

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Кафедра нейрохирургии и неврологии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
Акад. РАН, проф. Ю.А. Щербук
« _ » _____ 2019 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

ПОВТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

REPEATED ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WHO HAD STROKE.

Выполнил:
студент 607 группы
Леонтьев Денис Петрович
Научный руководитель:
к.м.н., асс.
Сергеева Татьяна Васильевна

Санкт-Петербург

2019

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список сокращений | 3 |
| Введение..... | 5 |
| Глава I. Обзор литературы. | 7 |
| 1.1 Этиология и патогенез..... | 7 |
| 1.2 Патогенетические подтипы инсульта | 8 |
| 1.2.1 Атеротромботический | 8 |
| 1.2.2 Кардиоэмболический..... | 8 |
| 1.2.3 Лакунарный | 9 |
| 1.3 Факторы риска возникновения инсульта | 12 |
| 1.4 Профилактика инсульта | 17 |
| 1.4.1 Первичная профилактика..... | 18 |
| 1.4.2 Вторичная профилактика..... | 19 |
| 1.5 Аспиринорезистентность | 25 |
| 1.5.1 Причины устойчивости к препаратам АСК..... | 28 |
| 1.6 Резистентность к клопидогрелю..... | 29 |
| 1.6.1 Причины устойчивости к клопидогрелю | 30 |
| Глава II. Материалы и методы исследования..... | 33 |
| Глава III. Результаты исследования | 34 |
| Заключение | 38 |
| Выводы | 40 |
| Список литературы | 41 |
| Приложение | 48 |

Список сокращений

| | |
|--------|--|
| АГ | - артериальная гипертензия |
| АГ | - агренокс |
| АД | - артериальное давление |
| АСБ | - атеросклеротическая бляшка |
| АСК | - ацетилсалициловая кислота |
| АТИ | - атеротромботический инсульт |
| БЦА | - брахиоцефальные артерии |
| ВББ | - вертебральнобазиллярный бассейн |
| ВОЗ | - всемирное общество здравоохранения |
| ВСА | - внутренняя сонная артерия |
| ГБ | - гипертоническая болезнь |
| ГГ | - гипергликемия |
| ИБС | - ишемическая болезнь сердца |
| ИИ | - ишемический инсульт |
| ИМ | - инфаркт миокарда |
| ИМТ | - индекс массы тела |
| КМ | - кардиомагнит |
| КТ | - компьютерная томография |
| КЭИ | - кардиоэмболический инсульт |
| ЛЖ | - левый желудочек |
| ЛИ | - лакунарный инсульт |
| ЛНП | - липопротеиды низкой плотности |
| МА | - мерцательная аритмия |
| МРТ | - магниторезонансная томография |
| НС | - нервная система |
| НПВП | нестероидные противовоспалительные препараты |
| ОНМК | - острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОЦВПИГ | - острые проявления цереброваскулярной патологии |

ишемического генеза

| | |
|-------------|--|
| ПЛ | - плавикс |
| РСЦ | - региональный сосудистый центр |
| СД | - сахарный диабет |
| ССЗ | - сердечно - сосудистые заболевания |
| ССО | - сердечно - сосудистые осложнения |
| ТИА | - транзиторная ишемическая атака |
| ТЭЛА | - тромбоэмболия легочной артерии |
| ФП | - фибрилляция предсердий |
| ХС | - холестерин |
| ЦВБ | - цереброваскулярные заболевания |
| ЦОГ | - циклооксигеназа |
| Шкала CIRS | - Cumulative Illness Rating Scale - шкала коморбидности |
| Шкала NIHSS | - National Institutes of Health Stroke Scale - Шкала инсульта Национального института здоровья |
| Шкала SIRS | - Systemic inflammatory response syndrome – шкала оценки синдрома системного воспалительного ответа |
| Шкала SOFA | - Sequential Organ Failure Assessment - шкала для оценки полиорганной недостаточности |
| ЭХО КГ | - эхокардиография |

Введение

Инсульт (лат. *Insultus* «наскок, нападение, удар»), устар. апоплексия (др.-греч. ἀποπληξία «паралич») — острое нарушение кровоснабжения головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, ОНМК), характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии [1].

Заболеваемость ОНМК составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год, а смертность в остром периоде в России достигает 35% [2]. Острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться на протяжении последних десятилетий важнейшей медико-социальной и экономической проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Вероятность инсульта увеличивается более чем в десять раз у лиц, перенесших инсульт, поэтому профилактика инсульта наиболее актуальна в этой группе населения [3].

