количестве пациентов отмечается между возрастной группой 40-49 лет (9,7%) и возрастной группой 50-59 лет (23,1%). Подавляющее большинство пациентов в нашем исследовании были жителями города (87,9%) (таблица 5).

Таблица 5 - Социально-демографическая характеристика пациентов с цереброваскулярными событиями (n = 10,970)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Цереброваскулярное событие | | | | | | | | Значение | |
| ИИ(n=6830) | | ГИ(n=1281) | | ТИА(2859) | | Всего | |
| N | % | N | % | N | % | N | % | χ2 | p-оценка |
| Пол | Жен | 3415 | 50,0 | 666 | 52,0 | 1765 | 61,7 | 5846 | 53,3 | 112,48 | <0,001 |
| Муж | 3415 | 50,0 | 615 | 48,0 | 1094 | 38,3 | 5124 | 46,7 |
| Группа возраста, лет | < 39 | 138 | 2,0 | 63 | 4,9 | 315 | 11,0 | 516 | 4,7 | 986,24 | <0,001 |
| 40-49 | 416 | 6,1 | 16 | 12,6 | 491 | 17,2 | 1069 | 9,7 |
| 50-59 | 1402 | 20,5 | 36 | 28,8 | 761 | 26,6 | 2532 | 23,1 |
| 60-69 | 2095 | 30,7 | 34 | 26,9 | 749 | 26,2 | 3189 | 29,1 |
| 70 > | 2779 | 40,7 | 34 | 26,7 | 543 | 19,0 | 3664 | 33,4 |
| Место прожива-ния | Город | 6076 | 89,0 | 104 | 81,3 | 2522 | 88,2 | 9639 | 87,9 | 60,58 | <0,001 |
| Село | 753 | 11,0 | 240 | 18,7 | 337 | 11,8 | 1330 | 12,1 |
| Примечание - ИИ-ишемический инсульт, ГИ-геморрагический инсульт, ТИА-транзиторная ишемическая атака | | | | | | | | | | | |

Рисунок 13 иллюстрирует рост числа всех типов ЦВС за исследуемый пятилетний период. Так, в 2014 году общее количество пациентов было равно 1934 человека, а в 2018 году - 2495 человек. Наибольшая частота геморрагического инсульта и транзиторной ишемической атаки была зафиксирована в 2017 году, в то время как наибольшая частота ИИ была зарегистрирована в 2018 году.

Рисунок 13 - Частота и динамика цереброваскулярных событий в Восточно-Казахстанской области за 5-летний период

При проведении сравнительного анализа трех групп цереброваскулярных событий, а именно ишемического, геморрагического инсультов и ТИА, с учётом перенесенного ранее ишемического или геморрагического инсульта, мы выявили, что пациенты были более подвержены именно тому событию, которое они переносили ранее. Например, геморрагический инсульт в анамнезе достоверно чаще встречался в группе геморрагического инсульта, по сравнению с группами ИИ и транзиторной ишемической атаки, а также история перенесенного ранее ИИ чаще встречалась в группе ИИ. Летальный исход значительно чаще регистрировался у пациентов с геморрагическим инсультом (29,9%), по сравнению с ишемическим (9,1%), что подтверждает тот факт, что геморрагический инсульт является более жизнеугрожающим состоянием (таблица 6).

Таблица 6 - Инсульт в анамнезе и исходы у пациентов с цереброваскулярными событиями (n = 10,970)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Цереброваскулярное событие | | | | | | | | Значение | |
| ИИ(n=6830) | | ГИ(n=1281) | | ТИА(n=2859) | | Всего | |
| N | % | N | % | N | % | N | % | χ2 | p-оценка |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| ГИ в анамнезе | Нет | 6744 | 98,7 | 1216 | 94,9 | 2804 | 98,1 | 10764 | 98,1 | 85,25 | <0,001 |
| Да | 86 | 1,3 | 65 | 5,1 | 55 | 1,9 | 206 | 1,9 |

Продолжение таблицы 6

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| ИИ в анамнезе | Нет | 5331 | 781 | 1037 | 81,0 | 2547 | 89,1 | 8915 | 81,3 | 161,9 | <0,001 |
| Да | 1498 | 21,9 | 244 | 19,0 | 311 | 10,9 | 2053 | 18,7 |
| Исход | Смерть | 624 | 9,1 | 383 | 29,9 | 0 | 0 | 1007 | 9,2 | 948,6 | <0,001 |
| Жив | 6206 | 90,9 | 898 | 70,1 | 285 | 100 | 9963 | 90,8 |
| Примечание - ИИ-ишемический инсульт, ГИ-геморрагический инсульт, ТИА-транзиторная ишемическая атака | | | | | | | | | | | |

Артериальная гипертензия является известным фактором риска для цереброваскулярных событий, и в нашем исследовании 91,9 % пациентов имели сопутствующую артериальную гипертензию разной степени. Пароксизмальная форма ФП была одинаково часто встречающейся в группе ишемического и геморрагического инсульта (1,1 % и 1,8 %, соответственно). В то время как частота постоянной формы ФП в группе ИИ была статистически значимо выше, чем таковая в группе геморрагического инсульта (9,1 % против 6,4 %, P<0,001). В группе ИИ также было больше пациентов с СД 2 типа, ИБС, и тем или иным видом травмы(P≤0,001). Нормальный ИМТ был зарегистрирован у 97% пациентов в нашем исследовании (таблица 7).

Таблица 7 - Сопутствующие заболевания у пациентов с цереброваскулярными событиями (n = 10,970)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Цереброваскулярное событие | | | | | | | | Значение | |
| ИИ  (n=6830) | | ГИ  (n=1281) | | ТИА  (n=2859) | | Всего | |
| N | % | N | % | N | % | N | % | χ2 | p-оценка |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| АГ (степень) | Нет | 351 | 5,1 | 60 | 4,7 | 483 | 16,9 | 894 | 8,1 | 1104,3 | <0,001 |
| 1 | 143 | 2,1 | 44 | 3,4 | 167 | 5,8 | 354 | 3,2 |
| 2 | 842 | 12,3 | 78 | 6,1 | 776 | 27,1 | 1696 | 15,5 |
| 3 | 5494 | 80,4 | 1099 | 85,8 | 1433 | 50,1 | 8026 | 73,2 |
| ФП (формы) | Нет | 5862 | 85,8 | 1147 | 89,5 | 2761 | 96,6 | 9770 | 89,1 | 254,25 | <0,001 |
| Пароксиз-мальная | 78 | 1,1 | 23 | 1,8 | 15 | 0,5 | 116 | 1,1 |
| Персисти-рующая | 60 | 0,9 | 7 | 0,5 | 8 | 0,3 | 75 | 0,7 |
| Постоян-ная | 622 | 9,1 | 82 | 6,4 | 50 | 1,7 | 754 | 6,9 |
| Не определена | 208 | 3,0 | 22 | 1,7 | 25 | 0,9 | 255 | 2,3 |

Продолжение таблицы 7

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| СД | Нет | 5496 | 80,5 | 1093 | 85,3 | 2614 | 91,4 | 9203 | 83,9 | 182,39 | <0,001 |
| Тип 1 | 7 | 0,1 | 0 | 0,0 | 1 | 0,0 | 8 | 0,1 |
| Тип 2 | 1327 | 19,4 | 188 | 14,7 | 244 | 8,5 | 1759 | 16,0 |
| Ожирение, (ВОЗa, 1997) | Нормальный ИМТ | 6606 | 96,7 | 1240 | 96,8 | 2796 | 97,8 | 10642 | 97,0 | 19,64 | 0,012 |
| ИМТ 25,0-29,9 | 34 | 0,5 | 6 | 0,5 | 18 | 0,6 | 58 | 0,5 |
| ИМТ 30,0-34,5 | 13 | 1,9 | 25 | 2,0 | 33 | 1,2 | 188 | 1,7 |
| ИМТ 35,0-39,9 | 58 | 0,8 | 8 | 0,6 | 12 | 0,4 | 78 | 0,7 |
| ИМТ>40,0 | 2 | 0,0 | 2 | 0,2 | 0 | 0,0 | 4 | 0,0 |
| ИБС | Нет | 4746 | 69,5 | 974 | 76,0 | 2478 | 86,7 | 8198 | 74,7 | 316,53 | <0,001 |
| Да | 2084 | 30,5 | 307 | 24,0 | 381 | 13,3 | 2772 | 25,3 |
| Травма | Нет | 6727 | 98,5 | 1267 | 98,9 | 2841 | 99,4 | 10835 | 98,8 | 13,02 | 0,001 |
| Да | 103 | 1,5 | 14 | 1,1 | 18 | 0,6 | 135 | 1,2 |
| Примечание - АГ – артериальная гипертензия, ВОЗ- всемирная организация здравоохранения, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ИИ-ишемический инсульт, ГИ-геморрагический инсульт, СД – сахарный диабет, ТИА-транзиторная ишемическая атака, ФП-фибрилляция предсердий | | | | | | | | | | | |

В таблице 8 представлены исходы цереброваскулярных болезней у населения ВКО в зависимости от поло-возрастных характеристик пациентов. Согласно данной таблице, в группе ИИ умерших среди женщин было больше, чем умерших среди мужчин (10,4% против 7,8%), а в группе геморрагического инсульта напротив, умерших среди мужчин было больше (33,3% против 26,7%), различия были статистически значимыми.

Количество умерших пациентов в группах ИИ и ГИ имело тенденцию к росту по мере увеличения возраста. Доля умерших пациентов в группе ИИ колебалась от 1,9% до 14,8%, а в группе ГИ от 12,7% до 39,2%.

Таблица 8 - Исходы цереброваскулярных событий в зависимости от поло-возрастных характеристик пациентов

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Цереброваскулярное событие | | | Исход для пациента | | | | | | Р |
| Умер | | Жив | | Всего | |
| Абс | % | Абс | % | Абс | % |  |
| ИИ  (n=6830) | Пол | Женский | 356 | 10,4 | 3059 | 89,6 | 3415 | 100,0 | <0,001 |
| Мужской | 268 | 7,8 | 3147 | 92,2 | 3415 | 100,0 |
| Воз-раст,  лет | < 39 | 4 | 2,9 | 134 | 97,1 | 138 | 100,0 | <0,001 |
| 40-49 | 8 | 1,9 | 408 | 98,1 | 416 | 100,0 |
| 50-59 | 65 | 4,6 | 1337 | 95,4 | 1402 | 100,0 |
| 60-69 | 135 | 6,4 | 1960 | 93,6 | 2095 | 100,0 |
| 70 > | 412 | 14,8 | 2367 | 85,2 | 2779 | 100,0 |
| ГИ  (n=1281) | Пол | Женский | 178 | 26,7 | 488 | 73,3 | 666 | 100,0 | 0,01 |
| Мужской | 205 | 33,3 | 410 | 66,7 | 615 | 100,0 |
| Воз-раст,  лет | < 39 | 8 | 12,7 | 55 | 87,3 | 63 | 100,0 | <0,001 |
| 40-49 | 36 | 22,2 | 126 | 77,8 | 162 | 100,0 |
| 50-59 | 108 | 29,3 | 261 | 70,7 | 369 | 100,0 |
| 60-69 | 97 | 28,1 | 248 | 71,9 | 345 | 100,0 |
| 70 > | 134 | 39,2 | 208 | 60,8 | 342 | 100,0 |
| ТИА  (n=2859) | Пол | Женский | 0 | 0,0 | 1765 | 100,0 | 1765 | 100,0 | n/a |
| Мужской | 0 | 0,0 | 1094 | 100,0 | 1094 | 100,0 |
| Воз-раст,  лет | < 39 | 0 | 0,0 | 315 | 100,0 | 315 | 100,0 | n/a |
| 40-49 | 0 | 0,0 | 491 | 100,0 | 491 | 100,0 |
| 50-59 | 0 | 0,0 | 761 | 100,0 | 761 | 100,0 |
| 60-69 | 0 | 0,0 | 749 | 100,0 | 749 | 100,0 |
| 70 > | 0 | 0,0 | 543 | 100,0 | 543 | 100,0 |
| Всего  (n=  10970) | Пол | Женский | 534 | 9,1 | 5312 | 90,9 | 5846 | 100,0 | 0,86 |
| Мужской | 473 | 9,2 | 4651 | 90,8 | 5124 | 100,0 |
| Воз-раст,  лет | < 39 | 12 | 2,3 | 504 | 97,7 | 516 | 100,0 | <0,001 |
| 40-49 | 44 | 4,1 | 1025 | 95,9 | 1069 | 100,0 |
| 50-59 | 173 | 6,8 | 2359 | 93,2 | 2532 | 100,0 |
| 60-69 | 232 | 7,3 | 2957 | 92,7 | 3189 | 100,0 |
| 70 > | 546 | 14,9 | 3118 | 85,1 | 3664 | 100,0 |
| Примечание - ГИ-геморрагический инсульт, ИИ-ишемический инсульт, ТИА-транзиторная ишемическая атака | | | | | | | | | |

При проведении анализа исходов ЦВС в зависимости от пола нам не удалось выявить статистически значимых различий. Анализ же возрастных групп выявил существенные различия. В группах возраста от < 39 лет и до 60-69 лет можно наблюдать плавный рост количества умерших с резким скачком этого показателя в группе 70 лет и старше, где количество умерших удвоилось (7,3% в группе 60-69 лет и 14,9% в группе 70 лет и старше). Среди всех пациентов перенёсших ранее ИИ, умершие составили 12,4%, что практически равнялось доле умерших среди лиц, перенесших геморрагический инсульт (12,1%). Данные отображены в таблице 9.

Таблица 9 - Исходы цереброваскулярных событий в зависимости от пола, возраста и инсульта в анамнезе

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | | Исход | | | | | | Значения критерия | |
| Умер  (n=1007) | | Жив  (n=9963) | | Всего  (n=10970) | |
| N | % | N | % | N | % | Хи-квадрат | p-value |
| Пол | Женщины | 534 | 9,1 | 5312 | 90,9 | 5846 | 100,0 | 0,031 | 0,86 |
| Мужчины | 473 | 9,2 | 4651 | 90,8 | 5124 | 100,0 |
| Возраст | < 39 | 12 | 2,3 | 504 | 97,7 | 516 | 100,0 | 236,461 | <0,001 |
| 40-49 | 44 | 4,1 | 1025 | 95,9 | 1069 | 100,0 |
| 50-59 | 173 | 6,8 | 2359 | 93,2 | 2532 | 100,0 |
| 60-69 | 232 | 7,3 | 2957 | 92,7 | 3189 | 100,0 |
| 70 > | 546 | 14,9 | 3118 | 85,1 | 3664 | 100,0 |
| Перенесенный ГИ | Нет | 982 | 9,1 | 9782 | 90,9 | 10764 | 100,0 | 2,201 | 0,14 |
| Есть | 25 | 12,1 | 181 | 87,9 | 206 | 100,0 |
| Перенесенный ИИ | Нет | 753 | 8,4 | 8162 | 91,6 | 8915 | 100,0 | 30,842 | <0,001 |
| Есть | 254 | 12,4 | 1799 | 87,6 | 2053 | 100,0 |
| Примечание - ГИ-геморрагический инсульт, ИИ-ишемический инсульт | | | | | | | | | |

Что касается сопутствующих кардиологических заболеваний, было отмечено, что наибольшая доля (28,2 %) смертельных исходов наблюдалась среди пациентов с первой степенью АГ. Среди пациентов с ИБС доля умерших составила 14,3%, что в два раза превосходило долю умерших среди пациентов без данного заболевания (7,4%). Среди пациентов с наличием ФП чаще наступал смертельный исход, чем у пациентов без нее. Пароксизмальная форма ФП занимала лидирующую позицию в структуре ФП по частоте неблагоприятного исхода (33,6% vs 13,3-21,1%). Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Исходы цереброваскулярных событий в зависимости от наличия сопутствующей кардиальной патологии

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | | Исход | | | | | | Значения критерия | |
| Умер(n=1007) | | Жив(n=9963) | | Всего(n=10970) | |
| N | % | N | % | N | % | Хи-квадрат | p-value |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Артериальная гипертензия | Нет | 61 | 6,8 | 833 | 93,2 | 894 | 100 | 215,922 | <0,0  01 |
| 1 степень | 100 | 28,2 | 254 | 71,8 | 354 | 100 |
| 2 степень | 69 | 4,1 | 1627 | 95,9 | 1696 | 100 |
| 3 степень | 777 | 9,7 | 7249 | 90,3 | 8026 | 100 |

Продолжение таблицы 10

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ишемическая болезнь сердца | Нет | 610 | 7,4 | 7588 | 92,6 | 8198 | 100 | 117,648 | <0,0  01 |
| Есть | 397 | 14,3 | 2375 | 85,7 | 2772 | 100 |
| Фибрилляция предсердий | нет | 753 | 7,7 | 9017 | 92,3 | 9770 | 100 | 262,326 | <0,0  01 |
| пароксизмальная | 39 | 33,6 | 77 | 66,4 | 116 | 100 |
| Персистирую  щая | 10 | 13,3 | 65 | 86,7 | 75 | 100 |
| постоянная | 159 | 21,1 | 595 | 78,9 | 754 | 100 |
| не определена | 46 | 18,0 | 209 | 82,0 | 255 | 100 |
| Хроническая сердечная недостаточность | Нет | 663 | 7,8 | 7802 | 92,2 | 8465 | 100 | 93,574 | <0,0  01 |
| 1 стадия | 307 | 14,6 | 1796 | 85,4 | 2103 | 100 |
| 2 стадия | 33 | 8,8 | 341 | 91,2 | 374 | 100 |
| 3 стадия | 4 | 14,8 | 23 | 85,2 | 27 | 100 |
| Хроническая ревматическая болезнь сердца | Нет | 1002 | 9,2 | 9889 | 90,8 | 10891 | 100 | 0,776 | 0,38 |
| Есть | 5 | 6,3 | 74 | 93,7 | 79 | 100 |

Определенная доля пациентов в нашем исследовании имела метаболические нарушения в виде СД, избыточной массы тела и ожирения. Среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа смертельный исход был зарегистрирован у 14,9%, в то время как умерших среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа зарегистрировано не было. Доля умерших среди пациентов с избыточным весом составила 17,2%, а доля умерших среди пациентов с ожирением - 13,8%, что достоверно отличалась от доли умерших среди пациентов с нормальным ИМТ (9,1%). В таблице 11 представлены вышеописанные результаты.

