

Сидорова Ю.К., Лебедев И.А., Матусевич С.Л., Алекберов Р.И., Парфентева М.А., Борсуков А.П., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А., Дадашев С.И., Волкова М.Е., Росин Д.Н., Доманский А.К., Ашурова З.Г., Дацкевич А.Е., Соколова М.Н., Наджафова Ш.Ф., Жмурова Е.А., Булова Т.Е., Доровикова А.Е. DOI 10.25694/URMJ.2020.07.10

## Профилактика кардиоэмболического инсульта:вчера и сегодня

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Sidorova Yu.K., Lebedev I.A., Matusевич S.L., Alekberov R.I., Parfenteva M.A., Borsukov A.P., Smetanin E.I., Seypilov A.A., Dadashev S.I., Volkova M. E., Rosin D.N., Domansky A.K., Ashurova Z.G., Datskevich A.E., Sokolova M.N., Nadzhafova Sh.F., Zhmurova E.A., Burova T.E., Dorovikova A.E.

### Prevention of cardioembolic stroke:yesterday and today

#### Резюме

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) продолжает оставаться одной из главных мировых причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения. Ежегодно регистрируется около 17 миллионов случаев по всему миру. При этом более двух третей из них обусловлены ишемическими причинами.

Активное совершенствование тактики оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями заметно сократило количество инсультов, связанных с атеросклерозом церебральных артерий. Однако, в связи с неуклонным старением населения и увеличением частоты возникновения такого нарушения ритма, как фибрилляция предсердий (ФП) – основной причины кардиоэмболии, стал отмечаться рост распространенности кардиоэмболических инсультов (КЭИ). По разным источникам, его встречаемость составляет от 14 до 30% от всех ишемических инсультов, а в некоторых популяциях уже сейчас кардиоэмболия является наиболее частым этиологическим фактором церебральной ишемии. По прогнозам Соединенного Королевства к 2050 году количество КЭИ, ассоциированного с фибрилляцией предсердий, возрастет в три раза

**Ключевые слова:** ОНМК, инсульт, фибрилляция предсердий, атеросклероз, ишемия

**Для цитирования:** Сидорова Ю.К., Лебедев И.А., Матусевич С.Л., Алекберов Р.И., Парфентева М.А., Борсуков А.П., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А., Дадашев С.И., Волкова М.Е., Росин Д.Н., Доманский А.К., Ашурова З.Г., Дацкевич А.Е., Соколова М.Н., Наджафова Ш.Ф., Жмурова Е.А., Булова Т.Е., Доровикова А.Е. Профилактика кардиоэмболического инсульта:вчера и сегодня, Уральский медицинский журнал, №07 (190) 2020, с. 38 - 45, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.10

#### Summary

Acute cerebrovascular accident (onmc) continues to be one of the world's leading causes of death and permanent disability. About 17 million cases are reported annually around the world. At the same time, more than two-thirds of them are caused by ischemic causes.

Active improvement of the tactics of providing medical care to patients with cardiovascular diseases has significantly reduced the number of strokes associated with cerebral artery atherosclerosis. However, due to the steady aging of the population and an increase in the frequency of arrhythmias such as atrial fibrillation (AF) – the main cause of cardioembolism, there has been an increase in the prevalence of cardioembolic strokes (CEI). According to various sources, its occurrence is from 14 to 30% of all ischemic strokes, and in some populations, cardioembolism is already the most frequent etiological factor of cerebral ischemia. The United Kingdom is projected to triple the number of CES associated with atrial fibrillation by 2050

**Keywords:** ONMK, stroke, atrial fibrillation, atherosclerosis, ischemia

**For citation:** Sidorova Yu.K., Lebedev I.A., Matusевич S.L., Alekberov R.I., Parfenteva M.A., Borsukov A.P., Smetanin E.I., Seypilov A.A., Dadashev S.I., Volkova M. E., Rosin D.N., Domansky A.K., Ashurova Z.G., Datskevich A.E., Sokolova M.N., Nadzhafova