Важность раннего начала вторичной профилактики для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения подчеркнута в многочисленных рекомендациях по оказанию медицинской помощи. В настоящее время строгое следование принципам профилактики повторного инсульта, базирующееся на коррекции модифицируемых факторов риска, медикаментозной терапии и выполнении сосудистых операций, может минимизировать все сердечно - сосудистые осложнения [3].

Тем не менее, несмотря на широкую популяризацию данных доказательной медицины и попытку их внедрения в клиническую практику, сохраняется недостаточная приверженность пациентов к выполнению

необходимых рекомендаций, что ухудшает постинсультный сердечно - сосудистый прогноз [4]. Кроме того, даже при условии регулярного приема профилактических препаратов пациентами, перенесшими инсульт, не всегда лечение оказывается эффективным.

Обозначенное противоречие между утверждёнными стандартами профилактики вторичного ишемического инсульта и возникающими осложнениями на фоне этой терапии создаёт не согласованность между целями и результатами терапии.

Указанное противоречие может быть решено путём устранения причины неэффективности подобранной терапии и улучшения алгоритма вторичной профилактики для пациентов, перенесших ишемический инсульт. Так же целесообразно организовывать просветительскую работу по повышению информативности больных о данном заболевании.

Противоречивость сложившейся ситуации обуславливает необходимость выполнения научного исследования по изучению причины и факторов риска развития повторных ишемических инсультов у лиц, перенесших инсульт, и поиску новых подходов к профилактике повторных инсультов.

Цель исследования: оценить частоту развития, причины возникновения и способы профилактики повторных ишемических инсультов у пациентов, ранее перенесших инсульт.

Задачи исследования:

- Изучить причины и факторы риска развития повторных ишемических инсультов у пациентов, ранее перенесших инсульт.
- Разработать алгоритм диагностики для пациентов, перенесших повторный ишемический инсульт.
- Разработать алгоритм вторичной профилактики для пациентов, перенесших повторный ишемический инсульт.

Глава I. Обзор литературы.

1.1 Этиология и патогенез.

Ишемический инсульт может быть следствием различных заболеваний сердечно - сосудистой системы. Ведущим этиологическим фактором данного заболевания является атеросклероз и артериальная гипертензия, и их сочетание [5]. Среди иных распространенных факторов риска следует отметить такие заболевания как: инфаркт миокарда, сердечные аритмии, пороки клапанного аппарата, атеросклеротическое поражение дуги аорты, сахарный диабет, поражение сосудов при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартериит и др.), нарушение реологических и свертывающих свойств крови [6].

Ишемический инсульт развивается вследствие острой фокальной церебральной ишемии. Острая фокальная ишемия мозга влечёт за собой определённую последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, что может приводить как обратимым, так и необратимым тканевым нарушениям (инфаркт мозга) [7].

Степень местных морфологических изменений зависит от уровня и длительности снижения мозгового кровотока, а так же от восприимчивости головного мозга к гипоксии. Зону необратимых биохимических и структурных изменений называют ядром инфаркта, обратимую зону ишемического поражения обозначают термином «пенумбра» (ишемическая полутень). После некоторого времени пенумбра становится ядром инфаркта [8].

Диаметр обтурируемого сосуда и другие факторы нарушения кровообращения определяют размеры и морфологические особенности инфаркта мозга. Клинические варианты ишемического инсульта связаны с патогенетическим механизмом развития инфаркта. С учетом особенностей патогенеза ИИ выделяют несколько подтипов ишемического инсульта (критерии TOAST)[5].

1.2 Патогенетические подтипы инсульта

Ишемический инсульт подразделяют на атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический, лакунарный подтипы.

1.2.1 Атеротромботический

Атеротромботический подтип инсульта является наиболее распространённым в последние годы. На данный момент частота его составляет 25—30 % в структуре ишемического инсульта [9].

Атеротромбоз определяется как генерализованное и прогрессирующее заболевание крупных артерий, которое характеризуется нагромождением липидов, воспалительных гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса в субэндотелиальном пространстве с последующим образованием тромбов [10].

Атеротромботический инсульт характеризуется ипсилатеральным поражением полушария при стенозе более 50% или окклюзии одной из магистральных артерий головы. При этом, клиническая картина соответствует поражению коры головного мозга (афазия, двигательные нарушения и др.) или мозжечка. В анамнезе - перемежающаяся хромота, ТИА в аффекированном артериальном бассейне, шум при аускультации на сонных артериях, снижение их пульсации. На КТ / МРТ - повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт более 1,5 см в диаметре. Дуплексное сканирование и/или дигитальная субтракционная ангиография показывает стеноз более 50% или окклюзия интра- или экстракраниальной артерии ипсилатеральной пораженному полушарию [11].