Таблица 11 - Исходы цереброваскулярных событий в зависимости от наличия сопутствующих метаболических изменений

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | | Исход | | | | | | Значения критерия | |
| Умер  (n=1007) | | Жив  (n=9963) | | Всего  (n=10970) | |
| N | % | N | % | N | % | Хи-квадрат | p-value |
| Сахарный диабет | Нет | 745 | 8,1 | 8458 | 91,9 | 9203 | 100,0 | 82,707 | <0,001 |
| 1 тип | 0 | 0 | 8 | 100,0 | 8 | 100,0 |
| 2 тип | 262 | 14,9 | 1497 | 85,1 | 1759 | 100,0 |
| Ожирение | Нормальный ИМТ | 970 | 9,1 | 9672 | 90,9 | 10642 | 100,0 | 15,691 | 0,003 |
| ИМТ 25,0-29,9 | 10 | 17,2 | 48 | 82,8 | 58 | 100,0 |
| ИМТ 30,0-34,5 | 26 | 13,8 | 162 | 86,2 | 188 | 100,0 |
| ИМТ 35,0-39,9 | 1 | 1,3 | 77 | 98,7 | 78 | 100,0 |
| ИМТ >40,0 | 0 | 0,0 | 4 | 100,0 | 4 | 100,0 |
| Примечание - ИМТ-индекс массы тела | | | | | | | | | |

Среди пациентов с сопутствующей неврологической патологии доля умерших была представлена следующими цифрами: у пациентов с судорогами летальный исход был зафиксирован 13,5% случаев, что статистически значимо отличалось от доли умерших среди пациентов без судорог (9,1%). Частота смертельных исходов среди пациентов с первой и третьей степенью хронической ишемии мозга составила 4,3% и 4,4% соответственно, что однако было значимо меньше, чем среди пациентов без данного сопутствующего состояния (9,9%). Среди пациентов с менингиомой и остеохондрозом умерших не было. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Исходы цереброваскулярных событий в зависимости от наличия сопутствующей неврологической патологии

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | | Исход | | | | | | Значения критерия | |
| Умер  (n=1007) | | Жив  (n=9963) | | Всего  (n=10970) | |
| N | % | N | % | N | % | Хи-квад  рат | p-value |
| Ишемия мозга (хроническая) | Нет | 973 | 9,9 | 8897 | 90,1 | 9870 | 100,0 | 58,294 | <0,001 |
| 1 | 1 | 4,3 | 22 | 95,7 | 23 | 100,0 |
| 2 | 3 | 0,8 | 388 | 99,2 | 391 | 100,0 |
| 3 | 30 | 4,4 | 656 | 95,6 | 686 | 100,0 |
| Атеросклероз брахиоцефальных артерий | Нет | 201 | 8,2 | 2238 | 91,8 | 2439 | 100,0 | 3,956 | 0,27 |
| 1 | 806 | 9,5 | 7719 | 90,5 | 8525 | 100,0 |
| 2 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 1 | 100,0 |
| 3 | 0 | 0,0 | 5 | 100,0 | 5 | 100,0 |
| Менингиома | Нет | 1007 | 9,2 | 9926 | 90,8 | 10933 | 100,0 | 3,752 | 0,053 |
| Есть | 0 | 0,0 | 37 | 100,0 | 37 | 100,0 |
| Сосудистая деменция | Нет | 1005 | 9,2 | 9923 | 90,8 | 10928 | 100,0 | 0,987 | 0,32 |
| Есть | 2 | 4,8 | 40 | 95,2 | 42 | 100,0 |
| Судороги | Нет | 975 | 9,1 | 9758 | 90,9 | 10733 | 100,0 | 5,429 | 0,02 |
| Есть | 32 | 13,5 | 205 | 86,5 | 237 | 100,0 |
| Психоорганический синдром | Нет | 963 | 9,2 | 9517 | 90,8 | 10480 | 100,0 | 0,025 | 0,88 |
| Есть | 44 | 9,0 | 446 | 91,0 | 490 | 100,0 |
| Остеохондроз | Нет | 1007 | 10,3 | 8752 | 89,7 | 9759 | 100,0 | 137,589 | <0,001 |
| Есть | 0 | 0,0 | 1211 | 100,0 | 1211 | 100,0 |
| Синдром паркинсонизма | Нет | 1006 | 9,2 | 9926 | 90,8 | 10932 | 100,0 | 1,961 | 0,16 |
| Есть | 1 | 2,6 | 37 | 97,4 | 38 | 100,0 |

Описывая частоту смертельных исходов у пациентов с другой сопутствующей патологией было отмечено, что значительно чаще умирали с пневмонией, чем без нее (26,7% vs 8,1%) Также больше смертей было зафиксировано среди пациентов с анемией 1 степени (16,9%), чем у пациентов, не имевших данной патологии (8,9%). Умерших среди пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей не было зафиксировано (таблица 13).

Таблица 13 - Исходы цереброваскулярных событий в зависимости от наличия других сопутствующих заболеваний

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | | Исход | | | | | | Значения критерия | |
| Умер  (n=1007) | | Жив  (n=9963) | | Всего  (n=10970) | |
| N | % | N | % | N | % | Хи-квадрат | p-value |
| Пневмония | Нет | 840 | 8,1 | 9505 | 91,9 | 10345 | 100 | 244,585 | <0,001 |
| Есть | 167 | 26,7 | 458 | 73,3 | 625 | 100 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | Нет | 972 | 9,3 | 9496 | 90,7 | 10468 | 100 | 3,075 | 0,08 |
| Есть | 35 | 7,0 | 467 | 93,0 | 502 | 100 |
| Травма | Нет | 993 | 9,2 | 9842 | 90,8 | 10835 | 100 | 0,232 | 0,63 |
| Есть | 14 | 10,4 | 121 | 89,6 | 135 | 100 |
| ЛОР-патология | Нет | 1006 | 9,2 | 9925 | 90,8 | 10931 | 100 | 2,055 | 0,15 |
| Есть | 1 | 2,6 | 38 | 97,4 | 39 | 100 |
| Артроз | Нет | 1006 | 9,3 | 9832 | 90,7 | 10838 | 100 | 11,367 | 0,001 |
| Есть | 1 | 0,8 | 131 | 99,2 | 132 | 100 |
| Хронический алкоголизм | Нет | 1005 | 9,2 | 9937 | 90,8 | 10942 | 100 | 0,14 | 0,71 |
| Есть | 2 | 7,1 | 26 | 92,9 | 28 | 100 |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей | Нет | 1007 | 9,2 | 9930 | 90,8 | 10937 | 100 | 3,346 | 0,067 |
| Есть | 0 | 0,0 | 33 | 100,0 | 33 | 100 |
| Анемия (степень) | Нет | 946 | 8,9 | 9658 | 91,1 | 10604 | 100 | 27,491 | <0,001 |
| 1 | 61 | 16,9 | 299 | 83,1 | 360 | 100 |
| 2 | 0 | 0,0 | 4 | 100,0 | 4 | 100 |
| 3 | 0 | 0,0 | 2 | 100,0 | 2 | 100 |

Влияние демографических факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом на внутригоспитальную летальность представлено в таблице 14. Из этой таблицы следует, что шансы внутригоспитальной летальности у женщин были в 1,2 раза выше (95% ДИ 1,08-1,43, р=0,003). Достоверно меньший шанс смерти имели пациенты в возрастной группе 40-49 лет (ОШ 0,487, 95%ДИ 0,251-0,948, р=0,034). При оценке факторов риска у пациентов с ИИ было выявлено, что меньший шанс смертельного исхода имели пациенты в возрастных группах 60-69 лет и 70 лет и старше (р<0,05), а также пациенты, проживающие в селе (р<0,001).

Таблица 14 - Результаты регрессионного анализа по изучению влияния демографических факторов на внутригоспитальную летальность пациентов с инсультом

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменные влияния | ИИ+ГИ(n=8111) | | | ИИ(n=6830) | | | ГИ(n=1281) | | |
| ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка |
| Пол |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Женщины | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| Мужчины | 0,81 | 0,7-0,93 | 0,003 | 1,02 | 0,84-1,22 | 0,88 | 0,63 | 0,48-0,84 | 0,002 |
| Возраст |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| < 39 | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| 40-49 | 0,49 | 0,25-0,95 | 0,034 | 1,10 | 0,32-3,85 | 0,88 | 0,33 | 0,12-0,9 | 0,030 |
| 50-59 | 0,27 | 0,15-0,5 | 0 | 0,41 | 0,14-1,19 | 0,1 | 0,19 | 0,07-0,48 | 0,001 |
| 60-69 | 0,26 | 0,1-0,48 | 0 | 0,29 | 0,10-0,83 | 0,02 | 0,26 | 0,1-0,68 | 0,006 |
| 70 > | 0,13 | 0,07-0,23 | 0 | 0,12 | 0,04-0,33 | <0,001 | 0,17 | 0,07-0,44 | <0,001 |
| Место проживания |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Город | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| Село | 0,62 | 0,51-0,75 | 0 | 0,56 | 0,44-0,73 | <0,001 | 1,19 | 0,81-1,73 | 0,37 |
| Примечание - ГИ-геморрагический инсульт, ДИ-доверительный интервал, ИИ-ишемический инсульт, ОШ-отношение шансов | | | | | | | | | |

При анализе влияния клинических факторов на внутригоспитальную летальность от инсультов было выявлено, что хроническая сердечная недостаточность 2 степени увеличивала шанс смерти в 1,6 раза (95 CI 1,03-2,34, P=0,035). В то же время индекс массы тела в диапазоне от 35,0 до 39,9 увеличивал шанс смерти в 8 раз (95CI 1,115-59,668, P=0,039). При оценке влияния факторов риска в группе ИИ нам удалось установить, что пациенты с пароксизмальной формой ФП имели меньший шанс летальности (ОШ 0,27, 95% ДИ 0,16-0,47, р<0,001). Такие сопутствующие состояния как СД 2 типа и избыточная масса тела также снижали шансы летального исхода в 1,6 и 4 раза, соответственно. В группе геморрагического инсульта мы определили ряд факторов как увеличивающих, так и уменьшающих шансы смертельного исхода. К факторам, увеличивающим шансы летальности были отнесены ХСН 1 степени (ОШ 2.22, 95% ДИ 1.25-3.94, р=0,006) и ГИ в анамнезе (ОШ 2.99, 95% ДИ 1.27-7.04, р=0,01). Факторами же уменьшающими шансы смерти явились: ИБС (ОШ 0,33, 95%ДИ0,19-0,56 р<.001), пароксизмальная форма ФП (ОШ0,11, 95%ДИ 0,04-0,3 , р<.001), постоянная форма ФП (ОШ 0,1, 95%ДИ 0,06-0,19, р<.001), перенесенный ИИ (ОШ 0.65, 95%ДИ 0.46-0.92 р=0,02), а также СД 1 типа (ОШ 0.25, 95%ДИ 0.17-0.36 , р<.001). Удивительным явился тот факт, что пациенты в нашем исследовании с перенесенным ранее любым инсультом имели достоверно меньше шансов летального исхода (р≤0,02).

Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты регрессионного анализа по изучению влияния клинических факторов на внутригоспитальную летальность пациентов с инсультом

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ИИ+ГИ(n=8111) | | | ИИ(n=6830) | | | ГИ(n=1281) | | |
| Переменные влияния | ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка |
| ИБС | 0,86 | 0,68-1,08 | 0,19 | 0,99 | 0,75-1,31 | 0,94 | 0,33 | 0,19-0,56 | <0,001 |
| Нет ХСН | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| ХСН(1) | 1,03 | 0,82-1,31 | 0,78 | 0,95 | 0,71-1,27 | 0,71 | 2,22 | 1,25-3,94 | 0,006 |
| ХСН(2) | 1,55 | 1,03-2,34 | 0,035 | 1,12 | 0,72-1,74 | 0,61 | 5,13 | 0,27-98,24 | 0,28 |
| ХСН(3) | 1,28 | 0,4-4,13 | 0,68 | 0,72 | 0,2-2,55 | 0,61 |  |  |  |
| Нет ФП | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| пароксизмальная | 0,19 | 0,12-0,29 | 0 | 0,27 | 0,16-0,47 | <0,001 | 0,11 | 0,04-0,3 | <0,001 |
| персистирующая | 0,75 | 0,37-1,52 | 0,42 | 0,95 | 0,41-2,24 | 0,91 | 0,58 | 0,1-3,45 | 0,55 |
| постоянная | 0,5 | 0,4-0,63 | 0 | 0,78 | 0,58-1,04 | 0,09 | 0,10 | 0,06-0,19 | <0,001 |
| не определена | 0,46 | 0,32-0,66 | 0 | 0,68 | 0,43-1,06 | 0,09 | 0,17 | 0,06-0,46 | 0,001 |
| Перенесенный ИИ | 0,75 | 0,64-0,88 | 0,001 | 0,79 | 0,64-0,97 | 0,02 | 0,65 | 0,46-0,92 | 0,02 |
| Перенесенный ГИ | 0,65 | 0,4-1,05 | 0,079 | 0,37 | 0,2-0,71 | 0,003 | 2,99 | 1,27-7,04 | 0,01 |
| Нет СД | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| СД тип 1 | 13\*107 | 0 | 0,99 | 14\*107 | 0,000 | 0,99 | 0,25 | 0,17-0,36 | <0,001 |
| СД тип 2 | 0,52 | 0,44-0,61 | 0 | 0,63 | 0,51-0,78 | <0,001 |  |  |  |
| Нормальный ИМТ | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| ИМТ 25,0-29,9 | 0,52 | 0,24-1,11 | 0,092 | 0,25 | 0,11-0,6 | 0,002 | 4,26 | 0,1-182,27 | 0,45 |
| ИМТ 30,0-34,5 | 0,78 | 0,49-1,24 | 0,29 | 0,67 | 0,38-1,17 | 0,16 | 0,97 | 0,35-2,69 | 0,96 |
| ИМТ 35,0-39,9 | 8,16 | 1,12-59,67 | 0,039 | 5,71 | 0,77-42,15 | 0,09 | 3\*108 | 0,000 | 0,99 |
| ИМТ >40,0 | 7\*107 | 0 | 0,99 | 4\*107 | 0,000 | 0,99 | 3\*108 | 0,000 | 0,99 |
| Примечание - ГИ- геморрагический инсульт, ДИ-доверительный интервал,ИБС- ишемическая болезнь сердца, ИИ- ишемический инсульт, ИМТ- индекс массы тела, ОШ-отношение шансов, СД- сахарный диабет, ФП- фибрилляция предсердий, ХСН- хроническая сердечная недостаточность | | | | | | | | | |

В таблице 16 представлены результаты исследования шансов летального исхода при наличии некоторых факторов. Исходя из этой таблицы можно сделать вывод, что в группе ИИ факторами увеличивающими шансы смерти являлись АГ 2 и 3 степени (ОШ 2,49, 95%ДИ 1,57-3,94 , р<0,001 и ОШ 1,83, 95%ДИ 1,25-2,69, р=0,002, соответственно), а также атеросклероз брахиоцефального ствола 1 степени (ОШ 1,32, 95%ДИ 1,04-1,68, р=0,025). Факторами связанными с меньшим шансом смерти выступили АГ 1 степени (ОШ 0,12, 95%ДИ 0,07-0,2 , р<0,001), судороги (ОШ 0,55 , 95%ДИ 0,33-0,92 , р=0,023 ), анемия 1 степени(ОШ 0,52 , 95%ДИ 0,35-0,77, р=0,001) и пневмония (ОШ 0,3, 95%ДИ 0,23-0,39 , р <0,001). В группе геморрагического инсульта ситуация была во многом схожей с группой ИИ. А именно, фактором, увеличивающим шансы летального исхода был атеросклероз брахиоцефального ствола 1 степени (ОШ 1,66, 95%ДИ 1,07-2,6, р=0,025), а факторами уменьшающими его стали АГ 1 первой степени(ОШ 0,06, 95%ДИ 0,02-0,18, р<0,001) и анемия 1 степени (ОШ 0,4, 95%ДИ 0,21-0,79, р=0,008).

Таблица 16 - Результаты регрессионного анализа по изучению влияния различных факторов на внутригоспитальную летальность пациентов с инсультом

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменные влияния | ИИ+ГИ(n=8111) | | | ИИ(n=6830) | | | ГИ(n=1281) | | |
| ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка |
| Нет АГ | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| АГ(1) | 0,16 | 0,11-0,23 | 0 | 0,12 | 0,07-0,2 | <0,001 | 0,06 | 0,02-0,18 | <0,001 |
| АГ(2) | 2,26 | 1,54-3,29 | 0 | 2,49 | 1,57-3,94 | <0,001 | 1,34 | 0,54-3,3 | 0,53 |
| АГ(3) | 1,18 | 0,86-1,61 | 0,3 | 1,83 | 1,25-2,69 | 0,002 | 1,38 | 0,64-3,0 | 0,41 |
| Нет атеросклероза БЦС | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| Атеросклероз БЦС(1) | 1,2 | 0,99-1,46 | 0,06 | 1,32 | 1,04-1,68 | 0,025 | 1,66 | 1,07-2,6 | 0,025 |
| Атеросклероз БЦС(2) | 29\*107 | 0 | 1 | 2,9\*107 | 0,000 | 1,000 |  |  |  |
| Атеросклероз БЦС(3) | 35\*107 | 0 | 0,99 | 3,7\*107 | 0,000 | 0,99 |  |  |  |
| Психоорганический синдром (1) | 1,17 | 0,84-1,64 | 0,36 | 1,14 | 0,76-1,72 | 0,53 | 1,46 | 0,66-3,22 | 0,35 |
| Судороги (1) | 0,54 | 0,36-0,81 | 0,003 | 0,55 | 0,33-0,92 | 0,023 | 0,39 | 0,14-1,11 | 0,079 |
| Травма (1) | 1,16 | 0,64-2,8 | 0,63 | 1,5 | 0,72-3,11 | 0,27 | 0,83 | 0,23-2,92 | 0,77 |
| Нет анемии | reference |  |  | reference |  |  | reference |  |  |
| 1 степень | 0,48 | 0,35-0,65 | 0 | 0,52 | 0,35-0,77 | 0,001 | 0,4 | 0,21-0,79 | 0,008 |
| 2 степень | 7\*107 | 0 | 0,99 | 7\*107 | 0,000 | 0,99 |  |  |  |
| 3 степень | 14\*107 | 0 | 0,99 | 16\*107 | 0,000 | 0,99 |  |  |  |
| Пневмония (1) | 0,32 | 0,26-0,4 | 0 | 0,3 | 0,23-0,39 | <0,001 | 0,72 | 0,47-1,11 | 0,14 |
| Константа | 72,262 |  | 0 | 40,3 | 0 | <0,001 | 14,42 |  | <0,001 |
| Примечание - АГ- артериальная гипертензия, БЦС-брахиоцефальный ствол, ГИ- геморрагический инсульт, ДИ-доверительный интервал, ИИ- ишемический инсульт, ОШ-отношение шансов | | | | | | | | | |

Мы также проанализировали влияние факторов риска на возникновение повторного инсульта. В группе ИИ были получены следующие данные: мужской пол увеличивал шанс повторного инсульта в 1,7 раза (95CI 1.587-1.885, P<0,001), возрастная страта от 50 до 59 лет имела в 2,1 раза (95%ДИ 1,67-2,64, р<0,001) больше шансов повторного инсульта, в то же время, возраст от 60 до 69 лет увеличивал шанс повторного инсульта в 2,99 раза (95 CI 2,38-3,76, P<.001), и возраст 70 лет и старше увеличивал шанс повторного инсульта почти 5 раз (95CI 3,86-6,13, р<0,001). Интересно отметить, что в группе ИИ жители села имели меньший шанс повторения инсульта (ОШ 0,8, 95%ДИ 0,7-0,91, р<0,001), чем жители города.

Противоположным образом дело обстояло в группе ГИ. Здесь у жителей села было в 1,91 раза (95%ДИ1,63-2,25, р<0,001) больше шансов повторного инсульта, чем у жителей города. Также в противоположность группе ИИ, в группе ГИ возраст 60-69 лет и 70 лет и старше был ассоциирован с меньшим шансом повторной госпитализации (ОШ 0,55,95% ДИ 0,4-0,76, р<0,001 и ОШ 0,45 ,95% ДИ 0,32-0,62, р <0,001, соответственно (таблица 17).

Таблица 17 - Оценка влияния демографических факторов риска на возникновение повторного инсульта

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменные влияния | ИИ(n=6830) | | | ГИ(n=1281) | | |
| ОШ | 95ДИ | p-value | ОШ | 95ДИ | p-value |
| Пол |  |  |  |  |  |  |
| Женщины | reference |  |  | reference |  |  |
| Мужчины | 1,73 | 1,59-1,89 | <0,001 | 0,977 | 0,865-1,104 | 0,71 |
| Возраст |  |  |  |  |  |  |
| < 39 | reference |  |  | reference |  |  |
| 40-49 | 1,26 | 0,988-1,613 | 0,063 | 0,956 | 0,684-1,337 | 0,79 |
| 50-59 | 2,1 | 1,67-2,64 | <0,001 | 0,776 | 0,564-1,067 | 0,12 |
| 60-69 | 2,99 | 2,38-3,76 | <0,001 | 0,55 | 0,4-0,76 | <0,001 |
| 70 > | 4,87 | 3,86-6,13 | <0,001 | 0,45 | 0,32-0,62 | <0,001 |
| Место проживания |  |  |  |  |  |  |
| Город | reference |  |  | reference |  |  |
| Село | 0,8 | 0,7-0,91 | <0,001 | 1,91 | 1,63-2,25 | <0,001 |
| Примечание - ГИ-геморрагический инсульт, ДИ-доверительный интервал, ИИ-ишемический инсульт, ОШ-отношение шансов | | | | | | |

Оценивая влияние сопутствующих заболеваний на возможность повторения инсульта, мы пришли к следующим выводам: ХСН 2 степени увеличивала шансы повторного события в 2,25 раза (95%ДИ 1,65-3,07, р<0,001 ) в группе ИИ и уменьшало его шансы в группе геморрагического инсульта (ОШ 0,14, 95%ДИ 0,06-0,32,р <0,001). Аналогичная картина наблюдалась у пациентов с сахарным диабетом второго типа. А именно, в группе ИИ наличия СД 2 типа увеличивало шансы повторения инсульта в 1,71 раза (95%ДИ1,51-1,94, р<0,001), а в группе геморрагического инсульта снижало (ОШ 0,8, 95%ДИ 0,68-0,95 ,р=0,013). Наряду с вышеописанными явлениями мы установили, что в группе ИИ факторами, ассоциированными с увеличением шансов повторного инсульта явились: постоянная форма ФП(ОШ 1,99, 95%ДИ 1,6-2,46 ,р<0,001), неопределённая форма ФП (ОШ 2,05, 95%ДИ 1,46-2,89, р<0,001), и перенесенный ранее ИИ(ОШ 1,3, 95%ДИ 1,16-1,46,р<0,001).