## Введение

Кардиоэмболический инсульт - один из наиболее тяжелых типов ОНМК, который характеризуется сравнительно высокими рисками летального исхода и инвалидизации, а также более частым рецидивированием. Отчасти это обусловлено гетерогенностью причин кардиоэмболии как по нозологической принадлежности, так и по морфологическому составу эмбологического субстрата. Различен у них и ответ на антитромботическую терапию. Подобное обилие возможных этиологических факторов приводит к диагностическим трудностям в определении причин КЭИ и, как следствие, к низкой эффективности последующих проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Основные причины КЭИ. В настоящее время в патогенезе инсульта убедительно доказана роль более 20 заболеваний сердца с потенциальной «эмболической активностью». При этом причины кардиоэмболии распределяются следующим образом: фибрилляция предсердий — 45%; острый инфаркт миокарда — 15%, желудочковые аневризмы (постинфарктный кардиосклероз) — 10%, механические протезированные клапаны сердца — 10%, ревматические пороки сердца (чаще митральный ревматический стеноз) — 10%, другие причины — 10%. В современной литературе указанные причины в зависимости от потенциала возникновения КЭИ разделяют на источники высокого и низкого риска (табл. 1). При этом, у пациентов, имеющих потенциальные источники высокого риска, учитывая прогнозируемо высокую частоту развития ОНМК и возможность рецидива в последующем, как правило, требуется назначение антитромботической терапии, тогда как у больных с источниками низкого риска КЭИ чаще являются случайностью, нежели прямым следствием сердечного заболевания, а потому антитромботическая терапия назначается лишь в отдельных случаях.

Широкий спектр причин КЭИ обуславливает разнообразие стратегических направлений его профилактики, включая как изменение питания и образа жизни, так и фармакологические и хирургические методы (хирургическое удаление опухолей сердца, интервенционные чрескожные вмешательства при ООС и ФП). При этом большое значение имеет индивидуальный подход, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных, а также использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках профилактики инсульта.

Новое в диагностике субклинической ФП. Традиционно считалось, что ФП ассоциирована с увеличением риска ишемического инсульта в 3-5 раз. Приведенные данные справедливы для пациентов с нарушениями сердечного ритма, установленного на основании рутинных методов диагностики в амбулаторных условиях (электрокардиография в 12-ти отведениях). Примечательно, что в большинстве клинических исследований антико-

агулянтов участвовали пациенты, у которых ФП была установлена на основании как минимум двух эпизодов нарушения ритма, один из которых был зарегистрирован с помощью электрокардиографии в 12-ти отведениях. Внедрение в клиническую практику имплантируемых кардиостимуляторов и дефибрилляторов привело к тому, что все чаще стали обнаруживать короткие эпизоды ФП, не сопровождающиеся какими-либо симптомами. Данное состояние получило название субклинической ФП. В клиническом исследовании ASSERT(4), включившем 2580 пациентов с недавно установленными имплантируемыми кардиостимуляторами и дефибрилляторами, имевшими, как минимум, один фактор риска инсульта, и не имевшими ФП в анамнезе, изучалось влияние субклинической ФП на риск острого нарушения мозгового кровообращения. Оказалось, что у пациентов, у которых возникал по крайней мере один эпизод ФП длительностью 6 минут и дольше в течение первых трех месяцев после установления кардиостимулятора или дефибриллятора, имеют высокий риск развития инсульта: у этих больных инсульты на протяжении 2,5 лет возникали в 2,5 раза выше, чем у пациентов не имевших ФП. В исследовании CRISTAL-AF(5) участвовал 441 пациент без ФП по результатам ЭКГ и холтеровского мониторирования, имевший криптогенный инсульт или ТИА на протяжении 90 дней до включения в исследование. Участники исследования были распределены в две группы: одной устанавливали имплантируемый монитор сердечного ритма, тогда как вторая проходила рутинное клиническое обследование. По результатам 12 месяцев наблюдения у 12,4% пациентов первой группы была обнаружена ФП, тогда как во второй — лишь у 2%. В настоящее время существуют и другие методы диагностики ФП, способные существенно увеличить выявляемость этой патологии. Так, Gladstone и соавт. (6) включили в свое исследование 572 пациента, не имевших ФП в анамнезе, у которых был диагностирован криптогенный ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) на протяжении шести месяцев до включения в исследование. Пациенты распределялись в две группы, у первой из которых проводили неинвазивное амбулаторное мониторирование ЭКГ на протяжении 30 дней с помощью прибора, начинавшего регистрацию ЭКГ при возникновении аритмии, во второй группе использовали традиционный метод диагностики — 24-часовое холтеровское мониторирование. ФП длительностью 30 секунд и более была диагностирована у 16,1% участников исследования в первой группе и лишь у 3,2% — во второй. Развитие технологий в последние годы привело к возможности регистрировать ЭКГ в одном отведении с помощью смартфонов и «умных часов». Приведенные исследования показали, что подобные методы обладают более чем 95%-ными специфичностью и чувствительностью в отношении диагностики ФП (7). Современные руководства, такие как Руководство Евро-