1.2.2 Кардиоэмболический

КЭИ – весьма гетерогенная по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу группа состояний [12]. Основными факторами риска их

возникновения являются фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца. Также имеют значение пожилой возраст, женский пол, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца. При этом КЭИ чаще возникает у более молодых (моложе 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов [13].

Большинство церебральных эмболий происходят из полости сердца (отрыв части тромба с клапанов или стенок левого предсердия либо желудочка) [14].

Оторвавшаяся часть тромба (или тромб целиком) может попасть в любой кровоснабжаемый орган - мишень, однако в 80% случаев эмболы попадают в церебральные сосуды. При этом начало заболевания, как и разрешение неврологического дефекта (в благоприятных случаях), происходит довольно быстро. Размеры инфаркта в целом определяются размерами эмбола [15].

80–90% случаев КЭИ имеет полушарную локализацию – в зоне васкуляризации средней мозговой артерии и ее ветвей, – и крайне редко возникают небольшие субкортикальные инфаркты в зоне васкуляризации глубоких пенетрирующих артерий [15].

Неврологическая симптоматика, как и данные лабораторных исследований (в большинстве случаев), не имеет существенных различий в зависимости от того, эмболия или тромбоз лежат в основе ОНМК. Однако для кардиоэмболии характерно острое начало, нередко на фоне физической нагрузки. Также при этом варианте ИИ чаще отмечаются нарушения сознания (почти у 20% больных), что связано со значительными размерами эмбола и, соответственно, инфарктной зоны [15].

1.2.3 Лакунарный

ЛИ головного мозга — это инфаркт, ограниченный территорией кровоснабжения одной малой пенетрирующей артерии, обычно

расположенный в глубинных отделах полушарий и/или ствола головного мозга [16].

Некоторые глубинные инфаркты, диаметр которых превышает 1,5 см, обозначают как "гигантские лакуны", часто такие инфаркты являются следствием эмболии в среднюю мозговую артерию, одновременно окклюзирующей несколько лентикулостриарных перфорантных сосудов. Перфорантные сосуды, поражение которых лежит в основе образования ЛИ, имеют диаметр 100—400 мкм [17].

Малые глубинные инфаркты чаще локализуются в глубинных отделах головного мозга, относящихся к бассейну средней мозговой артерии — там, где ветви, отходящие от поверхностной сети, погружаются вглубь мозга и идут навстречу ветвям основного ствола средней мозговой артерии, направляющимся к базальным ганглиям и внутренней капсуле (так называемые перфорирующие артерии) [17].

Характерной особенностью этих инфарктов является наличие одной или нескольких артерий, расположенных в пределах инфаркта и окруженных кольцевидными участками ткани мозга. В просветах артерий определяют тонкие соединительнотканые волокна, макрофаги и несколько вновь образованных сосудов с тонкими стенками, что свидетельствует о признаках перекалибровки, характерных для редуцированного кровотока [17].

Наиболее значимыми факторами риска ЛИ являются пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и курение [18].

Выделяют ЛИ как гипертонического, так и атеросклеротического происхождения. Гипертонические ЛИ связаны как с кризовым течением АГ, так и с умеренно повышенным систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД). Характерными признаками этих инфарктов являются отсутствие гемодинамически значимого атеростеноза или атеротромбоза магистральных артерий головы и интракраниальных сосудов [18].

Возникновение гипертонических ЛИ обусловлено очаговой ишемией головного мозга вследствие стеноза или облитерирования просвета интрацеребральных артерий в связи с деструктивными изменениями их стенок при АГ (гипертоническая ангиопатия). Для атеросклеротических ЛИ характерны эшелонированный (тандемный) атеростеноз артерий каротидной системы, бескризовое течение АГ, повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения различной степени тяжести с образованием мелких и более крупных инфарктов в зонах смежного кровоснабжения в пределах одного и того же сосудистого бассейна, атеросклероз коронарных артерий, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз [18].

В настоящее время среди основных лакунарных синдромов выделяют следующие: чисто двигательный инсульт, чисто чувствительный инсульт, сенсомоторный инсульт, атактический гемипарез, синдром дизартрии и неловкой руки [19].

Чисто двигательный инсульт — наиболее часто встречающийся вариант из всего множества лакунарных синдромов. Чисто двигательный инсульт был описан как «паралич лица, руки или ноги на одной стороне, не сопровождающийся выпадениями полей зрения, нарушениями чувствительности, речи или праксиса. При поражениях ствола мозга гемиплегия не сопровождается головокружением, глухотой, шумом в ушах, диплопией, мозжечковой атаксией и грубым нистагмом» [19].