В группе же геморрагического инсульта состояниями увеличивающими шансы повторного инсульта пароксизмальная форма ФП (ОШ 2,03, 95%ДИ 1,25-3,32,р=0,005), перенесенный геморрагический инсульт(ОШ 3,24, 95%ДИ 2,36-4,45,р<0,001) и ожирение с ИМТ более 40(ОШ 15,76, 95%ДИ 1,22-202,96, р=0,034). Результаты отражены в таблице 18.

Таблица 18 - Оценка влияния клинических факторов риска на возникновение повторного инсульта

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменные влияния | ИИ(n=6830) | | | ГИ(n=1281) | | |
|  | ОШ | 95ДИ | p-оценка | ОШ | 95ДИ | p-оценка |
| ИБС | 1,04 | 0,89-1,21 | 0,65 | 1,007 | 0,8-1,27 | 0,95 |
| Нет ХСН | reference |  |  | reference |  |  |
| ХСН(1) | 1,08 | 0,92-1,28 | 0,35 | 1,052 | 0,83-1,33 | 0,68 |
| ХСН(2) | 2,25 | 1,65-3,07 | <0,001 | 0,14 | 0,06-0,32 | <0,001 |
| ХСН(3) | 1,1 | 0,44-2,74 | 0,84 | 0,000 | 0,000 | 0,99 |
| Нет ФП | reference |  |  | reference |  |  |
| пароксизмальная | 0,86 | 0,57-1,3 | 0,47 | 2,03 | 1,25-3,32 | 0,005 |
| персистирующая | 1,64 | 0,91-2,97 | 0,1 | 0,860 | 0,38-1,95 | 0,72 |
| постоянная | 1,99 | 1,6-2,46 | <0,001 | 0,867 | 0,66-1,14 | 0,31 |
| не определена | 2,05 | 1,46-2,89 | <0,001 | 1,032 | 0,64-1,66 | 0,89 |
| Перенесенный ИИ | 1,3 | 1,16-1,46 | <0,001 |  |  |  |
| Перенесенный ГИ |  |  |  | 3,24 | 2,36-4,45 | <0,001 |
| Нет СД | reference |  |  | reference |  |  |
| СД тип 1 | 7,57 | 0,88-65,14 | 0,065 | 0,000 | 0,000 | 0,99 |
| СД тип 2 | 1,71 | 1,51-1,94 | <0,001 | 0,8 | 0,68-0,95 | 0,013 |
| Нормальный ИМТ | reference |  |  | reference |  |  |
| ИМТ 25,0-29,9 | 0,85 | 0,48-1,53 | 0,59 | 0,795 | 0,33-1,9 | 0,61 |
| ИМТ 30,0-34,5 | 1,31 | 0,94-1,83 | 0,11 | 1,041 | 0,67-1,61 | 0,86 |
| ИМТ 35,0-39,9 | 1,62 | 0,93-2,8 | 0,087 | 0,855 | 0,4-1,83 | 0,69 |
| ИМТ >40,0 | 0,53 | 0,04-6,9 | 0,63 | 15,76 | 1,22-202,96 | 0,034 |
| Примечание - ГИ- геморрагический инсульт, ИБС- ишемическая болезнь сердца, ИИ- ишемический инсульт, ИМТ- индекс массы тела, СД- сахарный диабет, ФП- фибрилляция предсердий, ХСН- хроническая сердечная недостаточность | | | | | | |

При оценке влияния артериальной гипертензии на шансы возникновения повторного инсульта установить следующее: в обеих исследуемых группах(ишемического и геморрагического инсульта) АГ 3 степени была связана с повышенными шансами возникновения повторного события (ОШ 1,93, 95%ДИ 1,62-2,29 ,р <0,001 и ОШ 2,9, 95%ДИ 2,13-3,95,р <0,001, соответственно).

В группе ИИ также фактором увеличивающим шансы повторного события явились любые виды травм(ОШ 1,74, 95%ДИ1,15-2,65, р=0,009), а уменьшающим его – пневмония (ОШ 0,76,95%ДИ0,79-0,64,р <0,001). В группе геморрагического инсульта факторами, увеличивающими шансы повторного инсульта явились артериальная гипертензия 1 степени(ОШ 2,25,95%ДИ 1,48-3,44 ,р <0,001) и пневмония (ОШ 2,54, 95%ДИ 2,06-3,13,р<0,001). Все вышеописанные закономерности представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Оценка влияния различных факторов риска на возникновение повторного инсульта

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменные влияния | ИИ(n=6830) | | | ГИ(n=1281) | | |
| ОШ | 95ДИ | p-value | ОШ | 95ДИ | p-value |
| Нет АГ | reference |  |  | reference |  |  |
| АГ(1) | 0,89 | 0,68-1,17 | 0,4 | 2,25 | 1,48-3,44 | <0,001 |
| АГ(2) | 1,1 | 0,91-1,32 | 0,33 | 0,81 | 0,557-1,159 | 0,24 |
| АГ(3) | 1,93 | 1,62-2,29 | <0,001 | 2,9 | 2,13-3,95 | <0,001 |
| Нет атеросклероза БЦС | reference |  |  | reference |  |  |
| Атеросклероз БЦС (1) | 1,05 | 0,94-1,17 | 0,42 | 0,98 | 0,83-1,17 | 0,85 |
| Атеросклероз БЦС (2) | 4,5\*108 | 0,000 | 1,000 | 0,000 | 0,000 | 1,000 |
| Атеросклероз БЦС (3) | 2,08 | 0,21-20,51 | 0,53 | 0,000 | 0,000 | 0,99 |
| Психоорганический синдром | 1,14 | 0,93-1,41 | 0,21 | 0,79 | 0,58-1,09 | 0,157 |
| Судороги | 1,11 | 0,82-1,49 | 0,5 | 0,82 | 0,52-1,28 | 0,38 |
| Травма | 1,74 | 1,15-2,65 | 0,009 | 1,09 | 0,62-1,93 | 0,76 |
| Нет анемии | reference |  |  | reference |  |  |
| 1 степень | 1,3 | 1,02-0,03 | 0,001 | 1,18 | 0,87-1,61 | 0,29 |
| 2 степень | 16\*108 | 0,000-1,0 | 0,99 | 0,000 | 0,000 | 0,99 |
| 3 степень | 16\*108 | 0,000-1,0 | 0,99 | 0,000 | 0,000 | 0,99 |
| Пневмония | 0,76 | 0,79-0,64 | <0,001 | 2,54 | 2,06-3,13 | <0,001 |
| Константа | 0,22 | <0,001 | <0,001 | 0,08 |  | <0,001 |
| Примечание - АГ-артериальная гипертензия, БЦС-брахиоцефальные сосуды, ГИ-геморрагический инсульт, ДИ-доверительный, ИИ-ишемический инсульт, ОШ-отношение шансов | | | | | | |

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о необходимости введения строгого учета и систематизации данных пациентов с инсультом и ТИА, в виде регистра инсульта. Обязательным сделать внесение информации о факторах риска и подтипах каждого цереброваскулярного события. Что позволит отслеживать, насколько медицинский персонал соблюдает рекомендации по диагностике и лечению пациентов.

3.1.3 Изучение инсультов у населения Восточно-Казахстанской области в зависимости от подверженности радиационному воздействию вследствие деятельности бывшего Семипалатинского испытательного ядерного полигона

На протяжении последних лет появляется все больше свидетельств того, что воздействие ионизирующего излучения является возможным фактором риска цереброваскулярных заболеваний, включая инсульт [181]. Например, те пациенты, которые получали лучевую терапию головы, шеи или грудной клетки из-за различных форм рака, имеют значительно более высокий риск развития ИИ и ТИА. В частности, относительный риск инсульта увеличился с увеличением дозы и составил 0,7 при дозе менее чем 30 Грэй, 2,2 при дозе от 30 до 40 Грэй и 8,6 при дозе более 40 грей [182]. Также в российском исследовании большой когорты лиц, задействованных в устранении последствий Чернобыльской аварии была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями и дозой радиации [183]. На данном этапе диссертационного исследования была произведена попытка установления взаимосвязи между ИИ и проживанием в радиологически загрязненных районах. С этой целью, мы проанализировали данные распространенности инсультов и ТИА у населения Восточно-Казахстанской области за 2014-2018 годы.

В этот этап диссертационного исследования были включены данные 10 970 пациентов, чья демографическая характеристика представлена в таблице 20. В целом, 7036 (64,1 %) пациентов были подвержены радиационному воздействию из-за деятельности бывшего СИЯП. По полу, пациенты не подвергшиеся и подвергшийся воздействию радиации были распределены одинаково. Средний возраст не подвергшихся воздействию пациентов был 64 года, в то время как средний возраст подвергшихся радиации был 63 года. Разница была статистически значимой (р<0.001). В обеих исследуемых группах более 60% пациентов были старше 60 лет. Среди пациентов подвергшихся радиации 93,4% проживали в городе, а среди пациентов не подвергшихся воздействию доля горожан составляла 77,9%. Доля пациентов, имеющих в анамнезе геморрагический инсульт в группе подвергшихся радиации составила 2,1%, а в группе не подвергшихся радиации 1,5% (р=0,02). Доля пациентов имевших в анамнезе ИИ также была больше среди подвергшихся радиации, чем среди не подвергшихся (22,6% и 11,8%, р <0,001). Что касается типа цереброваскулярного события, то в группе подвергшихся радиации 61% составляли пациенты с ИИ, 24,7% с транзиторной ишемической атакой и 14,3% с геморрагическим инсультом. Среди пациентов не подвергшихся радиации также превалировали пациенты с ИИ 64,4%. Следующей по распространённости была транзиторная ишемическая атака - 28,5% и на последнем месте был геморрагический инсульт - 7,1%. В группе пациентов подвергшихся радиации было статистически значимо больше смертельных исходов, чем в группе не подвергшиеся радиации (11,4% против 5,2%, р<0,001).

Таблица 20 - Характеристика пациентов в зависимости от фактора подверженности радиационному воздействию

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Подверженность радиационному воздействию | | | |  |
| Не подвергшиеся  (n=3934) | | Подвергшиеся  (n=7036) | | Р |
| Абс, | % | Абс, | % |
| Пол | Женщины | 2095 | 53,3 | 3751 | 53,3 | 0,954 |
| Мужчины | 1839 | 46,7 | 3285 | 46,7 |
| Возраст, лет | ≤ 39 | 186 | 4,7 | 330 | 4,7 | <0,001 |
| 40-49 | 359 | 9,1 | 710 | 10,1 |
| 50-59 | 849 | 21,6 | 1683 | 23,9 |
| 60-69 | 1167 | 29,7 | 2022 | 28,7 |
| ≥ 70 | 1373 | 34,9 | 2291 | 32,6 |
| Возраст, лет (Среднее ± СО) | | 64 | 13 | 63 | 13 | <0,001 |
| Место проживания | Город | 3065 | 77,9 | 6574 | 93,4 | <0,001 |
| Село | 868 | 22,1 | 462 | 6,6 |
| Наличие ГИв анамнезе | | 58 | 1,5 | 148 | 2,1 | 0,02 |
| Наличие ИИ в анамнезе | | 465 | 11,8 | 1588 | 22,6 | <0,001 |
| Тип цереброваскулярного события | ИИ | 2535 | 64,4 | 4295 | 61,0 | <0,001 |
| ГИ | 278 | 7,1 | 1003 | 14,3 |
| ТИА | 1121 | 28,5 | 1738 | 24,7 |
| Исход | Умер | 206 | 5,2 | 801 | 11,4 | <0,001 |
| Примечание - ГИ-геморрагический инсульт, ИИ-ишемический инсульт, ТИА-транзиторная ишемическая атака | | | | | | |

При изучении демографических показателей у пациентов с ИИ в зависимости от статуса радиационного воздействия нам удалось установить, что доля мужчин, среди пациентов не подвергшихся воздействию составила 51,4%, а среди подвергшихся - 49,2%, разница была статистически незначимой. Наибольший удельный вес как в группе не подвергшихся радиации, так и в группе подвергшихся радиации составили пациенты старше 70 лет. У пациентов, подвергшихся радиационному воздействию, с ИИ были значительно более высокие показатели сопутствующей артериальной гипертензии, которая, как правило, была более тяжелой. Так, гипертензия 3 степени была диагностирована у 90,3% облученных пациентов по сравнению с 63,7% не подвергавшихся воздействию. Доля пациентов с любой формой ФП среди не подвергшихся воздействию составила 14,4%, а среди подвергшихся 14,1%. Также любой тип СД наблюдался у 21,5% облученных по сравнению с 16,1% не подвергавшихся воздействию. Люди с ИИ, не подвергавшиеся воздействию, имели более высокий уровень ожирения, чем подвергшиеся воздействию. Частота сопутствующей хронической сердечной недостаточности у облученных пациентов была выше, чем у не подвергавшихся воздействию (29,4% против 25,0%, соответственно). Летальный исход был более распространен у облученных пациентов с ИИ (10,7%), чем у необлученных (6,4%) (таблица 21).

Таблица 21 - Характеристики пациентов с ИИ, в зависимости от статуса радиационного воздействия (n = 6 830)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | | Подверженность радиационному воздействию | | | |  |
| Не подвергшиеся  (n=2535) | | Подвергшиеся  (n=4295) | |  |
| N | % | N | % | Р |
| Пол | Женщины | 1233 | 48,6 | 2182 | 50,8 | 0,084 |
| Мужчины | 1302 | 51,4 | 2113 | 49,2 |
| Возраст, лет | ≤ 39 | 55 | 2,2 | 83 | 1,9 | <0,224 |
| 40-49 | 138 | 5,4 | 278 | 6,5 |
| 50-59 | 499 | 19,7 | 903 | 21,0 |
| 60-69 | 788 | 31,1 | 1307 | 30,4 |
| ≥ 70 | 1055 | 41,6 | 1724 | 40,1 |
| АГ | Нет | 242 | 9,5 | 109 | 2,5 | <0,001 |
| Степень 1 | 55 | 2,2 | 88 | 2,0 |
| Степень 2 | 622 | 24,5 | 220 | 5,1 |
| Степень 3 | 1616 | 63,7 | 3878 | 90,3 |
| ФП | Нет | 2171 | 85,6 | 3691 | 85,9 | <0,001 |
| Пароксизмальная | 22 | 0,9 | 56 | 1,3 |
| Персистирующая | 37 | 1,5 | 23 | 0,5 |
| Постоянная | 139 | 5,5 | 483 | 11,2 |
| Не определена | 166 | 6,5 | 42 | 1,0 |
| СД | Нет | 2126 | 83,9 | 3370 | 78,5 | <0,001 |
| Есть | 409 | 16,1 | 925 | 21,5 |
| Ожире-ние | Нет | 2405 | 94,9 | 4201 | 97,8 | <0,001 |
| Есть | 130 | 5,1 | 94 | 2,2 |
| ХСН | Нет | 1900 | 75,0 | 3034 | 70,6 | <0,001 |
| Есть | 635 | 25,0 | 1261 | 29,4 |
| Повторный инсульт | | 389 | 15,3 | 1190 | 27,7 | <0,001 |
| Исход | Умер | 163 | 6,4 | 461 | 10,7 | <0,001 |
| Примечание - АГ-артериальная гипертензия, СД-сахарный диабет, ФП-фибрилляция предсердий, ХСН-хроническая сердечная недостаточность | | | | | | |

Подводя итог данному фрагменту диссертационного исследования, можно сделать вывод о том, что заболеваемость и смертность от инсульта в Казахстане и ВКО остаётся высокой и имеет тенденцию к дальнейшему росту. Доля ИИ в структуре ЦВС составляет 62,3 %, а частота постоянной формы ФП у пациентов с ИИ выше, чем у пациентов с геморрагическим инсультом, в то время как частота пароксизмальной формы ФП является одинаковой. Факторами риска развития повторного инсульта являются мужской пол, возраст от 50 лет и старше, а также постоянная форма ФП. К факторам, оказывающим значимое влияние на летальный исход, относят ХСН 2 степени, ИМТ от 35,0 до 39,9 и артериальную гипертензию 2 степени. На долю инсульта неопределённой этиологии в структуре ишемических инсультов приходится 31 %, что позволяет ему быть вторым по распространённости. Пациенты, проживающие в районе бывшего СИЯП, имеют неблагоприятные характеристики ЦВС по сравнению с пациентами, не подверженными радиационному воздействию [184].

В ходе нашего исследования в крупных инсультных центрах мы обнаружили, что в выписках отсутствует диагноз инсульта неопределенной этиологии. Признаки, позволяющие диагностировать криптогенный инсульт, были выявлены авторами при более тщательном анализе историй болезни пациентов с ИИ. Тем самым, пациенты не получали должного диагностического подхода и терапевтической тактики.

Еще одной вероятной причиной высоких показателей смертности по ВКО могло явиться отсутствие надлежащего объема ранних интервенционных вмешательств при ишемическом инсульте.

Также немаловажную роль играет проживание части населения ВКО в экологически неблагополучных местах (территория бывшего СИЯП).

Таким образом, изучение динамики основных показателей, характеризующих распространенность инсультов у населения Казахстана, позволило сделать вывод о необходимости рассмотрения вопроса более эффективного менеджмента инсультов неопределенной этиологии, так как на данный момент инсульты неопределенной этиологии занимают второе место в структуре ишемических инсультов. Наиболее важным, и нерешенным на сегодняшний день, представляется вопрос поиска скрытых форм нарушения ритма в виде ФП у таких пациентов.

**3.2 Изучение предикторов наличия фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии**

ФП является наиболее частой встречающейся аритмией в клинической практике, и ее распространенность увеличивается из-за старения населения, изменения образа жизни и повышения уровня ожирения. ФП может протекать как в постоянной, так и в пароксизмальной или персистирующих формах. Так или иначе, все подтипы связаны с повышенным риском инсульта и других тромбоэмболических осложнений. Известно, что наличие ФП пятикратно повышает риск кардиоэмболического инсульта [185]. Несмотря на то, что распространенность ФП среди населения в целом низкая, модели прогнозирования риска могут выявлять лиц для выборочного скрининга ФП [186].

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

Намибыли проанализированы данные 981 человека с основным диагнозом ИИ. Более половины исследуемых (52,7%) были мужского пола. При сравнении групп с ФП и без нее по половому признаку, было установлено, что в группе с ФП было статистически значимо меньше мужчин (35,9%), чем в группе без ФП (55,8%). Средний возраст пациентов исследования составил 66 лет. Пациенты, имеющие сопутствующую ФП были достоверно старше. Поло-возрастные данные пациентов представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Поло-возрастные характеристики 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 |
| Примечание - ФП-фибрилляция предсердий | | | | |

При проведении анализа сопутствующих клинических состояний у пациентов с ФП и без нее, нами были выявлены следующие закономерности: у пациентов с ФП значительно чаще регистрировался ранее перенесённый инсульт (35,9% против 24,0%, р= 0,002), а также ХСН (84,3% против 17,6% р<0,001). Тромбоэмболия в анамнезе также чаще регистрировалась у пациентов с ФП (1,3% против 0,2%, р= 0,057), однако уровень статистической значимости различий не достиг критической отметки. АГ любой степени, а также сахарный диабет были в равной мере присущи как группе пациентов с ФП, так и без неё (таблица 23, рисунок 14).