пейского Общества Кардиологии, рекомендуют скрининг ФП у пациентов старше 65 лет с регулярным исследованием пульса на запястье или снятием ЭКГ. Систематическое проведение скрининговых мероприятий рекомендуется пациентам в возрасте старше 75 лет или имеющим высокий риск инсульта (8). Поскольку определенные в руководстве группы пациентов имеют высокий риск развития ФП, среди них уместно применять и более современные методы диагностики этого заболевания. В настоящее время остается не решенным вопрос о том, при какой продолжительности субклинических пароксизмов ФП следует осуществлять профилактику кардиоэмболических инсультов. Вероятно, у пациентов с немногочисленными эпизодами аритмии длительностью по несколько секунд не требуется проведение терапии. Вместе с тем, нужно отметить, что непродолжительные пароксизмы ФП и даже частые предсердные экстрасистолы существенно повышают риск развития постоянной формы аритмии (9). Вопрос о назначении антикоагулянтов данной категории пациентов должен быть решен в будущем.

Питание как основа профилактики. Средиземноморская диета. Образ жизни, и в частности диета, в профилактике инсульта гораздо важнее, чем предполагают большинство врачей. Мощные эффекты гипохолестеринемических препаратов, в частности статинов, заставили многих врачей и пациентов полагать, что диета относительно не важна. Поскольку статины могут снижать уровень липидов натощак на 50–60%, а диета с низким содержанием жира снижает уровень холестерина только на 5–10%, подобное мнение, становится весьма понятным. Однако, по данным Американской ассоциации сердца (American Heart Association [АНА]) стало известно, что критская средиземноморская диета с высоким содержанием полезных масел, цельного зерна, фруктов и овощей и низким содержанием холестерина и животного жира, снижает риск инсульта и инфаркта миокарда на 60% за 4 года. Указанный эффект примерно в два раза выше, чем у симвастатина в скандинавском исследовании: в котором сообщалось о снижении вероятности инфаркта миокарда на 40% за 6 лет. [ 6 ]. [ 7 ]

Гипергомоцистеинемия и дефицит витаминов группы В. Активно изучается в настоящее время и роль гипергомоцистеинемии и дефицита витаминов группы В в возникновении инсульта. На сегодняшний день известно, что дефицит витамина В 12 встречается гораздо чаще, чем предполагается. Согласно данным канадского исследователя Spence JD, распространенность подобного дефицита среди пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике инсульта, составляет 10% в возрасте до 50 лет, 12% в возрасте 50–70 лет и 30% в возрасте старше 70 лет. Часто недиагностированный, метаболический дефицит витаминов группы В, заметно увеличивает риск инсульта, особенно у больных с ФП. (?) А прием витаминов группы В (В9, В12 и В6), снижая общую концентрацию гомоцистеина (tHcy) в плазме крови, способен оказывать заметный положительный эффект в профилактике инсульта. Так, по данным крупных метаанализов, употребление витаминов группы В снижает tHcy в крови при-