Чисто чувствительный инсульт возникает существенно реже, чем чисто двигательный инсульт, и составляет примерно 6—7% всех ЛИ [20]. В некоторых аутопсийных случаях у пациентов с чисто чувствительным инсультом наиболее часто встречалось поражение таламуса, особенно его задневентральной области. В основе этих нарушений лежат микроатерома или липогиалиноз [21].

Объем повреждений ткани при чисто чувствительном инсульте является наименьшим из всех симптомных мелких глубинных инфарктов [22]. Чисто чувствительный инсульт проявляется постоянным или

преходящим онемением лица, руки и ноги на одной стороне в отсутствие слабости, гомонимной гемипареза, афазии, агнозии или апраксии. В пораженных частях тела пациенты испытывают онемение, жар, тяжесть, зуд, чувство "затекания" или "омертвения". Потеря чувствительности распространяется на всю сторону тела, что характерно для поражения таламуса или таламокортикального пути [23].

Сенсомоторный инсульт вызывают малые глубинные инфаркты, сопровождающиеся сочетанием двигательной и чувствительной симптоматики. По данным Stroke Data Bank, сенсомоторный инсульт является вторым по частоте среди синдромов ЛИ после чисто двигательного инсульта, при этом в 31% случаев очаг был расположен в задней ножке внутренней капсулы, в 22% — в лучистом венце, в 7% — в колене внутренней капсулы, в 6% — в передней ножке внутренней капсулы и только в 9% — в таламусе [17].

Клинически этот тип ЛИ проявляется слабостью в ноге, особенно в дистальных отделах, положительным рефлексом Бабинского и атаксией. Атактический гемипарез развивается вследствие поражения ствола головного мозга. Лакуны в этих случаях, как правило, локализируются в противоположной пораженным конечностям половине основания моста [24].

Синдром дизартрии и неловкой руки характеризуется сочетанием центральной слабости мимической мускулатуры, выраженной дизартрией и дисфагией со слабостью и неловкостью в руке. Этот синдром составляет от 2 до 16% всех лакунарных синдромов [25].

Таким образом, ЛИ головного мозга является гетерогенным заболеванием. Окклюзия перфорантной артерии может быть следствием различных патогенетических механизмов. Разные причины могут привести к окклюзии перфорантной артерии и как следствие к развитию ЛИ.

1.3 Факторы риска возникновения инсульта

Основные факторы риска инсульта условно разделяют на модифицируемые (корректируемые), то есть те, на которые может повлиять врач путем выдачи рекомендаций или сам пациент путем изменения образа жизни, и не модифицируемые (не корректируемые) — на которые влиять невозможно, но их необходимо учитывать [26].

К не модифицируемым факторам инсульта относят: возраст (заболеваемость инсультом значительно нарастает с возрастом, особенно после 65 лет), пол (у мужчин выше заболеваемость в возрастном интервале 30–69 лет), принадлежность к определенной расе/этнической группе, генетическую предрасположенность к сосудистым заболеваниям и нарушению церебрального и коронарного кровообращения [26].

К модифицируемым факторам риска относят: курение, злоупотребление алкоголем, артериальную гипертензию, повышенный уровень холестерина в сыворотке крови, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, заболевания сердца (мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка, искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, миокардиопатия, бактериальный эндокардит и др.), сахарный диабет, ожирение и гиподинамию [27].

По данным ВОЗ, существует свыше 300 факторов риска [26], однако для того, чтобы фактор риска признавался значимым, он должен с высокой частотой встречаться в различных популяциях, оказывать большое и независимое влияние на этиологию и течение заболевания и, самое существенное, обеспечивать уменьшение риска развития заболевания при его устранении [27].

В большинстве (90–95%) случаев ишемический инсульт вызван атеросклерозом церебральных и прецеребральных артерий, поражением мелких церебральных артерий вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета или кардиогенной эмболией [27].

Васкулит, заболевание крови (эритремия, серповидноклеточная анемия, тромбоцитемия, лейкемия), антифосфолипидный синдром, венозный

тромбоз, расслоение прецеребральных или церебральных артерий, прием оральных контрацептивов – относительно редкие причины ишемического инсульта [27].

Увеличение возраста представляет один из самых существенных факторов риска развития инсульта. Если в возрастной группе от 45 до 54 лет инсульт возникает ежегодно только у одного из тысячи людей, то в возрасте от 65 до 74 лет – у одного из ста человек. В течение всей жизни инсульт развивается у одного из четырех мужчин и у одной из пяти женщин, если они достигают 80 летнего возраста [28].