Таблица 23 - Клинические характеристики пациентов в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактор | Все пациенты  (n=981) | Пациенты без ФП(n=828) | Пациенты с ФП(n=153) | p |
| 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 |
| Примечание - АГ-артериальная гипертензия, СД-сахарный диабет, ТЭ-тромбоэмболия, ФК ХСН-функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП-фибрилляция предсердий | | | | |

При анализе лабораторных данных в зависимости от наличия ФП удалось установить следующие закономерности: уровни мочевины и глюкозы, а также такие показатели коагулограммы как ПВ и МНО в группе с ФП были статистически значимо выше, чем в группе без неё. Уровни же холестерина и триглицеридов, ЛПНП а также ПИ у пациентов с ФП были достоверно ниже. При сравнении уровней креатинина, ЛПВП, калия, натрия, фибриногена и АЧТВ статистически значимых различий между сравниваемыми группами установить не удалось. Результаты сравнения представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Лабораторные данные пациентов в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактор | Все пациенты  (n=981) | Пациенты без ФП(n=828) | Пациенты с ФП(n=153) | p |
| 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 |
| Примечание - 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 тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ПИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение | | | | |

В результате применения многофакторного анализа были отобраны 6 факторов для итоговой прогностической модели. Оценка отношения шансов наличия ФП и статистической значимости для каждого из факторов представлена в таблице 25. Согласно данной таблице у лиц мужского пола было в 2,43 раза меньше шансов наличия ФП, также повышение холестерина и ПИ снижали шансы ФП в 1,47 и 1,01 раз, соответственно. Повторный инсульт увеличивал шансы ФП в 1,69 раз, увеличение возраста в 1,05 раз, более продвинутый класс ХСН в 5,52 раза.

Таблица 25 - 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 | - | - |
| ПИ (%) | 0,98; 0,97-0,99 | <0,001 | 0,99; 0,97-0,99 | 0,02 |
| Примечание - ДИ – доверительный интервал, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ПИ-протромбиновый индекс, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности | | | | |

В результате анализа зависимости вероятности наличия ФП от воздействия различных факторов при помощи метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель (1):

P=1/(1+е -z)

z=-3,51+1,709\*XФК ХСН+ 0,526\*Xповт+ 0,053\*Xвозр –0,016\*XПИ-0,382\*Xхол- 0,888\*Xпол

где Р – вероятность наличия ФП,

XФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (0 – нет ХСН, 1 – I класс, 2 – II класс,3 – III класс, 4 – IVкласс), Xповт – повторный инсульт (0 – отсутствие, 1 – наличие), Xвозр – возраст (лет), XПИ – протромбиновый индекс (%), Xхол – уровень холестерина(ммоль/л), Xпол – пол (0 – женский, 1 – мужской).

Полученная прогностическая модель была статистически значимой (р<0,001). Исходя из коэффициента детерминации R2 Нэйджелкерка, в ней были учтены 53,8% факторов, оказывающих влияние на вероятность наличия ФП. Исходя из коэффициента регрессии прогрессирование функционального класса ХСН, перенесенный инсульт в анамнезе и увеличение возраста сопровождались увеличением риска наличия ФП. Протромбиновый индекс, уровень холестерина и мужской пол, имели обратную связь с риском наличия ФП.

В результате применения анализа ROC-кривых значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовали наивысшие значения чувствительности и специфичности, составило 0,133. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наличия ФП. Чувствительность метода составила 83,5%, специфичность - 85,5%. Диагностическая эффективность модели составила 85,2%. 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 была равна 96,8% (672 верно предсказанных случаев отсутствия ФП из 694 предсказанных случаев отсутствия ФП). 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±0,012 (95% ДИ: 0,898-0,944), что соответствует хорошему качеству модели (рисунок 16).

При поиске данных по существующим способам прогнозирования ФП, нами был найден ряд подобных работ. Однако отсутствовали данные полученные на пациентах с ИИ. Известен способ прогнозирования риска развития ФП при отсутствии структурной и клапанной патологии сердца у лиц с нормальными размерами левого предсердия. Процедура основывается на проведений эхокардиографии для выявления клапанной патологии, врожденных пороков сердца и наличия зон гипокинеза. Вторым шагом в данном исследовании являлось проведение тканевого допплеровского исследования и электрокардиографии высокого разрешения. Используя полученные данные, ученые построили математическую формулу для расчета риска развития ФП [187].

Еще одним способом на основании данных, полученных при эхокардиографии является способ прогнозирования возникновения ФП у пациентов с сердечной недостаточностью. Эта модель рассматривает такие факторы как индексы среднего и минимального объемов левого предсердия, фракции активного и пассивного изгнания левого предсердия и индекс расширения левого предсердия, а также дополнительно регистрируют ЭКГ [188].В данных моделях учитываются лишь данные инструментальных методов, и не учитываются такие важные показатели как возраст, сопутствующая патология и данные лабораторных исследований.

Существует способ прогнозирования ФП у больных ишемической болезнью сердца. Авторы данной модели провели иммуноферментный анализ крови на наличие Chlamydia pneumoniae, определили уровни воспалительных маркеров: С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли альфа и при серопозитивном результате, при уровне СРП выше 1,8 мг/л и уровне ФНОα выше 2,4 пг/дл прогнозировали возникновение ФП [189]. Однако данные лабораторные исследования не включены в рутинное исследование пациентов, что значительно затрудняет широкое использование модели.

Описан способ прогнозирования риска развития ФП у женщин с ИБС. Данный способ объединил в себе данные эхокардиографии , а именно толщину межжелудочковой перегородки , лабораторные показатели(уровни глюкозы и триглицеридов), определение полиморфизма A1220G Asn363Ser гена GCCR, возраст и массу тела пациента. Модель имеет хорошие характеристики в виде чувствительности способа 63,6%, специфичности 99%, положительной предсказующей ценности 87%, отрицательной предсказующей ценности 96% , однако использование данной модели ограничено гендером [190].

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 в виде холестерина имел обратную связь с риском ФП. Анализируя литературу, мы обнаружили большую разнородность данных в этом вопросе. Существуют как работы с доказательством прямой связи показателей липидограммы с ФП, отсутствием связи с ФП, так и с обратной связью уровней холестерина и ЛПНП с ФП [191–194]. Таким образом, в данной сфере необходимо проведение больших, рандомизированных исследований для уточнения наличия и направления связи ФП с липидным составом крови у пациентов с ИИ (рисунок 14).

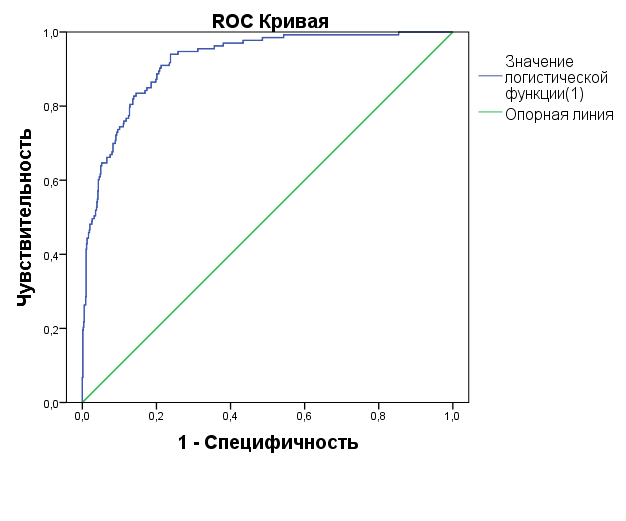


Рисунок 14 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ФП от значения логистической функции (1)

Модель реализована в виде удобного в использовании калькулятора на базе Excel. Рассмотрим на примере использование данного калькулятора. Пациент в возрасте 72 года, госпитализированный по поводу наличия симптомов инсульта, женского пола, с первым ФК ХСН, не переносивший инсульт ранее, с уровнем холестерина 5,3 ммоль/л и ПИ 82,5 имеет высокую вероятность наличия ФП, так как значение Р у него составило 0,209 , что превышало критическое значение в 0,133 (рисунок 15).

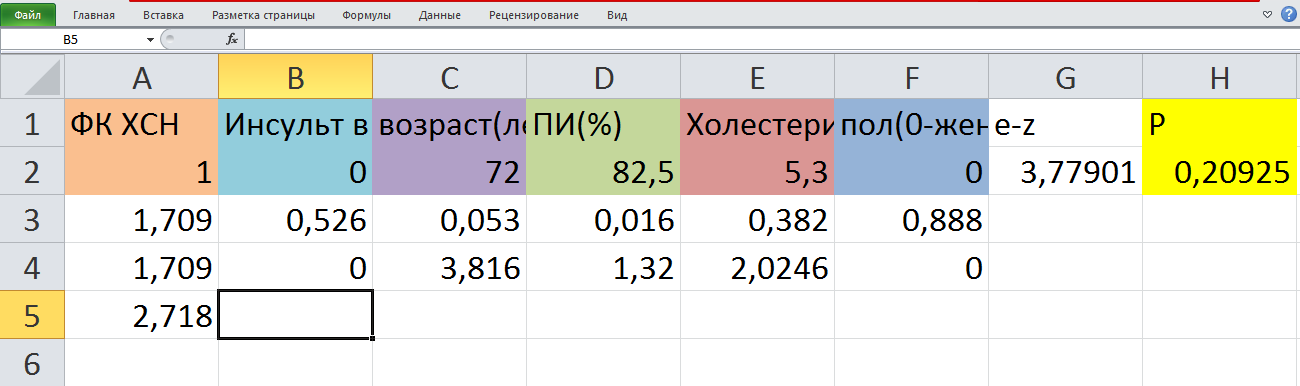


Рисунок 15 - Калькулятор прогноза ФП

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что отбор пациентов для длительного мониторинга сердечного ритма можно производить, опираясь на наличие предикторов наличия ФП. Таковыми предикторами в нашем исследовании явились: функциональный класс хронической сердечной недостаточности, инсульт в анамнезе, возраст, пол, уровень холестерина и протромбиновый индекс. Наша модель является универсальным и незатратным инструментом для выявления вероятности наличия ФП, так как все факторы, вошедшие в модель, определяются при рутинном обследовании пациентов с ИИ [195].

Анализируя работы наших предшественников по поиску предикторов ФП мы выяснили, что в тех или иных комбинациях, такие предикторы как возраст, пол, инсульт в анамнезе, ХСН и уровень липидов в крови встречались в ряде исследований. Наиболее часто включаемыми в модели предикторами явились: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, пол и систолическое АД [186,р. 586].

**3.3 Изучение выявляемости фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии**

Затруднения в диагностике представляют собой пароксизмальные или персистирующие формы ФП в виду своей кратковременности и асимптомного течения. Однако процесс тромбообразования имеет место даже при кротковременных эпизодах ФП. Механизм возникновения тромбов при ФП представляется триадой Вирхова, включающей в себя процессы стаза крови в левом предсердии, структурными нарушениями эндотелия сосудов и каскадом патологических процессов в свертывающей системе крови ведущих к гиперкоагуляции. Тромб, зачастую образующийся в ушке левого предсердия, становится причиной инсульта или других тромбоэмболических осложнений [196].

На данном этапе исследования мы выявляли ФП у пациентов с криптогенным инсультом при помощи разных методик мониторирования сердечного ритма. В качестве группы контроля выступили пациенты, получившие Холтеровский мониторинг сердечного ритма в течении 24 часов, в качестве же группы исследования – пациенты, которым отслеживали сердечный ритм при помощи устройства на базе смартфона. Наряду с этим мы оценивали факторы, ассоциированные с обнаруженной ФП.

В таблице 26 продемонстрированы результаты сравнения 2 групп пациентов по ряду демографических и клинических факторов в зависимости от метода мониторирования сердечного ритма. В группе контроля(24-часовой ХМ) насчитывалось 50,8% мужчин, а в группе исследования -54,4% (р=0,578). Медиана возраста в группе холтеровского мониторирования составляла 63 года, а в группе мониторирования на устройстве она составляла 65 лет, однако разница была статистически не значимой (р=0,286). Артериальная гипертензия той или иной степени была зарегистрирована у 98,9% пациентов в группе контроля и в группе исследования. Подавляющее большинство пациентов с АГ, то есть около 92% имели АГ 3 степени в обеих группах исследования. Ишемическая болезнь сердца была зарегистрирована у 13% пациентов в группе контроля и в 14,4% - в группе исследования (р=0,743). Хроническая сердечная недостаточность также в равной степени была распространена в обеих группах (р=0,783). Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 18,6% пациентов контрольной группы и у 21,1% пациентов в группе исследования(р=0,630). Как следует из изложенной выше информации, пациенты в группе контроля и в группе были сопоставимы по своим характеристикам.

Таблица 26 - Анализ факторов в зависимости от метода мониторирования

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель |  | Метод записи ритма сердца | | p |
| 24-часовое мониторирование по Холтеру(n=177) | Запись ЭКГ на портативном устройстве(n=90) |
| Пол,  абс. (%) | Женщины | 87 (49,2) | 41 (45,6) | 0,578 |
| Мужчины | 90 (50,8) | 49 (54,4) |
| Возраст, Me [Q1-Q3] | лет | 63 [56 - 72] | 65 [58 - 73] | 0,286 |
| АГ, абс. (%) | Отсутствие АГ | 2 (1,1) | 1 (1,1) | 0,571 |
| I степени АГ | 1 (0,6) | 2 (2,2) |
| II стенени АГ | 12 (6,8) | 4 (4,4) |
| III степени АГ | 162 (91,5) | 83 (92,2) |
| ИБС, абс. (%) | Нет ИБС | 154 (87,0) | 77 (85,6) | 0,743 |
| Есть ИБС | 23 (13,0) | 13 (14,4) |
| ФК ХСН, абс. (%) | Нет ХСН | 158 (89,3) | 78 (86,7) | 0,783 |
| I ФК ХСН | 4 (2,3) | 2 (2,2) |
| II ФК ХСН | 15 (8,5) | 10 (11,1) |
| СД, абс. (%) | Нет СД | 144 (81,4) | 71 (78,9) | 0,630 |
| Есть СД | 33 (18,6) | 19 (21,1) |
| Примечание - АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ФК ХСН- функциональный класс хронической сердечной недостаточности, СД-сахарный диабет | | | | |

ФП была обнаружена у 5 (2,8%) пациентов при Холтеровском мониторинге в течение 24 часов. Одноканальная запись ЭКГ по несколько раз в сутки при помощи устройства на базе смартфона позволила зарегистрировать ФП у 8 (8,9%) пациентов.

Различие было статистически значимым (p = 0,038). Результаты сравнения представлены на рисунке 16.

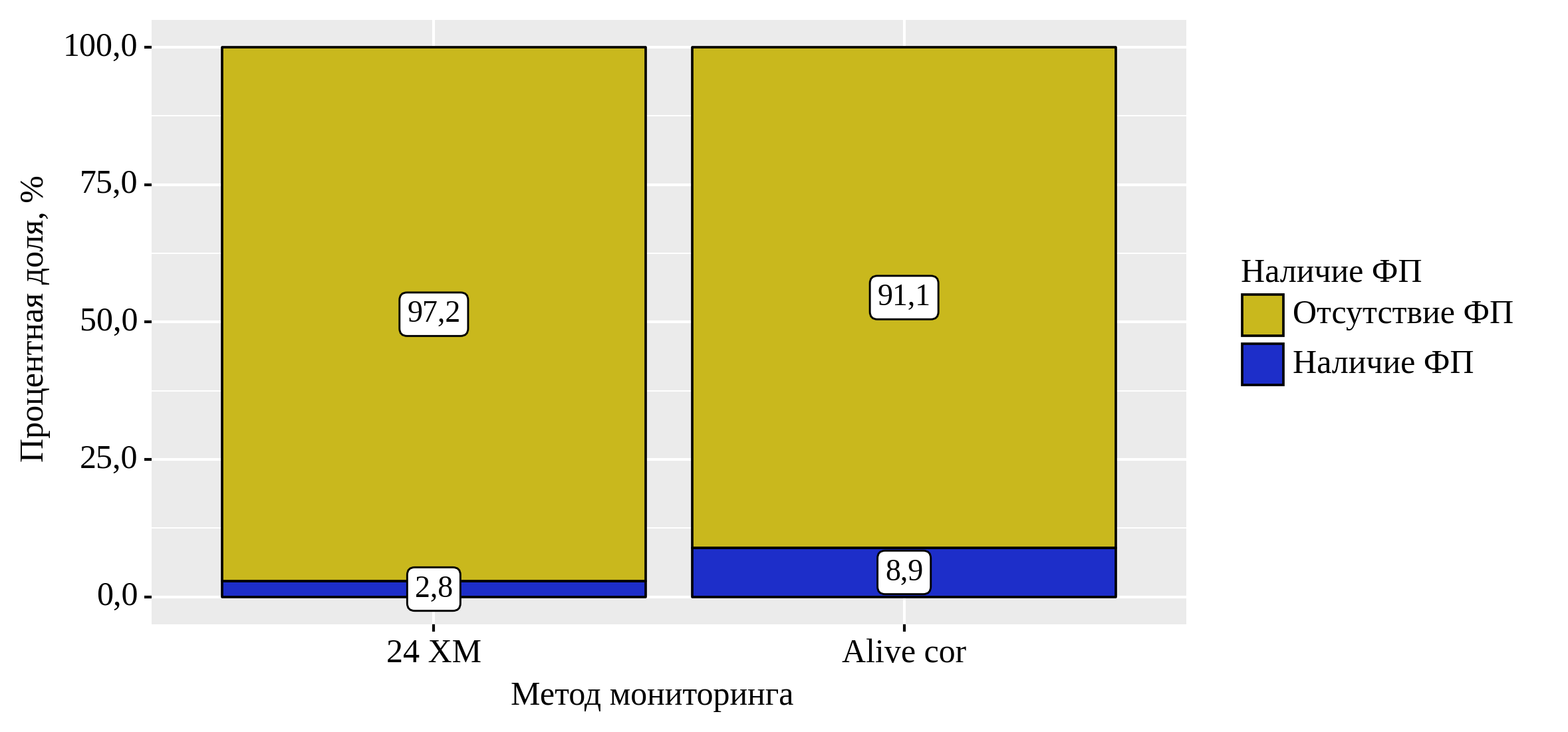


Рисунок 16 – Анализ показателя "Наличие ФП" в зависимости от показателя "Метод мониторинга"

Шансы наличия ФП в группе устройства на базе смартфона были выше в 3,356 раза, по сравнению с группой 24 ХМ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,065 – 10,577).

На рисунке 17 представлена ЭКГ запись пациента с ФП, распознанной программой.

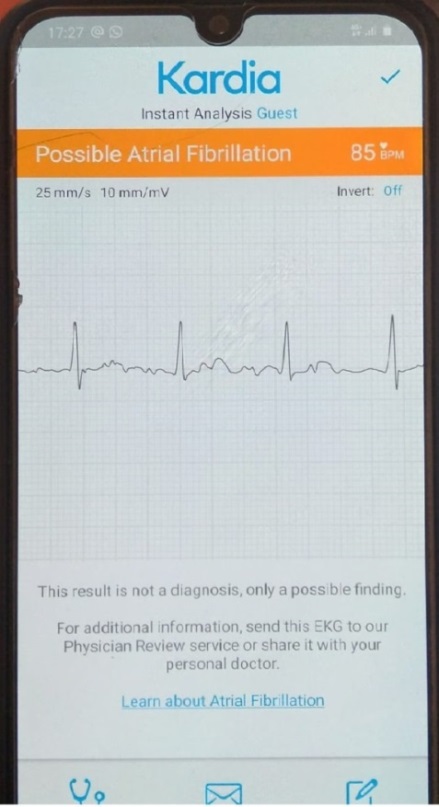


Рисунок 17 - ЭКГ пациента с ФП на устройстве на базе смартфона

По итогам данного этапа исследования можно сделать заключение, что при использовании устройства на базе смартфона было выявлено достоверно больше случаев ФП, чем при использовании рутинного метода. Данная клиническая находка позволила сменить в тактике лечения антиаггреганты на антикоагулянты, а также назначить антиаритмические препараты, тем самым произведя более эффективную профилактику повторного инсульта [197].