мерно на 25%, а относительный риск инсульта – примерно на 10% (отношение риска (ОР) 0,90, 95% ДИ: 0,82–0,99) по сравнению с плацебо. При этом увеличение концентрации tHcy на 3 мкмоль/л связано с увеличением риска инсульта примерно на 24%, а инфаркта миокарда – примерно на 15% по результатам наблюдения за пациентами в течение 7,3 года. Полученные результаты метаанализа двенадцати клинических испытаний, включавших 1114 участников, свидетельствуют, что минимальной эффективной суточной дозировкой фолиевой кислоты для выраженного снижения уровня гомоцистеина составляет около 0,5 мг. Более высокая доза фолиевой кислоты (до 5 мг/сут) оказывает приблизительно схожий эффект. Витамин В12 (0,02–1 мг/сут) снижает уровень гомоцистеина примерно на 7% (95% ДИ 0,03–0,10). Витамин В6 (2–50 мг/сут) и бетаин (донор метильной группы, участвующий в метаболизме метионина) наименее эффективны в этом плане. Влияние дополнительного применения витамина В более выражено у людей с относительно повышенным содержанием гомоцистеина и более низким уровнем фолатов в крови до начала лечения. (11). Однако при назначении подобного лечения важно учитывать, что эффективность профилактики инсульта витаминами группы В во многом зависит от функционального состояния почек. Доказано, у больных с хронической почечной недостаточностью цианокобаламин (форма витамина В12) может способствовать дальнейшему снижению функции почек и увеличивать риск сердечно-сосудистых событий. Особенно явно это проявляется у пациентов с диабетической нефропатией. Метаанализ данных двух крупных испытаний терапии витаминами группы В (VISP и VITATOPS) показал, что пациенты с нарушенной функцией почек, которые подвергались воздействию высоких доз цианокобаламина, не получали пользы от лечения в плане профилактики инсульта (ОР 1,04, 95% ДИ 0,84–1,27). И напротив, пациенты с нормальной функцией почек, не подвергавшиеся воздействию высоких доз цианокобаламина, получили значительную выгоду от подобного лечения (ОР 0,78, 95% ДИ: 0,67–0,90; p = 0,03). Учитывая данные особенности, пациентам с почечной недостаточностью витамин В12 рекомендуется употреблять в виде коферментных форм – метилкобаламина или гидроксикобаламина. Высокая распространенность метаболического дефицита В 12 и гипергомоцистеинемии среди пациентов с инсультом, свидетельствует о необходимости рутинного измерения данным больным сывороточных уровней витамина В 12 и гомоцистеина. А для определения причины повышения уровня гомоцистеина необходимо проведение клинической и функциональной оценки функции почек, щитовидной железы; определение уровня гликированного гемоглобина, холотранскобаламина (активной формы витамина В12) или метилмалоновой кислоты. Устойчивая же гипергомоцистеинемия неясной этиологии требует проведения генетического анализа и назначения комбинированной витаминотерапии (ежедневного приема 0,5 мг фолиевой кислоты и около 0,5 мг витамина В12).

Кишечная микробиота и профилактика сердечно-

сосудистой патологии. В последние годы внимание ученых привлекает изучение роли кишечной микробиоты в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболического синдрома. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о влиянии метаболитов бактерий кишечника на развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ожирения и сахарного диабета. Осуществляется подобное взаимодействие микробиоты и организма человека-хозяина посредством нескольких механизмов, а именно, через обмен триметиламин-N-оксида (ТМАО), короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и вторичных желчных кислот (ЖК). С помощью них, микробиота опосредованно может влиять на уровни липидов, набор веса и чувствительность к инсулину. ТМАО - продукт окисления в печени человека бактериального метаболита триметиламина (ТМА). Сам же ТМА синтезируется бактериями из холина - составной части фосфатидилхолина, содержащегося в большом количестве в продуктах животного происхождения. Данные современных исследований показывают, что наблюдается корреляция между уровнем ТМАО и активностью тромбоцитов. Большая концентрация ТМАО способна увеличивать реактивность тромбоцитов, повышать риск тромбозов и является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Недавно опубликованный метаанализ 19 проспективных исследований (n=19256) показал, что пациенты с повышенным уровнем ТМАО ( $\geq 8$  мкмоль/л) имеют риск сердечно-сосудистого события приблизительно в 1,3-1,4 раза больше, чем пациенты с низким уровнем ТМАО ( $< 5$  мкмоль/л). Кроме того, наблюдается корреляция между повышенным уровнем ТМАО и смертностью от всех причин: ОР 1,63 (95% ДИ 1,36-1,95) [23]. В частности, у пациентов с почечной недостаточностью, у которых отмечаются особенно высокие плазменные уровни ТМАО, было отмечено не только значительное повышение сердечно-сосудистого риска, но и прогрессирование снижения почечной функции. [13] Также существуют данные, согласно которым ТМАО нарушает процесс обратного транспорта холестерина, способствует повышению экспрессии сквенджер-рецепторов макрофагов, подавляет синтез фермента холестерол-7-альфа-1-гидроксилазы в печени, снижая синтез желчных кислот [9], что, безусловно, способно приводить к прогрессированию атеросклероза. КЦЖК и вторичные ЖК, продуцирующиеся с участием микробиоты, способны влиять на жировой и углеводный обмен человека через такие рецепторы, как G-белок ассоциированные рецепторы 41,43, фарнезоидный X рецептор печени, Takeda-G-белок ассоциированный рецептор.