У мужчин в среднем возрасте вероятность возникновения инсульта выше, чем у женщин. Это различие наблюдается в возрастной группе от 45 до 64 лет, но оно отсутствует в более пожилом возрасте. В возрасте 45–54 лет частота ишемического инсульта у мужчин почти в 2 раза выше, чем у женщин, в возрасте старше 65 лет уже не отмечается существенных различий. В большинстве стран абсолютное количество случаев инсульта в год у женщин больше, чем у мужчин, что связано с более высокой продолжительностью жизни у женщин [27].

Курение увеличивает риск развития ишемического инсульта примерно в два раза, при этом вредным может быть не только активное, но и пассивное курение [29].

Хронический алкоголизм, постоянное употребление больших доз алкоголя расценивается как фактор риска развития ишемического инсульта. Регулярное употребление пяти и более стандартных доз алкоголя в день (одна стандартная доза, составляет одну небольшую бутылку пива, стакан вина или 30 мл крепких напитков) увеличивает риск развития инсульта на 69% [30].

Артериальная гипертензия представляет один из главных факторов риска развития ишемического инсульта и ТИА. Установлена прямая связь между уровнем АД и риском развития ишемического инсульта; увеличение

диастолического АД на 7,5 мм рт. ст. сочетается с увеличением риска инсульта почти в 2 раза [31].

У больных, перенесших инсульт или ТИА, риск развития повторного инсульта находится в прямой зависимости от уровня как систолического, так и диастолического АД. Повышение систолического АД на 10 мм рт. ст., а диастолического АД на 5 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в среднем на 34%. Такая зависимость имеется не только у больных с артериальной гипертензией, но и у больных с нормальным АД после перенесенного инсульта [28].

Артериальная гипертензия приводит к развитию ишемического инсульта напрямую, вызывая в перфорирующих артериях мозга липогиалиноз и фибриноидный некроз, а также опосредованно через стимулирование атеросклероза прецеребральных, крупных и средних церебральных артерий и развитие сердечных заболеваний, например инфаркта миокарда и мерцательной аритмии, осложняющихся кардиогенной эмболией [32].

Атеросклероз представляет наиболее частое поражение церебральных и прецеребральных артерий, вызывающее ТИА и ишемический инсульт [33].

Атероматозные бляшки поражают прецеребральные (сонные, позвоночные), крупные и средние церебральные артерии, преимущественно в местах их деления, извитости и слияния. В прецеребральных артериях они образуются главным образом в области проксимальных отделов внутренней сонной и позвоночной артерий. Церебральные артерии чаще поражаются в области виллизиева круга [27].

Рост атеросклеротической бляшки осложняется ее изъязвлением и тромбообразованием вследствие адгезии тромбоцитов, что приводит к частичной или полной закупорке артерии и вследствие этого к ишемии в зоне ее кровоснабжения. Фрагменты тромба и атеросклеротической бляшки могут быть источником эмболии более дистального отдела артерии (артериоартериальная эмболия) [27].

Атеротромбоз и эмболия (артериоартериальная эмболия) составляют причину около половины всех ишемических инсультов. Наличие значительного атеросклеротического стеноза или закупорки прецеребральной или церебральной артерии повышает риск развития повторного ишемического инсульта [34].

Высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) расценивается как фактор риска развития ишемического инсульта, хотя при этом зависимость не столь значительна в сравнении с риском развития инфаркта миокарда и смертности от сердечно - сосудистых заболеваний [33].

В недавнем эпидемиологическом исследовании, проведенном в Корее [35], была установлена сильная взаимосвязь между высоким уровнем холестерина ЛНП и риском развития ишемического инсульта. Более 787 тыс. человек в возрасте от 30 до 64 лет наблюдались в течение 11 лет. В этой группе наблюдения произошло 6328 ишемических инсультов и 4417 инфарктов миокарда, при этом установлена сильная связь между повышением холестерина ЛНП в сыворотке крови и риском развития как инфаркта миокарда, так и ишемического инсульта [33].

Заболевания сердца с развитием кардиальной эмболии являются причиной около 20% ишемических инсультов. Кардиальная эмболия обычно возникает вследствие формирования эмболических фрагментов на клапанах сердца или образования внутрисердечного тромба. К доказанным кардиогенным факторам риска эмболии мозга относят фибрилляцию предсердий (мерцательную аритмию), искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, недавний (до месяца) инфаркт миокарда, внутрисердечный тромб, внутрисердечное объемное образование (миксома) [33].