В исследовании Koh и соавторов у пациентов с криптогенным ИИ удалось выявить скрытую ФП в 9,5% случаев при помощи устройства на базе смартфона. Длительность наблюдение сердечного ритма в данном исследовании составила 30 дней, то есть включала не только стационарный, но и амбулаторной периоды наблюдения после инсульта, с чем видимо и связано большая доля выявленных случаев, по сравнению с нашим исследованием [113,р. 29]. Ещё одно подобное исследование включало пациентов с криптогенным инсультом, а также с транзиторной ишемической атакой. Здесь при помощи устройства на базе смартфона Zenicor EKG-2 ритм сердца мониторировался в течение 21 дня. Доля выявленной ФП составила в данном исследовании 11,4% [198]. Таким образом можно сделать вывод, что более длительный мониторинг сердечного ритма приводит к более высокой выявляемости данного нарушения ритма.

В фокусе внимания рассматриваемого этапа исследования была профилактика повторного инсульта. Вторичная профилактика инсульта представляется крайне важным этапом менеджмента инсультов, ввиду того что каждый следующий инсульт протекает тяжелее и имеет больше фатальных последствий, чем первое цереброваскулярное событие.

**3.4 Изучение выявляемости** **фибрилляции предсердий и факторов риска инсульта у пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами**

На данном этапе нашей работы мы определили долю и нагрузку вновь возникшей ФП у пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами, а также оценили частоту встречаемости факторов риска инсульта у пациентов с ФП.

Субклиническая ФП, являющаяся находкой при анализе записей имплантированных сердечных устройств у пациентов с ХСН, имеет такие же последствия, как и клиническая ФП. Своевременное назначение антикоагулянтных препаратов, после оценки риска инсульта позволяет предотвратить это состояние [199].

В данном разделе исследования фокус нашего внимания был направлен на первичную профилактику, поэтому большинство пациентов не имели инсульт в анамнезе (91 %). Впервые выявленную ФП удалось зарегистрировать у 19,8 % пациентов с имплантированными сердечными устройствами. Большинство пациентов (73,9%) были представителями мужского пола, а средний возраст исследуемых составил 57 (50-63,5) лет. Средняя длительность мониторинга была равна 3,5 (2-4,5) года. КВД были имплантирован 54,1%, а СРТ-Д - 45,9% пациентам. Ишемической кардиомиопатией страдали 26,1 % исследуемых, в то время как дилатационной и гипертрофической - 11,7% и 9,9%, соответственно. Чуть менее половины пациентов (48,6%) переносили инфаркт миокарда в прошлом. Артериальная гипертензия была сопутствующим заболеванием у 47,7% пациентов, а сахарный диабет у 17,1%. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 27.

Таблица 27 - Описательная характеристика пациентов с имплантированными сердечными устройствами

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категориальные переменные | | |
| Показатель | Абсолютное значение | % |
| 1 | 2 | 3 |
| ФП | 22 | 19,8 |
| Мужчины | 82 | 73,9 |
| ИКМП | 29 | 26,1 |
| ДКМП | 13 | 11,7 |
| ГКМП | 11 | 9,9 |
| ПИМ | 54 | 48,6 |
| Инсульт в анамнезе | 10 | 9,0 |
| ХСН | 97 | 87,4 |
| СД | 19 | 17,1 |

Продолжение таблицы 27

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 |
| СССУ | 3 | 2,7 |
| АГ | 53 | 47,7 |
| ПБЛНПГ | 44 | 39,6 |
| ППС | 4 | 3,6 |
| ЖТ | 24 | 21,6 |
| КВД | 60 | 54,1 |
| СРТ-Д | 51 | 45,9 |
| Количественные переменные | | |
| Показатель | M±SD /Me | 95% ДИ/Q1–Q3 |
| Возраст, лет | 57 | 50 – 63,5 |
| CHA2DS2VASc, баллов | 2 | 2 – 3,5 |
| ИМТ, M ± SD, кг/м² | 28,23 ±5,26 | 27,17 – 29,3 |
| Длительность мониторинга, лет | 3,5 | 2-4,5 |
| Примечание - АГ- артериальная гипертензия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖТ- желудочковая тахикардия, ИКМП- ишемическая кардиомиопатия, ИМТ – индекс массы тела, КВД - кардиовертер-дефибриллятор, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПИМ –перенесенный инфаркт миокарда, ППС – приобретенный порок сердца, СД – сахарный диабет, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП - фибрилляция предсердий , ХСН - хроническая сердечная недостаточность | | |

При оценке инструментальных данных у пациентов с имплантированными сердечными устройствами было установлено, что фракция выброса левого желудочка в среднем была снижена и составила 29% (26-35%), а также наблюдалось дилатация ЛП со средним значением этого показателя в 4,5 см. (4,2-4,8см.).Изучение лабораторных данных выявило следующие закономерности: натрийуретический пептид был значительно повышен, а также наблюдалось повышение уровня глюкозы. Средние же уровни Д-димера, креатинина, холестерина и фибриногена не превышали норму (таблица 28).

Таблица 28 - Данные инструментальных и лабораторных исследований пациентов с имплантированными сердечными устройствами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Единица измерения | M±SD /Me | 95% ДИ / Q1–Q3 |
| ФВ ЛЖ, Ме | % | 29 | 26 – 35 |
| Диаметр ЛП, Ме | см | 4,5 | 4,2 – 4,8 |
| NT-proBNP, Me | пг/мл | 1876 | 1166,25 – 4474,25 |
| D- димер, Me | мкг/мл | 0,37 | 0,23 – 1,19 |
| Уровень креатинина, Me | мкмоль/л | 88,4 | 75,78 – 106,1 |
| Уровень глюкозы, Me | мг/дл | 101,4 | 92,3 – 118,2 |
| Уровень холестерина,M±SD | ммоль/л | 4,85±1,32 | 4,59 – 5,11 |
| Уровень фибриногена, Me | г/л. | 3,3 | 2,7 – 3,93 |
| Примечание - ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочки | | | |

Исходя из данных, представленных в таблице 28, в группе пациентов с выявленной ФП (n=22), риск инсульта по шкале CHA2DS2VASc был оценен как высокий, как среди мужчин, так и среди женщин. Для оценки вероятности кровотечений у данных пациентов была использована шкала HAS BLED. Средний балл был равен 2 (IQR 1;2). Пациенты с баллом равным 3 (22,7%) были расценены нами как пациенты с высоким риском кровотечения. Остальные же 77,3 % пациентов имели низкий риск кровотечения и, соответсвенно, не имели противопоказаний к терапии антикоагулянтами. Вместе с тем, окончательное решение о приеме ОАК принималось в индивидуальном порядке с учетом ряда факторов (таблица 29).

Таблица 29 - Анализ оценки риска инсульта по шкале CHA2DS2VASc в зависимости от пола

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Категории | Оценка риска инсульта по шкале CHA2DS2VASc (баллов) | | p |
| Me | Q1-Q3 |
| Пол | Женщины | 3 | 2,75 - 3,75 | 0,125 |
| Мужчины | 2 | 1 - 3 |

При проведении анализа сопутствующего диагноза пациента в зависимости от наличия ФП нам не удалось выявить достоверных различий. Результаты анализа представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Анализ диагноза пациента в зависимости от наличия ФП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Категория исхода | Нет ФП(n=89) | Есть ФП(n=22) | р |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| КМП, абс.(%) | Отсутствие | 50 (56,18) | 8 (36,36) | 0,115 |
| Ишемическая КМП | 23 (25,84) | 6 (27,27) |
| Дилатационная КМП | 10 (11,24) | 3 (13,64) |
| ГипертрофическаяКМП | 6 (6,74) | 5 (22,73) |
| ПИМ, абс.(%) | Нет | 43 (48,31) | 14 (63,64) | 0,198 |
| Есть | 46 (51,69) | 8 (36,36) |
| Инсульт в анамнезе, абс. (%) | Нет | 80 (89,89) | 21 (95,45) | 0,683 |
| Есть | 9 (10,11) | 1 (4,55) |
| ФК ХСН, абс. (%) | Отсутствие ХСН | 11 (12,36) | 3 (13,64) | 0,063 |
| ФК ХСН - I | 3 (3,37) | 1 (4,55) |
| ФК ХСН - II | 9 (10,11) | 7 (31,82) |
| ФК ХСН - III | 60 (67,42) | 9 (40,91) |
| ФК ХСН - IV | 6 (6,74) | 2 (9,09) |
| СД, абс. (%) | Нет СД | 74 (83,15) | 18 (81,82) | 1 |
| Есть | 15 (16,85) | 4 (18,18) |
| СССУ, абс.(%) | Нет СССУ | 87 (97,75) | 21 (95,45) | 0,488 |
| Есть | 2 (2,25) | 1 (4,55) |
| Степень АГ,  абс. (%) | Нет АГ | 47 (52,81) | 11 (50) |  |
| I степень АГ | 4 (4,49) | – |

Продолжение таблицы 30

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  | II стенень АГ | 13 (14,61) | 3 (13,64) | 0,831 |
| III степень АГ | 25 (28,09) | 8 (36,36) |
| Наличие АГ,  абс. (%) | Нет | 47 (52,81) | 11 (50) | 0,813 |
| Есть | 42 (47,19) | 11 (50) |
| ПБЛНПГ, абс. (%) | Нет | 55 (61,8) | 12 (54,55) | 0,628 |
| Есть | 34 (38,2) | 10 (45,45) |
| Степень АВ блокады, абс. (%) | Нет | 84 (94,38) | 22 (100) | 1 |
| I степень АВ блокады | 3 (3,37) | – |
| II степень АВ блокады | 1 (1,12) | – |
| III степень АВ блокады | 1 (1,12) | – |
| ППС, абс. (%) | Нет | 87 (97,75) | 20 (90,91) | 0,175 |
| Есть | 2 (2,25) | 2 (9,09) |
| ЖТ, абс. (%) | Нет | 67 (75,28) | 20 (90,91) | 0,151 |
| Есть | 22 (24,72) | 2 (9,09) |
| ХБП, абс. (%) | Нет | 81 (91,01) | 19 (86,36) | 0,453 |
| Есть | 8 (8,99) | 3 (13,64) |
| Стадия ХБП,  абс. (%) | 2 стадия | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 0,804 |
| 3 стадия | 5 (71,4) | 2 (28,6) |
| 4 стадия | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Примечание - АГ- артериальная гипертензия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖТ- желудочковая тахикардия, ИКМП- ишемическая кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПИМ –перенесенный инфаркт миокарда, ППС – приобретенный порок сердца, СД – сахарный диабет, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП - фибрилляция предсердий , ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность | | | | |

Нами были собраны данные о приеме медикаментов на момент поступления пациентов в стационар. Была оценена адекватность антигипертензивной терапии. Отсутствие в лечении антигипертензивных препаратов, а также отсутствие информации о приеме медикаментов в анамнезе мы расценили как неадекватную терапию, упоминание о приеме ингибиторов АПФ, β-блокаторов и мочегонных препаратов в корректных дозах было расценено как адекватная терапия, прием же только мочегонных препаратов мы расценили как частично адекватную терапию. Соотношение количества и доли пациентов в зависимости от получаемого лечения приведены в таблице 31.

Таблица 31 - Оценка адекватности проводимой антигипертензивной терапии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Категории | Абс. | % |
| Антигипертензивная терапия | Неадекватная терапия | 26 | 49,1 |
| Адекватная терапия | 20 | 37,7 |
| Частично адекватная терапия | 7 | 13,2 |

Доля пациентов с неадекватной антигипертензивной терапией в группе с ФП (72,7%) действительно была выше, чем в группе без ФП (42,9). Однако разница была статистически незначимой (таблица 32).

Таблица 32 - Оценка адекватности проводимой антигипертензивной терапии в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Категории | ФП | | р |
| Нет ФП  (n=42) | Есть ФП  (n=11) |
| Антигипер-тензивная терапия | Неадекватная терапия | 18 (42,9) | 8 (72,7) | 0,205 |
| Адекватная терапия | 18 (42,9) | 2 (18,2) |
| Частично адекватная терапия | 6 (14,3) | 1 (9,1) |

Анализируя инструментальные данные пациентов с ИКД, мы установили, что в группе с наличием ФП доля правожелудочковой стимуляции была статистически значимо выше (р=0,043). Согласно полученным данным, при оценке уровня креатинина в зависимости от наличия ФП, нами были установлены достоверные различия (p=0,027). При анализе других лабораторных данных в зависимости от наличия ФП, не удалось выявить статистически значимых различий. Результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Анализ лабораторных и инструментальных данных пациента в зависимости от наличия ФП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Единицы измерения | Нет ФП (n=89) | Есть ФП (n=22) | р |
| NT-proBNP,  Me [Q1-Q3] | пг/мл | 1881,5  [1166,25 - 4432,25] | 1853  [1323 - 4480,25] | 0,912 |
| D- димер,  Me [Q1-Q3] | мкг/мл | 0,32[0,24 - 0,8] | 0,68 [0,2 - 1,68] | 0,324 |
| Креатинин,  Me [Q1-Q3] | мкмоль/л | 86,15[70,25 - 100,75] | 103,4  [87,72 - 112,75] | 0,027\* |
| СКФ,  Me [Q1-Q3] | мл/мин/  1.73м2 | 79 [65 – 90] | 66 [59 – 88] | 0,186 |
| Глюкоза,  Me [Q1-Q3] | мг/дл | 102,15 [92,1 - 118,75] | 100,25[92,85 - 116] | 0,991 |
| Холестерин,  M ± SD (95% ДИ) | ммоль/л | 4,77 ± 1,34  (4,49 – 5,05) | 5,14 ± 1,2  (4,6 – 5,69) | 0,243 |
| Фибриноген,  Me [Q1-Q3] | г/л. | 3,3[2,7 - 3,9] | 3,31[2,6 - 4,08] | 0,978 |
| Стимуляция ПЖ,  Me [Q1-Q3] | % | 1[0,0 – 5,5] | 11[9,0 – 53,5] | 0,043\* |
| ФВ ЛЖ,  Me [Q1-Q3] | % | 29[26 – 35] | 28[25 – 35] | 0,739 |
| ЛП диаметр,  Me [Q1-Q3] | см. | 4,5[4,2 – 4,8] | 4,3[4,0 – 5,0] | 0,914 |
| Примечание - ЛП-левое предсердие, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка,ПЖ-правый желудочек, NT-proBNP-натрийуретический пептид | | | | |

Оценка зависимости вероятности выявления ФП от уровня креатинина выполнялась с помощью ROC-анализа (рисунок 18). Площадь под ROC-кривой составила 0,653 с 95% ДИ: 0,528-0,779. Полученная модель была статистически значимой (p=0,017). Пороговое значение уровня креатинина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 103,4 мкмоль/л (рисунок 19). При значении уровня креатинина выше или равном ему, прогнозировалось выявление ФП. Чувствительность и специфичность метода составили 54,5% и 76,7% соответственно.



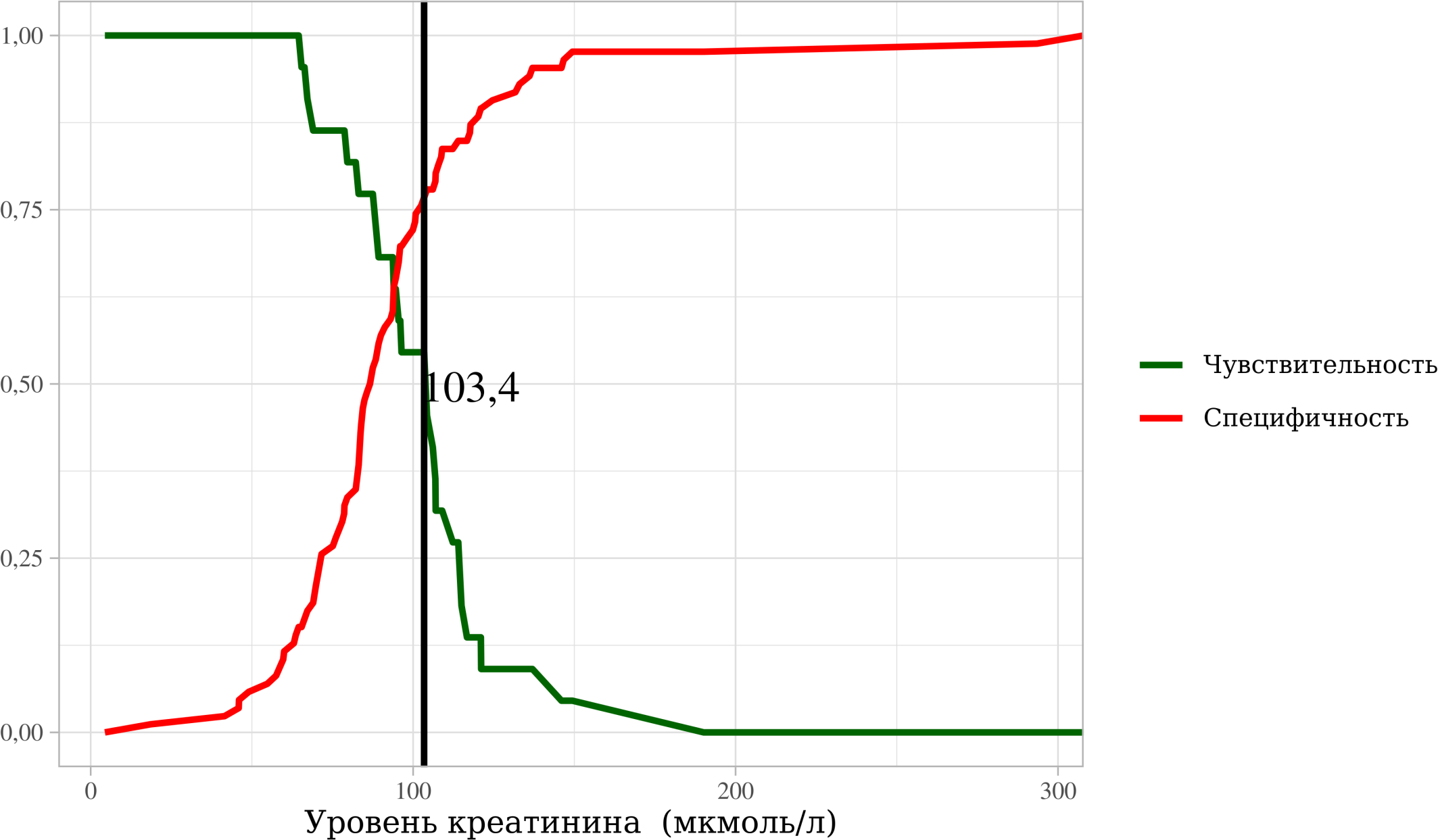
Рисунок 18 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ФП от уровня креатинина

Рисунок 19 - Анализ чувствительности и специфичности наличия ФП в зависимости от уровня креатинина

Установленное пороговое значение данного показателя было раскрыто в анализе методом четырехпольной таблицы с критерием Фишера для расчета риска ФП при повышении креатинина более порогового значения (ОШ, 95%ДИ). Для этого вся когорота больных была разделена по двум признакам: 1 – нет ФП/есть ФП, 2 – концентрация креатинина меньше 103,4/больше 103,4ммоль/л. Это позволило в большей мере установить влияние данного биомаркера на прогнозирование ФП в обследуемой когорте больных (таблица 34).

Таблица 34 - Анализ наличия ФП в зависимости от уровня креатинина

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Категории | Уровень креатинина(ммоль\л) | | p |
| Менее 103.4 | Более 103.4 |
| Наличие ФП | Отсутствие ФП | 70 (85,4) | 19 (65,5) | 0,021 |
| Наличие ФП | 12 (14,6) | 10 (34,5) |
| Примечание - ФП-фибрилляция предсердий | | | | |

Согласно полученным данным при оценке наличия ФП в зависимости от уровня креатинина, нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,021) *(*используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы наличия ФП в группе с содержанием креатинина 103,4 мкмоль/л и более были выше в 3,070 раза, по сравнению с группой с уровнем креатинина менее 103,4 мкмоль/л, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,152 – 8,184).