Антикоагулянтная терапия: прошлое и перспективы. Долгое время, благодаря своей экстраординарной эффективности, основным средством для профилактики инсультов у пациентов с ФП были антагонисты витамина К (АВК), из которых предпочтение отдавалось производным кумарина (варфарин, аценокумарол) [2]. Изучению варфарина в сравнении с плацебо у больных с ФП был посвящен ряд клинических исследований: AFASAK,

SPAF II, EAFT, BAATAF, в которых отмечалось снижение риска инсульта на 62—65% по сравнению с плацебо, риска смерти - на 30%. [1, 6, 7, 10]. Однако, несмотря на обилие клинических исследований, свидетельствующих о необходимости приема антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, использование варфарина в повседневной клинической практике было всегда весьма ограниченным. Связано это, прежде всего, с определенными сложностями при приеме данного препарата: узкое терапевтическое окно; непредсказуемый ответ на стартовую дозировку; варибельность эффектов, связанная с генетическими вариациями CYP450, характером питания больного, сопутствующими заболеваниями и приемом медикаментов; необходимость постоянного мониторинга цифр МНО для достижения терапевтического диапазона и предотвращения токсического эффекта, а также низкая приверженность пациентов к лечению [2, 4-6]. Так, по данным исследования Гладстон и др. [39] стало известно, что среди пациентов, поступивших в больницу с инсультом и ФП, и при этом не имеющих противопоказаний для приема варфарина, принимали его лишь в 40% случаев; 30% больных принимали антиагреганты, а 29% и вовсе не принимали антитромботические препараты. При этом, среди тех, кто принимал варфарин, только у 10% пациентов антикоагулянтная терапия была адекватной (МНО  $\geq 2,0$ ). (13). В России же, по данным фармакоэпидемиологических исследований, антикоагулянтная терапия у больных с ФП была сочтена адекватной лишь у 8% наблюдаемых [31]. А проведенное швейцарское исследование, изучавшее различия в использовании антикоагулянтов при ФП между разными учреждениями здравоохранения, показало, что данные различия больше определяются субъективными взглядами лечащего врача, который не назначает антикоагулянты, нежели объективными медицинскими причинами (возраст больного, наличие сопутствующей патологии и т.п.) [25]. Опасаясь геморрагических осложнений при приеме антикоагулянтов, особенно у пожилых пациентов, многие специалисты заменяют их прием одинарной или двойной антиагрегантной терапией, использование которой практически не требует лабораторного контроля. Однако, подобный подход является ошибочным. Ведь антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель и др.) предотвращают образование «белого тромба» (агрегацию тромбоцитов в условиях быстрого потока крови в артериях и, возможно, на сердечных клапанах), однако не действуют на образующийся в условиях стаза крови, в придатке левого предсердия при фибрилляции предсердий «красный тромб» (сетки из фибринового полимера с захваченными эритроцитами). Эффективно воздействуют на него лишь антикоагулянты [31, 32]. Подтверждением этого служат восемь исследований с участием примерно 10 000 пациентов с хронической неклапанной ФП и без предшествующего инсульта, где терапия варфарином с откорректированной дозой значительно снижала риск ишемического инсульта по сравнению с аспирином (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,41-0,68). Также, стоит отметить исследо-