Сахарный диабет представляет один из наиболее важных факторов риска развития инсульта. Он отмечается примерно у 8% взрослого населения,

а среди больных ишемическим инсультом его частота колеблется от 15 до 33%.

Образование антифосфолипидных антител, включая волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела (антифосфолипидный синдром), а также различные наследственные тромбофилии представляют фактор риска развития ишемического инсульта [36].

Ожирение (превышение индекса массы тела более 30 кг/м²) представляет фактор риска развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, вследствие этого повышает и вероятность развития ишемического инсульта. У мужчин ожирение рассматривается как независимый фактор риска развития ишемического инсульта [36].

Низкая физическая активность представляет фактор риска развития ишемического инсульта, что может быть связано с увеличением веса, повышением АД, более высокой частотой развития сахарного диабета и сердечно - сосудистых заболеваний [36].

1.4 Профилактика инсульта

В современной эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний различают два подхода к профилактике инсульта: популяционную стратегию и стратегию высокого риска [37].

Популяционная стратегия подразумевает профилактические мероприятия по предупреждению инсульта в больших популяциях населения вне зависимости от наличия в анамнезе инсульта или других сосудистых заболеваний. Как правило, она касается формирования здорового образа жизни, правильного питания, снижения среднего артериального давления в большой популяции организованного населения. Такая стратегия требует разработки и финансирования национальных программ по профилактике инсульта [37].

Стратегия высокого риска направлена на выявление лиц с высокими факторами риска инсульта и проведение у них соответствующих

индивидуальных лечебных мероприятий. Подобная стратегия наиболее распространена, так как требует меньших затрат при хороших результатах. Различают первичную и вторичную профилактику [37].

1.4.1 Первичная профилактика

Первичная профилактика инсульта включает в себя государственную популяционную стратегию, направленную на повышение уровня здоровья населения страны, а также комплекс мер, предотвращающих развитие первого эпизода инсульта с помощью раннего выявления и своевременной коррекции факторов риска ССЗ и инсульта. Этот этап очень важен во всей структуре профилактики [38].

Основополагающим методическим подходом медицинской профилактики и в частности профилактики инсульта является раннее выявление факторов риска, увеличивающих сосудисто-мозговую заболеваемость. В зависимости от выраженности и сочетания разных факторов риска, осуществляется выделение пациентов с различным уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений, что в свою очередь позволяет проводить дифференцированную лечебную тактику. Концепция модификации факторов риска ССЗ является научной основой и ключевым элементом стратегии профилактики инсульта [39].

К рекомендациям по первичной профилактике инсульта относят [40]:

1. Модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов.
2. Регулярный скрининг АГ.
3. Профилактика и лечение сахарного диабета.
4. При гипергликемии применения статинов.
5. Коррекция уровня холестерина.
6. Отказ от курения и злоупотребления алкоголем.
7. Рациональное питание, лицам с повышенным ИМТ рекомендуется диета.
8. Активные физические нагрузки.

1.4.2 Вторичная профилактика

Вторичная профилактика инсульта включает в себя комплекс мер, направленных на предотвращение повторных ОНМК у пациентов, перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения [40].

Для выбора профилактической стратегии и конкретных вмешательств у пациентов, которые чаще всего имеют сочетание нескольких факторов риска, ключевое значение имеет оценка общего (суммарного) кардиоваскулярного риска. Суммарный кардиоваскулярный (сердечно-сосудистый) риск - это вероятность развития связанного с атеросклерозом кардиоваскулярного события в течение определенного периода времени. Его следует рассчитывать обязательно, так как легко ошибиться, если исходить из уровней отдельных факторов риска [41].

Риск повторного инсульта существенно варьирует в зависимости от индивидуальных факторов риска. Чем больше у пациента факторов риска, тем выше риск развития повторного ИИ [33].

Первыми условиями профилактики повторного инсульта является модификация образа жизни и коррекция поведенческих факторов. Отказ от курения, прекращение злоупотребления алкоголем, повышение частоты физических нагрузок, снижение избыточной массы тела может уменьшить риски развития повторных ишемических инсультов в 10 раз [40].

В профилактике повторного ишемического инсульта важную роль играет медикаментозная терапия. При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном и инсульте с неясной причиной) рекомендуются антитромбоцитарные средства, в случае кардиоэмболического инсульта – антикоагулянты [31].

Антитромбоцитарная терапия – ведущее направление вторичной профилактики ИИ. Антитромбоцитарные средства снижают агрегационные

способности тромбоцитов, предупреждая тем самым развитие ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Для вторичной профилактики ИИ среди средств, используемых в нашей стране, доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (аспирин), клопидогреля и комбинации дипиридамола замедленного высвобождения (ЗВ) и аспирина. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА, показал, что длительный (в течение 3 лет) прием антитромбоцитарных средств снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти в среднем на 20% [33].