В проспективном когортном обсервационном исследовании, включавшем 235 818 пациентов, проведенном в рамках добровольной ежегодной программы медицинского осмотра в Японии была изучена связь нарушения функции почек при поступлении с последующим возникновением ФП и связь существующей ФП с развитием почечной недостаточности. Результаты показали, что за 5,9±2,4 года ФП развилась у 2947 пациентов (1,3%). Исходный уровень креатинина сыворотки и скорость клубочковой фильтрации были связаны с риском развития ФП. Фибрилляция предсердий при поступлении была связана с развитием ХБП (ОР (95% ДИ), 1,77 (1,50-2,10) и протеинурии (ОР (95% ДИ), 2,20 (1,92-2,52). Связь наблюдалась у пациентов без терапии АГ или сахарного диабета. Иными словами, наблюдалось взаимное влияние этих двух патологий друг на друга. ХБП увеличивала риск возникновения ФП, а ФП увеличивала риск развития ХБП [200].

Для оценки взаимосвязи различных факторов с суточной нагрузкой ФП, все случае с ФП были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты с бременем ФП≤0,1%, во вторую группу 0,3 - 12,2%, в третью-100%. Среди пациентов с выявленной ФП преобладали пациенты с бременем ФП за сутки 0,1% и менее – 10 (45,5%) пациентов, бремя ФП 0,3-12,2% наблюдалосьу 7 (31,8%) пациентов и бремя ФП 100% у 5 (22,7%) пациентов. При анализе сопутствующих состояний в зависимости от нагрузки ФП, было установлено, что в группе с бременем ФП 100% все пациенты страдали сопутствующей АГ II и III степени. В то время как данное заболевание было присуще лишь 30 % пациентов с бременем ФП 0,1 % и 42,9% пациентов с бременем 0,3-12,2%. Разница была статистически значимой (р=0,034). Распространённость сопутствующих состояний у пациентов с различным бременем ФП и их сравнение представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Анализ диагноза пациента в зависимости от групп бремени фибрилляции предсердий за сутки

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Категории исхода | Группы бремени ФП за сутки | | | p |
| ФП 0,1%  (n=10) | ФП 0,3-12,2%  (n=7) | ФП 100%  (n=5) |
| КМП, абс. (%) | Отсутствие | 3 (30) | 3 (42,86) | 2 (40) | 0,702 |
| ИКМП | 2 (20) | 3 (42,86) | 1 (20) |
| ДКМП | 3 (30) | – | – |
| ГКМП | 2 (20) | 1 (14,29) | 2 (40) |
| ПИМ, абс. (%) | Отсутствие | 7 (70) | 4 (57,14) | 3 (60) | 0,858 |
| Наличие | 3 (30) | 3 (42,86) | 2 (40) |
| Инсульт в анамнезе, абс. (%) | Отсутствие | 10 (100) | 6 (85,71) | 5 (100) | 0,542 |
| Наличие | – | 1 (14,29) | – |
| ФК ХСН, абс. (%) | Отсутствие | 3 (30) | – | – | 0,5 |
| ХСН I ФК | 1 (10) | – | – |
| ХСН II ФК | 3 (30) | 3 (42,86) | 1 (20) |
| ХСН III ФК | 3 (30) | 3 (42,86) | 3 (60) |
| ХСН IV ФК | – | 1 (14,29) | 1 (20) |
| СД, абс. (%) | Отсутствие | 8 (80) | 6 (85,71) | 4 (80) | 1 |
| Наличие | 2 (20) | 1 (14,29) | 1 (20) |
| СССУ, абс. (%) | Отсутствие | 10 (100) | 7 (100) | 4 (80) | 0,225 |
| Наличие | – | – | 1 (20) |
| Степень АГ,  абс. (%) | Отсутствие | 7 (70) | 4 (57,14) | – | 0,043 |
| АГ II стенени | 1 (10) | – | 2 (40) |
| АГ III степени | 2 (20) | 3 (42,86) | 3 (60) |
| Наличие АГ,  абс. (%) | Отсутствие | 7 (70) | 4 (57,14) | – | 0,034 |
| Наличие | 3 (30) | 3 (42,86) | 5 (100) |
| ПБЛНПГ, абс. (%) | Отсутствие | 6 (60) | 3 (42,86) | 3 (60) | 0,868 |
| Наличие | 4 (40) | 4 (57,14) | 2 (40) |
| ППС, абс. (%) | Отсутствие | 9 (90) | 7 (100) | 4 (80) | 0,698 |
| Наличие | 1 (10) | – | 1 (20) |
| ЖТ, абс. (%) | Отсутствие | 9 (90) | 6 (85,71) | 5 (100) | 1 |
| Наличие | 1 (10) | 1 (14,29) | – |
| Примечание - АГ- артериальная гипертензия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖТ- желудочковая тахикардия, ИКМП- ишемическая кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПИМ –перенесенный инфаркт миокарда, ППС – приобретенный порок сердца, СД – сахарный диабет, СССУ – синдром слабости синусового узла, ФП - фибрилляция предсердий , ХСН - хроническая сердечная недостаточность | | | | | |

При рассмотрении взаимосвязи лабораторных данных и суточного бремени ФП, был выявлен факт содержания более высокого уровня натрийуретического пептида, Д-димера и креатинина в крови у пациентов со 100% бременем ФП. В то время как уровни глюкозы, холестерина и фибриногена статистически значимо не различались. Результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Анализ лабораторных данных пациента в зависимости от групп бремени фибрилляции предсердий за сутки

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Единицы измерения | Группы бремени ФП за сутки | | | р |
| ФП 0,1%  (n=10) | ФП 0,3-12,2%  (n=7) | ФП 100%  (n=5) |
| NT-proBNP,  Me [Q1-Q3] | пг/мл | 1781  [1066,5 -2696] | 1383  [1143 -1512] | 6387  [4822,3-7663,2] | 0,037 |
| D- димер,  Me [Q1-Q3] | мкг/мл | 0,53  [0,24 - 0,74] | 0,16  [0,14 -0,32] | 1,69  [1,61 - 2,01] | 0,031  pФП 100% - ФП 0,3-12,2%  = 0,028 |
| Креатинин,  M±SD(95% ДИ) | мкмоль/л | 93,16±17,99  (79,59-106,73) | 95,09±18,44  (76,66-113,51) | 121,08 ±21,68  (90,98-151,18) | 0,036  pФП 0,1 % - ФП 100% = 0,037 |
| Глюкоза,  Me [Q1-Q3] | мг/дл | 104  [92,7-118,47] | 97,8  [93,75-102,55] | 105,6  [99,1 - 151,4] | 0,666 |
| Холестерин,  M±SD(95%ДИ) | ммоль/л | 5,06 ± 1,05  (4,27 – 5,86) | 5,54 ± 1,62  (3,93 –7,16) | 4,73 ± 0,83  (3,58 – 5,88) | 0,519 |
| Фибриноген, Me [Q1-Q3] | г/л. | 2,98  [2,6 - 3,88] | 2,84  [2,54 - 3,82] | 4,5  [3,31 - 5,2] | 0,505 |
| Примечание - ФП-фибрилляция предсердий, NT-proBNP-натрийуретический пептид | | | | | |

Подводя итог данному фрагменту нашего исследования, можно констатировать, что впервые выявленная ФП встречается у 1/5 пациентов с имплантированными сердечными устройствами. Все пациенты с ФП характеризовались высоким риском инсульта и большинство из них являлись потенциальными кандидатами на проведение антикоагуляции. Частота стимуляции правого желудочка у пациентов с ИКД была выше в группе пациентов с ФП. Суточное бремя ФП положительно коррелирует с наличием и степенью АГ, а также с маркерами нарушения функции почек, хронической сердечной недостаточности и тромбоза. Повышенный уровень креатинина является предиктором развития ФП у пациентов имплантированными сердечными устройствами [201].

Клинический случай.

В клинику обратился мужчина 56 лет с жалобами на одышку при подъеме на второй этаж, умеренную утомляемость, общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. Больной получал стандартное лечение СН в течение не менее 3 месяцев (иАПФ, бета-блокаторы, антагонисты МР, петлевые диуретики) в индивидуально подобранных адекватных дозах. ЭКГ при поступлении: QRS 150 мс, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). На эхокардиограмме была обнаружена дилатация всех камер сердца, диффузный гипокинез стенок с акинезом верхушечного, переднего сегментов ЛЖ, а также гипокинез базального, передне-перегородочного сегментов ЛЖ. Фракция выброса была снижена до 35%. Функция ПЖ снижена. После детального обсуждения с командой было принято решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора с функцией ресинхронизации, оснащенного дистанционным мониторингом. Дата имплантации 19 июня 2014 г. В связи с тем, что пациент был подключен к системе дистанционного мониторинга, 5 мая 2020 г. у него диагностирована бессимптомная форма ФП. Эпизод длился 1 мин 22 с. В последующие дни наблюдения также регистрировались эпизоды ФП. Продолжительность эпизодов колебалась от нескольких секунд до 12 часов в сутки. Пациент получил консультацию врача по телефону, риск развития инсульта у него составил четыре балла по шкале CHA2DS2VASc. В лечение рекомендовали добавить антиаритмические препараты (амиодарон 600 мг в сутки) и пероральные антикоагулянты (ривароксабан 20 мг х 1 раз/сут). Позднее периодические эндограммы показали отсутствие ФП.

Таким образом пациент получил дистанционную консультацию во время пандемии COVID-19, что крайне важно, так как пациенты с сердечной недостаточностью и имплантированными сердечными устройствами составляют уязвимую категорию в плане заражения и наличия неблагоприятного исхода при заражении. Современные кардиоваскулярные имплантируемые электронные устройства позволяют врачу следить за состоянием пациентов и немедленно реагировать на ситуации, требующие изменения лечения. Консультации можно проводить полностью онлайн [202].

**3.5 Разработка и внедрение алгоритма поиска фибрилляции предсердий у пациентов с ОНМК**

Разработка и обоснование алгоритма поиска фибрилляции предсердий у пациентов с ОНМК

На предыдущих этапах диссертационного исследования нами были изучены:

* эпидемиология цереброваскулярных болезней и инсульта, на основании чего был сделан вывод о том, что эти нозологии не теряют своей актуальности и имеют тенденцию к росту;
* наличие связи между ФП и повторным инсультом
* выявляемость ФП у пациентов с ИИ неустановленной этиологии при помощи устройства на базе смартфона
* клинические и лабораторные предикторы ФП у пациентов с инсультом.

Это обеспечило более углубленное понимание спектра вопросов, которые должны быть решены для успешного оказания медицинской помощи пациентам с криптогенным инсультом. На основании проведенного исследования нами был разработан «Алгоритм поиска фибрилляции предсердий у пациентов с ОНМК», который представлен на рисунке 20. Проведение комплекса запланированных мероприятий потребует создания междисциплинарных бригад, состоящих из невропатолога, кардиолога, врача функциональной диагностики, лаборанта и вспомогательного медицинского персонала.

Пациенты, поступающие в приёмное отделение стационара осматриваются врачом-неврологом, который для уточнения диагноза назначает ряд необходимых исследований. В их числе КТ или МРТ головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, исследование сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭХО КГ и 24-часовой холтеровский мониторинг) и анализы крови. Первые минуты и часы с момента появления признаков и симптомов инсульта имеют решающее значение и тесно связаны с исходом заболевания. Быстрая оценка, диагностика и принятие решений могут оказать существенное влияние на исход заболевания, сроки выздоровления и качество жизни.

Всем пациентам, поступающим в больницу с подозрением на инсульт, требуется немедленный доступ к сканированию головного мозга и сосудов. Бесконтрастную КТ или МРТ следует использовать первоочередно, как для выявления наличия инсульта, так и для уточнения типа инсульта (ишемический или геморрагический). Комбинированная мультимодальная визуализация сосудов с ангиографией, а в некоторых случаях, сканирование перфузии при помощи КТ или МРТ может выявить пациентов с ишемической пенумброй и потенциально жизнеспособной тканью головного мозга, которым может быть показана срочная реперфузионная терапия. Оценка перфузии может быть особенно полезной при отборе пациентов, подходящих для эндоваскулярной терапии в интервале 6–24 ч, тогда как в интервале 0–6 ч в большинстве случаев можно выбрать только КТ и КТА. Нейровизуализация должна быть приоритетной по прибытии в больницу для всех пациентов с подозрением на инсульт, после обеспечения адекватного дыхания и кровообращения. Анализ крови и другие обследования, такие как электрокардиография, в большинстве случаев могут быть выполнены после визуализации [203].

При дуплексном сканировании сосудов брахиоцефального ствола, возможно получить информацию не только о степени стеноза сонных артерий, но и о характеристиках артериальной стенки, включая размер и консистенцию атеросклеротических бляшек. Несколько исследований выявили, что «осложненные» каротидные бляшки часто связаны с ипсилатеральными неврологическими симптомами и имеют общие ультразвуковые характеристики, а именно, гетерогенность (наличие как гипоэхогенных, так и гиперэхогенных участков). Напротив, «неосложненные» бляшки, которые часто бывают бессимптомными, как правило, однородной консистенции (однородно гипоэхогенные или однородно гиперэхогенные) без признаков изъязвления [204].

Пациентам с подозрением ИИ следует провести ЭКГ в 12 отведениях для оценки сердечного ритма и выявления фибрилляции или трепетания предсердий или признаков структурного заболевания сердца (например, инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка). Эхокардиографию (трансторакальную или чреспищеводную) можно рассматривать у пациентов с подозрением на кардиальную причину инсульта, в том числе у молодых взрослых инсультом, а также при подозрении на инфекционный эндокардит.

Анализ крови должен включать как общий анализ, так и биохимический с определением электролитов, глюкозы, креатинина, а также состояние коагуляции (МНО, АЧТВ).

Получив результаты выше обозначенных процедур, врач определяет к какому подтипу ИИ относится данный случай. Согласно классификации TOAST, существует пять подтипов ИИ, среди которых:

1. Атеротромботический, когда при визуализации крупных артерий головного мозга на стороне поражения выявляется значительный (>50%) стеноз или окклюзия, предположительно из-за атеросклероза.
2. Кардиоэмболический - при наличии кардиальных источников эмбола высокого и среднего риска как-то: ФП, недавно перенесенный инфаркт миокарда и т.д.
3. Лакунарный - пациент должен иметь один из клинических лакунарных синдромов и не должен иметь признаков дисфункции коры головного мозга. У пациента также должны быть нормальные данные КТ/МРТ или верифицироваться соответствующее поражение ствола головного мозга или подкорковых полушарий диаметром менее 1,5 см.
4. Инсульт другой уточнённый этиологии, как то: васкулопатии, состояния гиперкоагуляции или гематологические нарушения.
5. Инсульт неопределённой этиологии, который, диагностируется при невозможности отнести подтип инсульта ни к одному из перечисленных [205].

Пациент с инсультом неопределённой этиологии далее проходит оценку при помощи разработанной нами модели прогнозирования риска ФП, реализованного в виде калькулятора на базе Excel. Калькулятор был сделан с учётом клинических и лабораторных предикторов ФП. Медицинскому персоналу, проводящему оценку риска ФП у данного пациента, необходимо внести в таблицу:

1. функциональный класс ХСН (цифру от 1 до 4).
2. сведения о перенесённом ранее инсульте ( цифру 0 при отсутствии, 1 - при наличии).
3. возраст (цифру, отражающую количество полных лет).
4. протромбиновый индекс (цифру в процентах отражающая ПИ).
5. холестерин (цифру отражающую количество холестерина в ммоль/л.
6. пол (0 - для женского, 1 - для мужского).

После внесения этих данных, в ячейке для Р появится его значение. Исследователю необходимо сравнить полученное значение с критическим в 0,133, так как это значение было получено в результате применения анализа ROC-кривых значения логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовали наивысшие значения чувствительности и специфичности. При значении Р менее 0,133 риск фибрилляции оценивается как низкий, следовательно производится диагностический поиск других возможных причин. При значении Р равном или более 0,133 риск ФП оценивается как высокий и пациенту назначается дополнительное исследование сердечного ритма. После Холтеровского мониторинга необходимо в таких случаях использовать интермиттирующую запись на устройстве на базе смартфона. Запись ритма сердца на данное устройство производится как минимум трижды в день, а также дополнительно при наличии симптомов аритмии (чувство перебоев в сердце, нехватки воздуха и др.) Длительность записи составляет 30 секунд.

При обнаружении ФП с помощью данных методик необходимо рассмотреть вопрос о смене тактики лечения, а именно назначить антиаритмические и антикоагулянтные средства. При отсутствии же эпизодов фибрилляции, рекомендуется рассмотреть вопрос об имплантации петлевого регистратора, способного вести запись ритма до 3 лет.

Алгоритм был внедрен в работу Инсультного Центра КГП на ПХВ «БСМП г.Семей».

**Инсульт неопределенной этиологии**

**Пациенты с ишемическим инсультом**

**Р≥0,133**

**высокий риск ФП**

**Осмотр невролога**

**Калькулятор прогноза ФП (модель прогнозирования)**

**Р<0,133**

**низкий риск ФП**

**КТ или МРТ головного мозга**

**Дуплексное сканирование брахиоцефальныхсосудов**

**ЭКГ, ЭХО КГ, Холтеровский мониторинг 24 часа**

**Анализ крови**

**(общий, биохимический, коагулограмма)**

**Поиск других причин**

**ЭКГ на устройстве на базе смартфона**

**7-10 дней**

**Отсутствие ФП**

**Наличие ФП**

**Имплантация устройства длительной записи ЭКГ**

**Антиаритмические и антикоагуляционные препараты**

Рисунок 20 - Алгоритм диагностики ФП у пациентов с ишемическим инсультом неопределенной этиологии

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящем исследовании рассматриваются вопросы совершенствования тактики ведения пациентов с ИИ неопределённой этиологии, путём рационализации диагностики скрытой ФП и последующим рассмотрением вопроса о смене антитромбоцитарной терапии, а также вопросы первичной профилактики инсульта у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными сердечными устройствами.

По данным Всемирной Организации Инсульта (ВОИ) к 2050 году в мире прогнозируется увеличение количества пациентов живущих с последствиями инсульта до 200 млн человек, а также более 30 млн новых случаев и 12 млн смертельных исходов от инсульта ежегодно [206]. Актуальным остаётся вопрос как первичной, так и вторичной профилактики инсультов. Наиболее проблематичным в плане профилактики является инсульт неопределённой этиологии, ввиду отсутствия понимания точки приложения усилий по его предотвращению [119,р. 2478]. В связи с этим выяснение скрытых причин такого рода инсультов представляется первостепенной задачей.

Согласно крупным исследованием в рассматриваемой области, около одной трети инсультов неопределённой этиологии обусловлены наличием скрытых форм ФП [120,р. 203]. При ФП запускается патологический процесс тромбообразования в камерах сердца и в последующем образовавшиеся сгустки являются причиной тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта [196,р. 155]. Если перманентные формы ФП не представляют трудностей в диагностике, то гораздо более сложно дело обстоит с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, которые зачастую имеют асимптомное или малосимптомное течение [126,р. 144]. В подобных случаях целесообразным является определение предикторов ФП и оптимизация методики мониторирования ЭКГ как у пациентов перенесших инсульт, так и у пациентов без инсульта, но имеющих высокий риск его возникновения.

**Целью** данного исследования является разработка рациональной тактики диагностики фибрилляции предсердий, направленной на оптимизацию профилактики ишемического инсульта неопределенной этиологии.

Для достижения указанной цели, был выполнен ряд задач, изложенных ниже.

В рамках реализации **первой задачи** исследования была проанализирована заболеваемость и смертность от цереброваскулярных болезней в ВКО и РК за 5-летний период с 2015 по 2019 годы. Данные были получены из статистического сборника "Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения". В ходе данного этапа удалось установить, что показатели заболеваемости цереброваскулярными болезнями имели постепенный рост. Так, если в 2015 году эта цифра составляла 241 на 100 тыс. населения, то к 2019 году она достигла отметки в 505,3 на 100 тыс. населения по ВКО. Смертность от инсультов имела тенденцию к росту с 2016 по 2019 годы.