вание Connolly et al., которое показало, что применение двойной антиагрегантной терапии (АСК в комбинации с клопидогрелем) для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, однако значительно уступало по эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [32–34]. Перспективы повышения эффективности в профилактике кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП связаны с внедрением в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [1, 27, 28]. В настоящее время для применения у больных с ФП без патологии клапанов одобрены ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан [18, 19]. Несмотря на их относительную дороговизну, данные препараты имеют благоприятный профиль безопасности, не требуют подбора поддерживающей дозы и последующего контроля свертывающей системы, а также характеризуются небольшим числом лекарственных взаимодействий [27, 28]. Также, недавно стало известно, что по сравнению с аспирином, апиксабан [40] и ривароксабан [41] статистически значимо реже вызывают геморрагические осложнения. Данные особенности НОАК позволили сменить ранее существовавшую парадигму, предусматривающую назначение антикоагулянтной терапии только в случае наличия доказанной кардиоэмболической причины инсульта, на совершенно иной подход к профилактике. Так, в связи с высоким риском рецидивирования инсульта вскоре после первичного события, целесообразным считается назначение антикоагулянтов пациентам с подозрением на КЭИ еще до получения результатов эхокардиографии и холтеровского мониторирования. А у некоторых пациентов, имеющих высокую вероятность кардиоэмболии без других явных причин инсульта по результатам обследования (например, у пациентов без выявленных гемодинамически значимых поражений артерий, с нормальным артериальным давлением, или при инсультах в нескольких сосудистых бассейнах) считается оправданным продолжать антикоагуляцию, даже если сердечный источник не был обнаружен инструментальными методами обследований.

Закрытие ушка левого предсердия. Несмотря на существенный прогресс в области антикоагулянтной терапии, необходимо отметить, что данный вид терапии не приводит к полному исчезновению риска инсульта, кроме того, у отдельных пациентов проведение полноценной антикоагулянтной терапии невозможно ввиду угрозы кровотечений. Этим объясняется активный поиск альтернативных профилактических стратегий, особенно для пациентов высокого риска. Учитывая, что более 90% тромбов у пациентов с ФП формируются в области ушка левого предсердия (14) был разработан хирургический малоинвазивный метод чрескожного закрытия УЛП, как вариант замены фармакологических методов профилактики кардиоэмболического инсульта. Суть данной манипуляции состоит в имплантации в устье ушка ЛП специальных устройств под контролем флюороскопии и чреспищеводной ЭХОКГ. Одним из таких устройств является «WATCHMAN» (Artitech, Inc, Minneapolis, MN).

Он представляет собой саморасширяющийся каркас из нитинола с «усиками» для фиксации, покрытый водонепроницаемой тканью из полиэстера. Используются и другие подобные системы -устройства WaveCrest, PLAATO, Amplatzer, однако их применение не оценивалось в проспективных исследованиях, а потому, говорить о преимуществах того или иного окклюдера довольно сложно. В 2009 году Holmes и соавторы опубликовали результаты первого рандомизированного исследования PROTECT-AF, сравнивающего результативность закрытия ушка левого предсердия (ЗУЛП) и терапии варфарином для профилактики инсультов. Анализ показал, что первый метод обладает не меньшей эффективностью по сравнению со вторым, однако при ЗУЛП выявлен значимый риск осложнений во время проведения процедуры (8,7% случаев)(15). В последующем рандомизированном исследовании (PREVAIL) ввиду технических инноваций и более опытных хирургов частота нежелательных явлений снизилась до 4,2%, однако меньшая эффективность ЗУЛП не была продемонстрирована ввиду недостаточной статической мощности исследования и неожиданно низкой частоты инсультов в группе варфарина(16). Анализ результатов лечения участников исследования PROTECT-AF через 3,8 года наблюдения показал, что снижение риска инсультов более выражено после проведения ЗУЛП в сравнении с терапией варфарином (в основном за счет риска геморрагических инсультов). Также в группе ЗУЛП наблюдалось снижение риска системной эмболии, сердечно-сосудистой смерти, смерти по любой причине (17). По результатам 5-летнего наблюдения за пациентами исследований PREVAILи PROTECT-AF (1114 пациентов) выполнение ЗУЛП имело сходную эффективность с варфарином, однако характеризовалось меньшим риском кровотечений (в том числе геморрагических инсультов), а также смерти по любой причине (18). На сегодняшний день, ЗУЛП считают эффективной мерой для предотвращения инсультов. В текущих руководствах Европейского Общества Кардиологии по ФП рекомендуется применение этой процедуры у пациентов, которым антикоагулянтная терапия противопоказана, а также у тех, у которых инсульт развился несмотря на её проведение(8). Число проведенных процедур в мире в настоящее время быстро растет. Ряд авторов предлагает проводить комбинированную процедуру, в рамках которой осуществляется ЗУЛП и катетерная абляция ФП(20), другие указывают на возможность комбинировать процедуру с антикоагулянтной терапией (21).