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) является наиболее известным и широко применяемым антитромбоцитарным средством. Аспирин для вторичной профилактики ИИ рекомендуется использовать в дозе 75–325 мг/сут [40]. Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный прием аспирина снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13%. В среднем лечение аспирином 1000 больных в течение 2,5 года позволяет предотвратить 36 повторных ишемических событий [42].

Клопидогрел (плавикс) – производное тиенопиридина, химически сходное с тиклопидином, но имеющее меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время только клопидогрел рекомендуется для вторичной профилактики ИИ в Европейских рекомендациях [43]. В исследовании CAPRIE показано, что прием 75 мг клопидогреля более значительно, чем прием 325 мг аспирина, снижает частоту инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [33].

Анализ показывает, что при лечении 1000 пациентов в течение 3 лет прием аспирина предупреждает 19 новых событий, а клопидогреля – 24 новых события. Клопидогрел сравнительно безопасен при длительном приеме и хорошо переносится больными. При использовании клопидогреля по сравнению с аспирином несколько реже встречались осложнения со

стороны желудочно-кишечного тракта (1,99% против 2,66%) и кровотечения (15% против 17,6%) [33].

Использование непрямых антикоагулянтов (варфарин 2,5–10 мг/сут) показано больным с мерцательной аритмией, внутри желудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ишемического инсульта [33].

Статины в настоящее время рекомендуются пациентам, перенесшим не кардиоэмболический ИИ или ТИА. Среди средств, влияющих на обмен липидов, лишь статины эффективны в отношении снижения риска развития повторного ИИ и инфаркта миокарда [33].

Литературные данные свидетельствуют о том, что возникновение повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения может быть связано с неверной установкой первичного атеротромботического подтипа инсульта из-за бессимптомного, кратковременного протекания пароксизма мерцательной аритмии. В такой ситуации эпизодический мониторинг может определить выбор не правильного решения в отношении медикаментозной профилактической терапии. [44]

Значительная часть инсультов (по разным данным, от 25 до 43 %) остается неустановленной этиологии, т.е. криптогенными. Чаще неустановленная этиология инсульта остается у лиц молодого возраста — до 65 лет, и особенно до 45 лет, так как у них реже встречаются наиболее частые факторы риска инсульта, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротическое поражение сосудов, инфаркт миокарда [45].

Согласно определению критериев TOAST существует три категории инсульта неустановленной причины: при неполном диагностическом обследовании; отсутствие причин, несмотря на полное обследование, или, наиболее часто, причина не может быть установлена, так как наблюдается больше одной вероятной причины [45].

Для дополнительной и более точной диагностики причин возникновения острого нарушения мозгового кровообращения можно использовать современные технологии. [46]

Так, в 2007 г. появился кардиомонитор Reveal® XT (рис.1), расширивший возможности применения имплантируемых регистраторов в связи со способностью мониторировать эпизоды фибрилляции предсердий (ФП) и предсердных тахикардий (ПТ). Имплантируемые кардиомониторы (ИКМ) позволяют проводить более длительный мониторинг ЭКГ без использования наружных электродов [47].

Эта технология идеально подходит для пациентов с редкими эпизодами аритмий неясной этиологии. Продолжительность непрерывной работы кардиомониторов – 3 года. В памяти кардиомонитора может быть сохранено до 22,5 минут ЭКГ, записанной пациентом, и до 27 минут автоматически записанных фрагментов ЭКГ. В отличие от наружных кардиомониторов их имплантируют подкожно, поэтому они лишены поверхностных электродов и соответственно проблем, связанных с их использованием [47].



Рисунок 1- Reveal® XT

Процедура имплантация кардиомониторов Reveal® XT достаточно проста и может проводиться амбулаторно. Имплантация проводится в асептических условиях, под местной анестезией, требует задействования минимального количества медицинского персонала [48].

Рекомендованной областью имплантации является передняя поверхность левой половины грудной клетки – между I и IV ребрами по горизонтали и левыми парастернальной и срединноключичной линиями по вертикали. Перед имплантацией требуется провести ЭКГ картирование с целью выбора оптимальной с точки зрения детекции зубца R и автоматической записи аритмий позиции кардиомонитора в рекомендованной области имплантации. Необходимо подобрать такое положение устройства, чтобы на регистрируемой им ЭКГ амплитуда зубца R (или комплекса QRS) от пика до пика составляла не менее 0,3 мВ, а волны P и T максимально отличались по амплитуде от зубца R. [48].