Для установления влияния факторов риска на возникновение повторного инсульта у пациентов с ИИ были проанализированы 6 830 выписок из истории болезни двух крупных инсультных центров ВКО (в г. Семей и г. Усть-Каменогорск) за период с 2014 по 2018 годы. В результате было установлено, что шанс повторного инсульта увеличивается с достижением возраста 50 лет в 2,1 раз, при принадлежности к мужскому полу в 1,7 раза, также при сопутствующей ФП практически в два раза, при наличии ХСН в 2,25 раз. Наряду с этим значимое влияние оказывали такие заболевания как сахарный диабет, артериальная гипертензия, инсульт в анамнезе и травмы. Пациенты, проживающие в районе бывшего СИЯП, имеют неблагоприятные характеристики ЦВС по сравнению с пациентами, не подверженными радиационному воздействию.

При анализе выписок из истории болезни пациентов инсультного центра г. Семей за 2018 год (n=991) была определена доля инсульта неопределённой этиологии (согласно классификации TOAST), которая составила 31% исследуемых.

При работе над **второй задачей** исследования были использованы выписки из истории болезни 981 пациента с ИИ инсультного центра г Семей за 2018 год. Поиск предикторов ФП осуществлялся, опираясь на показатель отношения шансов потенциальных факторов риска, таких как пол, возраст, перенесённый ранее инсульт, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХСН, данные биохимического анализа крови, а также данных коагулограммы.

В финальную прогностическую модель вошли 6 факторов: пол, возраст, перенесённый инсульт, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, холестерин, протромбиновый индекс. Согласно полученным данным, у лиц мужского пола было в 2,43 раза меньше шансов наличия ФП, также повышение холестерина и ПИ снижали шансы ФП в 1,47 и 1,01 раз, соответственно. Повторный инсульт увеличивал шансы ФП в 1,69 раз, увеличение возраста в 1,05 раз, более продвинутый класс ХСН в 5,52 раза. В результате применения анализа ROC-кривых значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовали наивысшие значения чувствительности и специфичности, составило 0,133. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наличия ФП. Чувствительность метода составила 83,5%, специфичность - 85,5%. Диагностическая эффективность модели составила 85,2%.

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза ФП и значения регрессионной функции составила 0,921±0,012 (95% ДИ: 0,898-0,944), что соответствует хорошему качеству модели . Модель реализована в виде удобного в использовании калькулятора на базе Excel.

Для реализации **третьей задачи** были проанализированы данные 267 пациентов с ИИ неопределённой этиологии, госпитализированных в инсультный центр г. Семей в 2019 году. Сравнивались две стратегии мониторинга сердечного ритма: рутинный, с записью ЭКГ по Холтеру в течение 24 часов и интермиттирующая запись ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона, продолжительностью в среднем 7-10 дней. Рутинная методика с долей выявления в 2,8% в данном исследовании значительно проигрывала альтернативному методу, при помощи которого ФП удалось обнаружить у 8,9% пациентов (р=0,038). При сравнении пациентов с выявленной ФП и без неё было установлено, что в данной группе превалировали представительницы женского пола, возраст пациентов и баллы по шкале CHA2DS2VASc были больше, а также достоверно чаще встречались пациенты с ИБС.

Опираясь на полученные на предыдущих этапах результаты , был разработан алгоритм диагностики ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии.

В рамках реализации **четвертой задачи** был проведен анализ выписок из историй болезни 111 пациентов с ХСН и имплантированными сердечными устройствами (КВД и СРТ). ФП, диагностированная устройством, была интерпретирована врачом-аритмологом и отобраны случаи достоверной ФП. У пациентов с вновь выявленной ФП был оценен риск инсульта. Пациенты с ФП были разделены на 3 группы в зависимости от нагрузки ФП за сутки. Оценены факторы, ассоциированные с высоким бременем ФП. Впервые выявленную ФП удалось зарегистрировать у 19,8 % пациентов с имплантированными сердечными устройствами. Большинство пациентов (73,9%) были представителями мужского пола, а средний возраст исследуемых составил 57 (50-63,5) лет.

Для оценки вероятности кровотечений у данных пациентов была использована шкала HAS BLED. Средний балл был равен 2 (IQR 1;2). Пациенты с баллом равным 3 (22,7%) были расценены нами как пациенты с высоким риском кровотечения. Остальные же 77,3 % пациентов имели низкий риск кровотечения и, соответственно, не имели противопоказаний к терапии антикоагулянтами.

Исходя из полученных данных, в группе пациентов с выявленной ФП (n=22), риск инсульта по шкале CHA2DS2VASc был оценен как высокий, как среди мужчин, так и среди женщин.

Согласно полученным данным, при оценке уровня креатинина в зависимости от наличия ФП, нами были установлены достоверные различия (p=0,027). Оценка зависимости вероятности выявления ФП от уровня креатинина выполнялась с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила 0,653 с 95% ДИ: 0,528-0,779. Полученная модель была статистически значимой (p=0,017). Пороговое значение уровня креатинина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 103,4 мкмоль/л. При значении уровня креатинина выше или равном ему, прогнозировалось выявление ФП. Чувствительность и специфичность метода составили 54,5% и 76,7% соответственно

Шансы наличия ФП в группе с содержанием креатинина 103,4 мкмоль/л и более были выше в 3,07 раза, по сравнению с группой с уровнем креатинина менее 103,4 мкмоль/л, различия шансов были статистически значимыми.

Для оценки взаимосвязи различных факторов с суточной нагрузкой ФП, все случае с ФП были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты с бременем ФП≤ 0,1%, во вторую группу 0,3 - 12,2%, в третью- 100%. При рассмотрении взаимосвязи лабораторных данных и суточного бремени ФП, был выявлен факт содержания более высокого уровня натрийуретического пептида, Д-димера и креатинина в крови у пациентов со 100% бременем ФП.

Согласно результатам проведенного исследования были сделаны следующие **выводы**:

1. Общие показатели заболеваемости и смертности от инсультов в ВКО превышали общереспубликанские значения и имели тенденцию к росту. Факторами, увеличивающими шансы повторного инсульта пациентов с ИИ явились мужской пол, возраст 50 лет и старше, ХСН 2 степени, постоянная форма ФП, ИИ в анамнезе, СД 2 типа, АГ 3 степени и любые виды травм. Одну треть пациентов (31%) с ИИ составляют пациенты с неопределенной этиологией инсульта.

2. Разработанный алгоритм диагностики ФП у пациентов с ИИ неопределенной этиологии позволяет увеличить выявляемость данного нарушения ритма с последующей коррекцией лечения. Данный алгоритм предусматривает использование сортировки пациентов при помощи калькулятора прогноза ФП и более длительный мониторинг сердечного ритма.

3. Статистически значимые различия частоты выявления фибрилляции предсердий были получены при сравнении 24-часового Холтеровского мониторинга (2,8% ) и мониторинга при помощи устройства на базе смартфона (8,9%), р=0,038. В группе пациентов с наличием ФП было больше женщин, пациенты были старше, регистрировалось больше пациентов с сопутствующей ИБС, а также баллы по шкале CHA2DS2VASc у них были выше.

4. Вновь установленная ФП встречается у 19% пациентов ХСН и имплантированными сердечными устройствами. Уровень креатинина 103,4 мкмоль/л является предиктором ФП. Суточная нагрузка ФП положительно коррелирует с наличием и степенью АГ, а также с маркерами дисфункции почек, хронической сердечной недостаточности и тромбоза. Все пациенты с ФП были переведены на терапию антикоагулянтами из-за высокого риска инсульта.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Необходимо внедрение процедуры выявления и учета случаев ИИ неопределенной этиологии в инсультных центрах РК.

2. Применение калькулятора прогноза ФП, основанного на предикторах, позволит произвести отбор пациентов с высоким риском ФП.

3. У пациентов с ИИ неопределенной этиологии целесообразно проведение мониторинга ЭКГ при помощи устройства на базе смартфона.

4. У пациентов с имплантированными сердечными устройствами целесообразен анализ эндограмм с учетом предиктора, на наличие ФП, с целью первичной профилактики тромбоэмболических осложнений.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1 Sanna T., Ziegler P.D., Crea F. Detection and management of atrial fibrillation after cryptogenic stroke or embolic stroke of undetermined source // Clin. Cardiol. - 2018. - Vol. 41, №3. - P. 426–432.

2 Dahlof B. et al. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension // J. Am. Med. Assoc. United States. - 1991. - Vol. 265, №24. - P. 3255–3264.

3 Anum E.A., Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis // Ann. Epidemiol. United States. - 2004. - Vol. 14, №9. - P. 705–721.

4 Lowe L.P. et al. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men // Arch. Intern. Med. United States. - 1998. - Vol. 158, №18. - P. 2007–2014.

5 Martin M.J. et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men // Lancet. - London, 1986. - Vol. 2, №8513. - P. 933–936.

6 Robinson J.G. et al. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? // Stroke. United States. - 2007. - Vol. 38, №2. - P. 441–450.

7 Kario K. Time for focus on morning hypertension: pitfall of current antihypertensive medication // American journal of hypertension. United States. - 2005. - Vol. 18, №2, part 1. - P. 149–151.

8 Verdecchia P. Reference values for ambulatory blood pressure and self-measured blood pressure based on prospective outcome data // Blood Press. Monit. England. - 2001. - Vol. 6, №6. - P. 323–327.

9 Dickinson H.O. et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials // J. Hypertens. England. - 2006. - Vol. 24, №2. - P. 215–233.

10 Sega R. et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population: Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 1777–1783.

11 Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология Инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // Журнал Невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 5. - С. 4–10.

12 Sylaja P.N. et al. Ischemic stroke profile, risk factors, and outcomes in India: The Indo-US collaborative stroke project // Stroke. - 2018. - Vol. 49, №1. - P. 219–222.

13 Abiaka C. et al. Serum antioxidant and cholesterol levels in patients with different types of cancer // J. Clin. Lab. Anal. United States. - 2001. - Vol. 15, №6. - P. 324–330.

14 Ибрагимова Г.З. и др. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта // Вестник современной клинической медицины. - 2019. - Т. 12, №5. - С. 20–24.

15 Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches // Int J Mol Sci. - 2020. - Vol. 4, №21(18). - Р. 6454.

16 Бокарев И.Н., Беспалова А.В. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий ( мерцательной аритмией ) // Клиническая медицина. - 2013. - №10. - С. 61–66.

17 Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Неминущий Н.М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти // Аналы аритмологии. - 2006. - №4. - С. 9–15.

18 Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта // Cons. Med. - 2015. - Т. 17, №9. - С. 16–20.

19 Напалков Д.А., Соколова А.А., Родионов А.В. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - №2. - С. 191–195.

20 Жусупова А.С. Инсульт — глобальная проблема отечественной неврологии // Человек и лекарство - Казахстан. - 2011. - Т. 3, №3. - С. 6–9.

21 Pекомендации по неврологии Европейской федерации рекомендации по неврологии Европейской федерации.

22 Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования Aristotle, Averroes) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. - №1. - С. 7–14.

23 Фонякин А.В. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2004. - №4. - С. 19–25.

24 Шевелёв В.И., Канорский С.Г. Эффективность и безопасность различных способов антитромботической терапии у больных c неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - Т. 12, №861. - С. 46–53.

25 Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милюкова О.М. Систолическая артериальная гипертония у пожилых // РМЖ. - 1997. - №20. - С. 3.

26 Salles G.F. et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients // Hypertension. - 2016. - Vol. 67, №4. - P. 693–700.

27 Saver J.L. Cryptogenic Stroke / ed. Solomon C.G. // N. Engl. J. Med. - 2016. - Vol. 374, №21. - P. 2065–2074.

28 Карпов Ю.А. Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2013. - №4. - С. 2–8.

29 Mamchur S.E. et al. Efficacy of Atrial Fibrillation Detection in Cryptogenic Stroke According To Data of Implantable Loop Recorders: Pilot Study // Sib. Med. J. - 2019. - Vol. 34, №2. - P. 47–53.

30 Тарзиманова А.И. и др. Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий Inflammation role in atrial fibrillation pathogenesis // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т. 5, №7. - С. 91–94.

31 Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал. - 2013. - Т. 18, №4. - С. 1–100.

32 Tlegenova Z. et al. Screening for atrial fibrillation // J. Clin. Med. Kazakhstan. - 2018. - Vol. 1, №47. - P. 18–24.

33 Еркебаева С.К. и др. Эпидемиология и климато-географические факторы риска церебрального инсульта в Южно-Казахстанской области // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2013. - Т. 2, №3. - С. 3–8.

34 Kearney P.M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. - London; England, 2005. - Vol. 365, №9455. - P. 217–223.

35 Thijs L. et al. The ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database // Neth. J. Med. - 1995. -Vol. 46. - P. 106–114.

36 Beckett N. et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 1887–1898.

37 Kannel W.B., Gordan T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study // Bull. N. Y. Acad. Med. United States. - 1978. - Vol. 54, №6. - P. 573–591.

38 Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии // Медицинские вести. - 2010. - №10. - С. 24–30.

39 Griffith T.F., Klassen P.S., Franklin S.S. Systolic hypertension: An overview // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 149, №5. - P. 769–775.

40 Herrmann J., Lerman A. The Endothelium – the Cardiovascular Health Barometer // Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen. - 2008. - Vol. 33, №5. - P. 343–353.

41 Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Тюлькина Е.Е. Cледует ли лечить артериальную гипертонию у людей старческого возраста? основные результаты исследования HYVET // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - Т. 4, №17. - С. 15–22.

42 Fagard R. et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension // Hypertension. - 2008. - Vol. 51. - P. 55–61.

43 Acelajado M.C., Oparil S. Hypertension in the Elderly // Clin. Geriatr. Med. - 2009. - Vol. 25. - P. 391–412.

44 Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик И.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возpacтa: этиология, клиника, диагностика, лечение // Клин. медицина. - 1997. - №12. - С. 8–14.

45 Халикова Н.А. и др. Клиническая характеристика и состояние центральной гемодинамики у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий в остром периоде ишемического инсульта // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. - Т. 19, №1. - С. 22–26.

46 Тибекина Л.М., Басанцова Н.Ю. Особенности течения ишемического инсульта у пациентов разных возрастных групп // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2015. - Т. 5, №3. - С. 183–184.

47 Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования “Аполлон”) // Российский кардиологический журнал. - 2017. - №7 (147). - С. 105–110.

48 Briasoulis A. et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: A meta-analysis of randomised controlled studies // Heart. - 2013. - Vol. 100. - Р. 317-23.

49 Brignole M. et al. 213 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34, №29. - P. 2281–2329.

50 Forouzanfar M.H. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 // JAMA. United States. - 2017. - Vol. 317, №2. - P. 165–182.

51 Doggrell S. More light at the end of the tunnel – apixaban in atrial fibrillationEvaluation of Granger C.B. Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. - 2011. - Vol. 365. - P. 981-992.

52 Piper M.A. et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. United States. - 2015. - Vol. 162, №3. - P. 192–204.

53 Amarenco P. et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke // N. Engl. J. Med. United States. - 1992. - Vol. 326, №4. - P. 221–225.

54 Soloway H.B., Aronson S.M. Atheromatous emboli to central nervous system. Report of 16 cases // Archives of Neurology. - 1964. - Vol. 11. - P. 657–667.

55 Шевелев В.И., Канорский С.Г. Диагностические возможности чреспищеводной эхокардиографии в установлении ультразвуковых предикторов ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. - 2009. - Т. 16, №4. - С. 91–92.

56 Шевелев В.И., Канорский С.Г. Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической профилактики ишемического инсульта у пожилых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий // Клиническая медицина. - 2012. - №10. - С. 60–63.

57 Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации:  Диагностика и лечение фибрилляции предсердий  // Вестник аритмологии. - 2017. - №59. - С. 53–57.

58 Ohya Y. et al. Usefulness of Transesophageal Echocardiography for Predicting Covert Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source // Cerebrovasc. Dis. Extra. - 2019. - Vol. 9, №3. - P. 98–106.

59 Di Tullio M.R. Am Heart J. Aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population // Am Heart J. - 2000. - №1. - Р. 3296.

60 Щукин Ю.В., Рубаненко А.О., Лимарева Л.В. Роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза в стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий // Медицинский альманах. - 2011. - №3. - С. 123–126.

61 Нурашева Э.Е. и др. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом // Вестник КазНМУ. - 2017. - №4. - С. 116–118.

62 Байрамова С.А. и др. Имплантируемый аппарат длительного мониторирования ЭКГ для выявления фибрилляции предсердий после аблации кавотрикуспидального перешейка у пациентов с трепетанием предсердий // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2015. - Т. 19, №3. - С. 100–109.

63 Тулепбергенова А.А., Текебаева Л.А., Утеулиев Е.С. Приверженность врачей общей практики к антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий // Вестник КазНМУ. - 2018. - №3. - С. 360–362.

64 Аксютина Н.В. и др. Клинико-генетический рискометр расчета развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. - 2015. - Т. 10, №126. - С. 42–45.

65 Lau C.P. et al. Subclinical atrial fibrillation and stroke: Insights from continuous monitoring by implanted cardiac electronic devices // Europace. - 2015. - Vol. 17. - P. 40–46.

66 Diener H.C., Bernstein R., Hart R. Secondary Stroke Prevention in Cryptogenic Stroke and Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. Current Neurology and Neuroscience Reports. - 2017. - Vol. 17, №9. - P. 17–21.

67 Gage B.F. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // JAMA. United States. - 2001. - Vol. 285, №22. - P. 2864–2870.

68 Assi V. et al. Скрининг рака молочной железы // Вопросы онкологии. - United States; John Wiley & Sons; Ltd, 2015.- Vol. 2, №4. - P. 664–671.

69 Wu N. et al. Association of Hemostatic Markers with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Meta-Regression // PLoS One. Public Library of Science. - 2015. - Vol. 10, №4. - P. 1–19.

70 Zhou B. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants // Lancet. - 2017. - Vol. 389, №10064. - P. 37–55.

71 Elliott A. et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta- analysis // Eur. Heart J. - 2017. - №1. - Р. 1407-1415.

72 Glotzer T.V. et al. The Relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk the trends study // Circ. Arrhythmia Electrophysiol. - 2009. - Vol. 2, №5. - P. 474–480.

73 Haeusler K.G. et al. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention // Hamostaseologie. - Germany, 2012. - Vol. 32, №2. - P. 147–152.

74 Шевелёв В.И., Канорский С.Г. Нейросонографическая детекция церебральной микроэмболии у больных с фибрилляцией предсердий пожилого возраста // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. 18, №4. - С. 64–65.

75 Chalmers J., MacMahon S. Clinician’s manual on blood pressure and stroke prevention. - 3rd editio / ed. MacMahon S. - London: Science Press, 2002. - 70 p.

76 Vishram-Nielsen J. Impact of Age on the Importance Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The Monica, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project // Hypertension. - 2012. - Vol. 60, №5. - P. 1117–1123.

77 Kannel W.B. Status of risk factors and their consideration in antihypertensive therapy // Am. J. Cardiol. United States. - 1987. - Vol. 59, №2. - P. 80-90.

78 Li Z. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intimaу of aged rats // Hypertens (Dallas, Tex. 1979). - United States, 1999. - Vol. 33, №1. - P. 116–123.

79 Corrao G. et al. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older // J. Hypertens. - England, 2017. - Vol. 35, №7. - P. 1432–1441.

80 Yeh C.J. et al. Incidence and predictors of isolated systolic hypertension and isolated diastolic hypertension in Taiwan // J. Formos. Med. Assoc. - 2001. - Vol. 100. - P. 668–675.

81 Kocemba J. et al. Isolated systolic hypertension: Pathophysiology, consequences and therapeutic benefits // J. Hum. Hypertens. - 1998. - Vol. 12. - P. 621–626.

82 Schulman G. Hypertension: A Companion to Brenner and Rector’s The Kidney // Ann. Intern. Med. - 2000. - Vol. 132. - P. 848.

83 Kotovskaya Y.V. et al. Arterial hypertension in a very old: Significance of the biological age // Cardiovasc. Ther. Prev. - 2017. - Vol. 16, №3. - P. 87–96.

84 Mirowski M. et al. Standby Automatic Defibrillator: An Approach to Prevention of Sudden Coronary Death // Arch. Intern. Med. - 1970. - Vol. 126, №1. - P. 158–161.