Закрытие овального окна как метод профилактики. Овальное окно является частой находкой как во взрослой популяции здоровых людей (около 25% населения), так и среди пациентов с криптогенным инсультом (до 50% случаев (10)). У последних оно может служить как причиной развития инсульта, так и просто случайной находкой. Для того, чтобы соотнести инсульт с открытым овальным окном, пациенту необходимо провести тщательное обследование для исключения других возможных причин заболевания. Вплоть до настоящего времени ведутся споры о необходимости закрытия овального окна

Таблица 1

| Основные источники риска       | Предсердия   | Клапаны  | Желудочки   |
|--------------------------------|--|--|---|
| «Источники высокого риска»     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мерцательная аритмия</li> <li>• Тромб левого предсердия</li> <li>• Левая предсердная миксома</li> <li>• Устойчивое трепетание предсердий</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Митральный стеноз</li> <li>• Протезы клапанов сердца</li> <li>• Инфекционный эндокардит</li> <li>•</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромб левого желудочка (подвальный или выпуклый)</li> <li>• Недавний инфаркт миокарда передней стенки</li> <li>• Ишемическая дилатационная кардиомиопатия</li> </ul> |
| «Источники минимального риска» | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Открытое овальное окно</li> <li>• Дефект межпредсердной перегородки</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Протез митрального клапана</li> <li>• Кальцинозный аортальный стеноз</li> <li>• Митральный кольцевой</li> <li>• Гигантские эмболы</li> <li>• Фиброэластома</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аномалии ретроварной стенки левого желудочка</li> <li>• Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>• Акинетический сегмент желудочковой стенки</li> </ul>        |

у пациентов с ишемическим инсультом. В первоначально проведенных клинических исследованиях, изучавших возможности чрескожного закрытия овального отверстия для профилактики кардиоэмболического инсульта, не было показано существенной пользы этого метода, однако совокупный анализ их результатов продемонстрировал некоторое уменьшение риска инсульта (11). Недавно опубликованные крупные метаанализы (3747 пациентов) поддерживают вывод о том, что закрытие овального окна у пациентов с криптогенным инсультом статистически значительно снижает риск повторного события в сравнении с проведением только медикаментозной терапии (12). Тем не менее, многие авторитетные международные организации, такие как Американская Ассоциация Сердца и Американская Ассоциация по Инсультам, не рекомендуют рутинное закрытие овального окна вследствие недостатка доказательных данных, указывая на возможность проведения операции только при глубоком венозном тромбозе. Это связано с тем, что в исследованиях, данные которых попали в проведенные метаанализы проводилась различная медикаментозная терапия. Это может привести к тому, что роль закрытия овального окна может быть переоценена. Кроме того, широкое внедрение закрытия овального окна в широкую клиническую практику сопряжено с рядом препятствий. Во-первых, процедура закрытия трудоемкая и сопровождается определенными рисками осложнений от инвазивной манипуляции. Во-вторых, закрытие овального окна сопровождается существенным увеличением риска возникновения ФП (по данным приведенного выше метаанализа ОР 5,29; 95% ДИ 2,32-12,06(12)). С другой стороны, учащение случаев аритмии не транслируется в увеличение частоты повторных инсультов. Закрытие овального окна должно осуществляться на основании коллегиального мнения невролога и кардиолога, с учетом риска повторного инсульта и анатомии сердца. Вероятно, проведенные в будущем исследования, сравнивающие долгосрочную эффектив-

ность закрытия овального окна с унифицированной антикоагулянтной/антитромбоцитарной терапией у пациентов с криптогенными инсультами разрешат вопрос о порядке применения этого метода среди больных (10).