85 Wilkinson I., Mceniery C. Arterial Stiffness, Endothelial function and novel pharmacological approaches // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2004. - Vol. 31, №11. - P. 795–799.

86 Kannel W.B. et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study // JAMA. - United States, 1981. - Vol. 245, №12. - P. 1225–1229.

87 Lee J.S. et al. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: The strong heart study // Diabetes Care. - 2017. - Vol. 40, №4. - P. 529–537.

88 Kjeldsen S.E. et al. The interstroke Study: hypertension is by far the most important modifiable risk factor for stroke // Blood Press. - 2017. - Vol. 26, №3. - P. 131–132.

89 Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? // Journal of hypertension. - England, 2005. - Vol. 23, №10. - P. 1799–1801.

90 Feng W., Hendry R.M., Adams R.J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients // Neurology. Wolters Kluwer Health. - Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 2010. - Vol. 74, №7. - P. 588–593.

91 Dussault C. et al. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack // Circ. Arrhythmia Electrophysiol. - 2015. - Vol. 8, №2. - P. 263–269.

92 Franklin S. et al. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? The Framingham Heart Study // Circulation. - 1999. - Vol. 100, №4. - P. 354–360.

93 Banegas J.R. et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality // N. Engl. J. Med. - United States, 2018. - Vol. 378, №16. - P. 1509–1520.

94 Котовская Ю.В. и др. Артериальная гипертония у очень пожилых : значение биологического возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - Т. 3, №16. - С. 87–96.

95 Дмитриев В.В., Ратова Л.Г., Коткина Т.И. Оценка эффективности комбинированной терапии телмисартаном и лацидипином у больных изолированной систолической артериальной гипертонией // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. Артериальная гипертензия. - 2001. - Т. 9, №1. - С. 26–29.

96 Шевелёв В.И., Канорский С.Г., Поморцев А.В. Принципы профилактики ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в пожилом возрасте // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - №1(136). - С. 185–190.

97 Freeman R. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome // Clin. Auton. Res. - 2011. - Vol. 21, №2. - P. 69–72.

98 Parati G. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // J. Hypertens. - England, 2014. - Vol. 32, №7. - P. 1359–1366.

99 Kronmal R.A. et al. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data // Arch. Intern. Med. United States. - 1993. - Vol. 153, №9. - P. 1065–1073.

100 Palareti G. et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the dulcis study // Int. J. Lab. Hematol. - 2016. - Vol. 38, №1. - P. 42–49.

101 Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S.V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // Circ. Res. - 2017. - Vol. 120, №3. - P. 472–495.

102 Domanski M. et al. Pulse Pressure and Cardiovascular Disease–Related MortalityFollow-up Study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) // JAMA. - 2002. - Vol. 287. - P. 2677–2683.

103 Jabaudon D. et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack // Stroke. - 2004. - Vol. 35, №7. - P. 1647–1651.

104 Wachter R. et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial // Lancet Neurol. - 2017. - Vol. 16, №4. - P. 282–290.

105 Shafqat S., Kelly P.J., Furie K.L. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism // Intern. Med. J. - 2004. - Vol. 34, №6. - P. 305–309.

106 Grond M. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour holter ecg in patients with ischemic stroke: A prospective multicenter cohort study // Stroke. - 2013. - Vol. 44, №12. - P. 3357–3364.

107 Stahrenberg R. et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm // Stroke. - 2010. - Vol. 41, №12. - P. 2884–2888.

108 Gladstone D.J. et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol. 370, №26. - P. 2467–2477.

109 Plas G.J.J. et al. Diagnostic yield of external loop recording in patients with acute ischemic stroke or TIA // J. Neurol. - 2015. - Vol. 262, №3. - P. 682–688.

110 Sejr M.H. et al. External continuous ECG versus loop recording for atrial fibrillation detection in patients who had a stroke // Heart. - 2019. - Vol. 105, №11. - P. 848–854.

111 Sejr M.H. et al. Atrial fibrillation detected by external loop recording for seven days or two-day simultaneous Holter recording: A comparison in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // J. Electrocardiol. Elsevier B.V. - 2017. - Vol. 50, №3. - P. 287–293.

112 Yan B. et al. Nurse led smartphone electrographic monitoring for atrial fibrillation after ischemic stroke: SPOT-AF // J. Stroke. - 2020. - Vol. 22, №3. - P. 387–395.

113 Koh K.T. et al. Smartphone electrocardiogram for detecting atrial fibrillation after a cerebral ischaemic event: a multicentre randomized controlled trial // EP Eur. - 2021. - Vol.23, №7. - Р.1016-1023.

114 Kallmünzer B. et al. A structured reading algorithm improves telemetric detection of atrial fibrillation after acute ischemic stroke // Stroke. - 2012. - Vol. 43, №4. - P. 994–999.

115 Rizos T. et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke // Stroke. - 2012. - Vol. 43, №10. - P. 2689–2694.

116 Kamel H. et al. Pilot randomized trial of outpatient cardiac monitoring after cryptogenic stroke // Stroke. - 2013. - Vol. 44, №2. - P. 528–530.

117 Miller D.J. et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke // J. Neurol. Sci. Elsevier B.V. - 2013. - Vol. 324, №1–2. - P. 57–61.

118 Israel C. et al. Detection of atrial fibrillation in patients with embolic stroke of undetermined source by prolonged monitoring with implantable loop recorders // Thromb. Haemost. - 2017. - Vol. 117, №10. - P. 1962–1969.

119 Sanna T. et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2014. - Vol. 370, №26. - P. 2478–2486.

120 Carrazco C. et al. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Elsevier Inc. - 2018. - Vol. 27, №1. - P. 203–209.

121 Seow S.C. et al. High Incidence of Occult Atrial Fibrillation in Asian Patients with Cryptogenic Stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Elsevier Inc. - 2018. - Vol. 27, №8. - P. 2182–2186.

122 Poli S. et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke - a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation // Eur. J. Neurol. - 2016. - Vol. 23, №2. - P. 375–381.

123 Iwata T. et al. High Detection Rate of Atrial Fibrillation With Insertable Cardiac Monitor Implantation in Patients With Cryptogenic Stroke Diagnosed by Magnetic Resonance Imaging // J. Stroke Cerebrovasc. - Dis. Elsevier Inc., 2019. -Vol. 28, №9. - P. 2569–2573.

124 Jorfida M. et al. Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: A prospective study // J. Cardiovasc. Med. - 2016. - Vol. 17, №12. - P. 863–869.

125 Taggar J.S. et al. Accuracy of methods for diagnosing atrial fibrillation using 12-lead ECG: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. - Elsevier Ireland Ltd, 2015. - Vol. 184, №1. - P. 175–183.

126 Doliwa P.S., Rosenqvist M., Frykman V. Paroxysmal atrial fibrillation with silent episodes: intermittent versus continuous monitoring // Scand. Cardiovasc. J. - England, 2012. - Vol. 46, №3. - P. 144–148.

127 Faisaluddin M. et al. Novel imaging modalities to predict the development of atrial fibrillation post stroke // IJC Hear. Vasc. The Authors. - 2019. - Vol. 22. - P. 46–47.

128 Guenancia C. et al. Screening and clinical implications of silent atrial fibrillation // Rev. Med. Interne. Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). - 2018. - Vol. 39, №7. - P. 574–579.

129 Sposato L.A. et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. - 2015. - Vol. 14, №4. - P. 377–387.

130 Clement D. et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 2407–2415.

131 Benetos A. et al. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men // Arch. Intern. Med. United States. - 2002. - Vol. 162, №5. - P. 577–581.

132 Antikainen R., Jousilahti P., Tuomilehto J. Trends in the prevalence of isolated systolic hypertension in the middle-aged population in 1972-1992 // J. Hum. Hypertens. - 1999. - Vol. 13. - P. 485–491.

133 Roush G. et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13 844 patients with hypertension // J Hypertens. - 2014. - Vol. 32. - Р. 2332-40.

134 Freedman B. Screening for atrial fibrillation // Circulation. - 2017. - Vol. 135, №19. - P. 1851–1867.

135 Yaghi S. et al. Cryptogenic Stroke: Research and Practice // Circulation Research. - 2017. - Vol. 120, №3. - Р. 527-540.

136 Hart R.G. et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update // Stroke. - 2017. - Vol. 48, №4. - P. 867–872.

137 Thijs V. Atrial fibrillation detection fishing for an irregular heartbeat before and after stroke // Stroke. - 2017. - Vol. 48, №10. - P. 2671–2677.

138 Neubeck L. et al. To Screen or Not to Screen ? Examining the Arguments Against Screening for Atrial Fibrillation // Hear. Lung Circ. Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. - CSANZ, 2017. - P. 1–7.

139 Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method // Circulation. - 1977. - Vol. 55, №4. - P. 613–618.

140 Rakhimova I., Semenova Y., Khaibullin T., Kuanysheva A., Kovalchuk V., Abdrakhmanov A. Cryptogenic Stroke and Embolic Stroke of Undetermined Source: Risk Factors and Approaches for Detection of Atrial Fibrillation // Curr Cardiol Rev. - 2022. - Vol.18, №4. - Р. 15-20.

141 Lin H.J. et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation // Stroke. - 1996. - Vol. 27, №10. - P. 1760–1764.

142 Mayet J., Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension // Heart. Copyright 2003 by Heart. - 2003. - Vol. 89, №9. - P. 1104–1109.

143 Forette B. Hypertension in Very Old Subjects // Clin. Exp. Hypertens. - England, 1999. - Vol. 21, №5–6. - P. 917–925.

144 Marinheiro R. et al. Excessive atrial ectopic activity as an independent risk factor for ischemic stroke // Int. J. Cardiol. Elsevier B.V. - 2017. - Vol. 249. - P. 226–230.

145 Franklin S.S. et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // Circulation. United States. - 2009. - Vol. 119, №2. - P. 243–250.

146 Tocci G. et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension // Journal of hypertension. - England, 2012. - Vol. 30, №6. - Р. 1065–1074.

147 Kirchhof P. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37, №38. - P. 2893–2962.

148 Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. Анализ электротерапии кардиовертерами-дефибрилляторами, имплантируемыми с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти // Российский кардиологический журнал. - 2019. - №24(7). - С. 26–32.

149 Hendrikx T., Rosenqvist M., Wester P., Sandström H., Hörnsten R. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias // BMC Cardiovasc Disord. - 2014. - Vol. 14. - P. 1–8.

150 Rizos T. et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients // Cerebrovasc. Dis. - 2010. - Vol. 29, №4. - P. 39.

151 Connolly S.J. et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. - 2011. - Vol. 364, №9. - P. 806–817.

152 Mahajan R. et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart J. - 2018. - Vol. 39, №16. - P. 1407–1415.

153 Mahajan R. et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart J.- 2018. - Vol. 39, №16. - P. 1407–1415.

154 Banegas J.R. et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the Eurika study // Eur. Heart J. - England, 2011. - Vol. 32, №17. - P. 2143–2152.

155 Grysiewicz R.A., Thomas K., Pandey D.K. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors // Neurol. Clin. Elsevier Inc. - 2008. - Vol. 26, №4. - P. 871–895.

156 Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? // J. Hypertens. - 2014. - Vol. 32, №7. - P. 1400–1401.

157 Tomita H. et al. Covert atrial fibrillation and atrial high-rate episodes as a potential cause of embolic strokes of undetermined source: Their detection and possible management strategy // J. Cardiol. Japanese College of Cardiology. - 2018. - Vol. 72, №1. - P. 1–9.

158 Di Cori A. et al. Role of cardiac electronic implantable device in the stratification and management of embolic risk of silent atrial fibrillation: are all atrial fibrillations created equal? // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. Taylor & Francis. - 2018. - Vol. 16, №3. - P. 175–181.

159 O’Malley K., Cox J.P., O’Brien E. Further learnings from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE) study: Focus on systolic hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1991. - Vol. 4, №6. - P. 1249–1251.

160 Ellis D. et al. Coagulation markers and echocardiography predict atrial fibrillation, malignancy or recurrent stroke after cryptogenic stroke // Medicine. - Baltimore, 2018. - Vol. 97, №51. - P. 13830.

161 Mairesse G.H. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy // Acta Cardiol. - 2014. - Vol. 69, №1. - P. 52–53.

162 Zhang C. et al. Prediction factors of recurrent ischemic events in one year after minor stroke // PLoS One. - 2015. - Vol. 10, №3. - P. 1–12.

163 Williams B., Lindholm L.H., Sever P. Systolic pressure is all that matters // Lancet. - London; England, 2008. - Vol. 371, №9631. - P. 2219–2221.

164 Lip G.Y.H. et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: The west Birmingham atrial fibrillation project // Br. J. Gen. Pract. - 1997. - Vol. 47, №418. - P. 285–289.

165 Arad Y. et al. Coronary Calcification, Coronary Disease Risk Factors, C-Reactive Protein, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events - The St. Francis Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 46. - P. 158–165.

166 Rakhimova I.R., Yesimbekova E.I., Zhaksebergenova A.B., Kovalchuk V.V., Abdrakhmanov A.S. Prevention of ischemic stroke: the potential of implantable heart rate monitors to detect atrial fibrillation // Med. Ecol. - 2021. - №1. - Р. 15-24.

167 Kokotailo R.A., Hill M.D. Coding of stroke and stroke risk factors using International Classification of Diseases, revisions 9 and 10 // Stroke. - 2005. - Vol. 36, №8. - P. 1776–1781.

168 Williams B. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. - 2018. - Vol. 36, №12. - Р. 2284–2309.

169 Hindricks G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. - 2021. - Vol. 42, №5. - P. 373–498.

170 Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan. On approval of the Standard for the organization of neurological care in the Republic of Kazakhstan // Registered in the Ministry of Justice. - 2015. - №809. - Р. 10-12.

171 Apsalikov K.N. et al. The State Scientific Automated Medical Registry, Kazakhstan: an important resource for low-dose radiation health research // Radiat. Environ. Biophys. - Springer Berlin Heidelberg, 2019. - Vol. 58, №1. - P. 10.

172 Keluarga D.D. Клинический протокол КЗ ишемический инсульт. - 2016. - С. 1–45.

173 Van der Meer P., Gaggin H.K., Dec G.W. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison // J. Am. Coll. Cardiol. -2019. - Vol. 73, №21. - P. 2756–2768.

174 Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // Diabet Med. - 1998. - Vol. 15, №7, рart 1. - Р. 539-553.

175 Bray J.J.H., Lloyd E.F., Adenwalla F., Kelly S., Wareham K., Halcox J.P.J. Single-lead ECGs (AliveCor) are a feasible, cost-effective and safer alternative to 12-lead ECGs in community diagnosis and monitoring of atrial fibrillation // BMJ Open Qual. - 2021. - Vol.10, №1. - Р. 1270.

176 Deharo J.C., Djiane P. Home Monitoring: What can we expect in the future? // Clin. Res. Cardiol. - 2006. - Vol. 95, №3. - P. 36–39.

177 Kirchhof P. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37, №38. - Р. 17-28.

178 Krawczyk P., Święcicki Ł. ICD-11 vs. ICD-10 - a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases // Psychiatr Pol. - 2020. - Vol. 29, №54(1). - Р. 7-20.

179 North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease // Circ. Res. - 2012. - Vol. 110, №8. - P. 1097–1108.

180 Fonseca A.C., Ferro J.M. Cryptogenic stroke // Eur. J. Neurol. - 2015. - Vol. 22, №4. - P. 618–623.

181 Ungvari Z. et al. Ionizing radiation promotes the acquisition of a senescence-associated secretory phenotype and impairs angiogenic capacity in cerebromicrovascular endothelial cells: Role of increased dna damage and decreased dna repair capacity in microvascular radiosens // Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. - 2013. - Vol. 68, №12. - P. 1443–1457.

182 Plummer C. et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: A review // Stroke. - 2011. - Vol. 42, №9. - P. 2410–2418.

183 Kashcheev V.V. et al. Radiation-epidemiological study of cerebrovascular diseases in the cohort of Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident // Health Phys. - 2016. - Vol. 111, №2. - P. 192–197.

184 Semenova Y. et al. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks in the population of the territories adjacent to the former Semipalatinsk Nuclear Test Site, Kazakhstan // Radiat. Environ. Biophys. - Springer Berlin Heidelberg, 2022. -Vol. 61, №1. - P. 17–28.

185 Wolf P.A., Abbott R.D. et al. Original Contributions Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke // Fram. Study. - 1948. - Vol. 22, №8. - P. 983–989.

186 Poorthuis M.H.F. et al. Utility of risk prediction models to detect atrial fibrillation in screened participants. - 2021. - Vol. 44. - P. 586–595.

187 Громова Е.З. и др., Способ прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий при отсутствии структурной и клапанной патологии сердца у лиц с нормальными размерами левого предсердия. - 2017 https://patents.google.com/patent/RU2644936C1/ru 20.01.2020.

188 Лунева Е.Б. Способ прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью. - 2010 https://rusneb.ru/catalog/000224\_000128\_0002391913\_20100620\_C2\_RU/ 16.07.2021.

189 Александр В.Т.М.В., Игоревна А.В.Т., Любовь М.В.И.Ш., Алиса А. Способ прогнозирования фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца. - 2005. - С. 1.

190 Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. Способ прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца. - 2017. - С. 1.

191 Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D. Dyslipidemia in patients with atrial fibrillation on the background of acute coronary // Syndrome according. - 2019. - Vol. 1. - P. 19–24.

192 Samia Mora M. MHS; A.O.A.M.R.K.S. Paradoxical Association of Lipoprotein Measures With Incident Atrial Fibrillation. Enhanced Reader // http: chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.ahajournals.org%2Fdoi%2Fpdf%2F10.1161%2FCIRCEP.113.001378%3Fdownload%3Dtrue 11.02.2021.

193 Aydin M. et al. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation. - 2014. - P. 1–4.

194 Sex Differences and Similarities in Atrial. - 2017. - P. 1588–1597.

195 Rakhimova I.R. et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke of undetermined etiology // Kardiologiya. - 2022. - Vol. 62, №1. - P. 40–45.

196 Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited // Lancet. Elsevier Ltd. - 2009. - Vol. 373, №9658. - P. 155–166.

197 Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Abdrakhmanova Zh.S., Kovalchuk V.V. A.A.S. Detection of atrial fibrillation with prolonged heart rate monitoring in patients with ischemic stroke of undetermined etiology // Nauk. i Zdr. Science Heal. - 2021. - №5. - Р. 85-92.

198 Orrsjö G. et al. Screening of Paroxysmal Atrial Fibrillation after Ischemic Stroke: 48-Hour Holter Monitoring versus Prolonged Intermittent ECG Recording // ISRN Stroke. - 2014. - Vol. 4. - P. 1–6.

199 January C.T. et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R // J. Am. Coll. Cardiol. - 2019. - Vol. 74, №1. - P. 104–132.

200 Watanabe H. et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study // Am. Heart J. Mosby, Inc. - 2009. - Vol. 158, №4. - P. 629–636.

201 Rakhimova I.R., Khaibullin T.N., Kovalchuk V.V. A.A.S. Atrial fibrillation and stroke risk factors in patients with cardiac implantable electronic devices // Journal of Arrhythmology. - 2021. - №28(3). - Р. 28-36.

202 Rakhimova I. et al. Home management of the device detected atrial fibrillation during covid-19 pandemic: A case report // Open Access Maced. J. Med. Sci. - 2021. - Vol. 9, №1. - P. 170–173.

203 Jurkowski J.M. et al. Impact of a multimedia campaign to increase intention to call 9-1-1 for stroke symptoms, upstate New York, 2006-2007 // Prev. Chronic Dis. - 2010. - Vol. 7, №2. - Р. 35.

204 Kyriacou E.C. et al. A Review of Noninvasive Ultrasound Image Processing // Carotid Plaque. - 2010. - Vol. 14, №4. - P. 1027–1038.

205 Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial // Stroke. - 1993. - Vol. 24, №1. - P. 35–41.

206 World-stroke // https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/why-stroke-matters/learn-about-stroke 04.04.2022

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

**Положительное решение формальной экспертизы**



**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**

**Свидетельство об авторском праве**

****