## Заключение

Таким образом, современные возможности профилактики КЭИ весьма многообразны. Определение индивидуальной тактики лечения базируется на верификации конкретной кардиальной причины инсульта. Показано, что наиболее часто встречаемая патология, ассоциированная с КЭИ - неклапанная ФП, основными направлениями профилактики инсульта при которой являются своевременная качественная диагностика и правильно подобранная пероральная антикоагулянтная терапия. При этом выбор конкретного антикоагулянта должен быть индивидуализирован на основании факторов риска, стоимости, переносимости, предпочтений пациента, потенциальных нежелательных взаимодействий и других клинических характеристик, включая время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина. Кроме того, в последние годы отмечается активный рост достижений в профилактике инсульта. Успешная реализация которых, требует настойчивости и разумной интерпретации доказательств. В 2007 году было подсчитано, что количество рецидивов инсульта могут быть уменьшено на 80%, благодаря комбинации изменения образа жизни и медикаментозной терапии. Вероятно, что благодаря недавним достижениям мы могли бы достичь еще большего. Взвешенный индивидуальный подход к ведению пациента, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывают основы действенной профилактики КЭИ. ■

*Сидорова Юлия Константиновна, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Лебедев*

**Илья Аркадьевич**, д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Матусевич Сергей Львович**, д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Алекберов Ровшан Ибиш оглы**, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Парфентева Мария Алексеевна**, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Сметанин Евгений Игоревич**, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Сейпилов Азамат Айдарбекович**, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Дадашев Семур Илхам оглы**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Волкова Мария Евгеньевна**, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Росин Данила Николаевич**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тю-

мень. **Доманский Андрей Константинович**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Аишурова Заира Гаджиевна**, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Дацкевич Андрей Евгеньевич**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Соколова Марина Николаевна**, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Борсуков Артем Петрович**, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Жмурова Екатерина Александровна**, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Наджафова Шамс Фазаил Кызы**, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Бурова Татьяна Евгеньевна**, студентка ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Доровикова Анастасия Владимировна**, студентка ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Сидорова Ю.К. 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

## Литература:

1. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013 Nov;1(5):e259-281.
2. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3208-13.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.
4. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):120-9.
5. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2478-86.
6. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2467-77.
7. Chon KH, McManus DD. Detection of atrial fibrillation using a smartwatch. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(11):657-8.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 07;37(38):2893-962.
9. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):936-41.
10. Darmoch F, Al-Khadra Y, Bacha HM, Soud M, Alraies MC. Closing the gap on patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 Jun;17(6):389-94.
11. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):907-17.
12. Garg A, Thawabi M, Rout A, Sossou C, Cohen M, Kostis JB. Recurrent Stroke Reduction with Patent Foramen Ovale Closure versus Medical Therapy Based on Patent Foramen Ovale Characteristics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2019 Oct 1;1-10.
13. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):235-40.
14. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996 Feb;61(2):755-9.
15. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the

- left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2009 Aug 15;374(9689):534–42.*
16. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 8;64(1):1–12.
  17. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Nov 19;312(19):1988–98.
  18. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 19;70(24):2964–75.
  19. Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, Konstantinou A, Bologna F, Nagase T, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention.* 2018 06;13(18):e2138–46.
  20. Gasperetti A, Fassini G, Tundo F, Zucchetti M, Dessanai M, Tondo C. A left atrial appendage closure combined procedure review: Past, present, and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Aug;30(8):1345–51.
  21. Masjuan J, Salido L, DeFelipe A, Hernández-Antolín R, Fernández-Golfín C, Cruz-Culebras A, et al. Oral anticoagulation and left atrial appendage closure: a new strategy for recurrent cardioembolic stroke. *Eur J Neurol.* 2019 May;26(5):816–20.