В ряде случаев использование имплантируемых кардиомониторов позволяет поставить диагноз и назначить лечение в ситуациях, когда использование других традиционных кардиологических и неврологических методов диагностики оказывается неэффективным [46].

Другим современным методом диагностики кратковременных и бессимптомных эпизодов мерцательной аритмии стали смарт часы Apple Watch Series 4. (Рис.2)



Рисунок 2 - Apple Watch Series 4

«Janssen», принадлежащая «Johnson & Johnson», договорилась с «Apple» о совместном исследовании применимости смарт-часов Watch для ускорения диагностирования и улучшения исходов у людей с фибрилляцией предсердий. Приложение «Janssen» будет обращаться к электрокардиографическому датчику, появившемуся в Apple Watch образца 2018 года, и системе уведомлений о нерегулярности сердечного ритма, и оповещать пациента о нарушении ритма [49].

По результатам исследования mHealth Screening to Prevent Strokes (mSToPS, NCT02506244), выяснившего, что после четырех месяцев ношения телеметрического электрокардиографического устройства на груди у бессимптомных пациентов 5,1% из них был поставлен диагноз фибрилляции предсердий против 0,60% в контрольной группе без устройства (отношение рисков 8,8; $p < 0,0001$). Другими словами, активный мониторинг в девять раз улучшил раннюю диагностику. В долгосрочной перспективе (за один год исследований) диагноз мерцательной аритмии получили 6,3% против 2,3% (HR 2,8; $p < 0,0001$) — диагностика улучшилась в три раза [50].

Apple совместно с Медицинским институтом при Стэнфордском университете провела масштабные испытания Apple Heart Study (NCT03335800), охватившие почти 420 тыс. человек и призванные изучить Apple Watch в задаче пассивного и постоянного измерения частоты и характера пульса, чтобы выявить, как его нерегулярность или изменчивость коррелируют с фибрилляцией или трепетанием предсердий, ранее не ставившийся диагноз которых подтверждался традиционным кардиомонитором, бесплатно высылаемым участникам. Исследования осуществлялись виртуально и телеметрически [51].

Apple Watch Series 4, последнее поколение смарт-часов, стали первым потребительским устройством, которое получило разрешение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на применение в качестве домашнего электрокардиографа. Достаточно на полминуты приложить палец к колёсику Digital Crown,

снабженному электрическим датчиком сердечной активности, чтобы получить соответствующее заключение [52].

В свою очередь, съем сердечного ритма осуществляется на постоянной основе благодаря оптическому датчику на тыльной стороне Apple Watch, прилегающей к коже запястья. Если этот сенсор выявляет нерегулярность сердечных сокращений, о чем свидетельствует соответствующее уведомление, имеется смысл перепроверить себя, сняв электрокардиограмму вторым датчиком, чтобы определить наличие нормального синусового ритма или фибрилляции предсердий [52].

Использование длительного непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью современных методов кардиомониторинга значительно расширяет возможности аритмологов в диагностике редко рецидивирующих, но, тем не менее, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и позволяет установить точный диагноз, определить прогноз заболевания и подобрать адекватное лечение.

1.5 Аспиринорезистентность

В последние годы был выявлен феномен, получивший название «аспиринорезистентность», подразумевающий отсутствие снижения синтеза тромбосана при терапии аспирином. Распространенность этого явления достаточно высока и, по данным ряда авторов, составляет от 5 до 48% [53].

Так, в исследовании Г. И. Костюченко, и соавт., было обследовано 114 человек, из них 78 пациентов с ОНМК и 36 практически здоровых людей (контроль). Средний возраст обследованных составлял $55,2 \pm 9,7$ года. Всем пациентам назначались препараты дезагрегантного ряда: АСК — 125 мг/сут — 28 человек, агренокс (АГ) — 1 капсула (АСК 25 мг + дипиридамол 200 мг)/2 раза в сутки — 17 человек, 18 человек получали кардиомагнил (КМ) — 75 мг/сут и 15 человек получали плавикс (ПЛ) — 75 мг/сут [53, 54].

В результате их исследования было показано, что «спустя 5 дней после ежедневного приема АСК у 22-х обследованных больных, что составляло 78 % случаев, наблюдалось снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более в сравнении с исходными показателями, что позволило им отнести данную группу к «чувствительным» пациентам. У 4-х больных этой группы (16 % случаев) АДР-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов снизилась в меньшей степени (от 25 до 50 % от исходных значений), что позволило отнести их в группу пациентов с умеренно выраженной «АСК-резистентностью». У двух пациентов был выявлен значительно выраженный феномен «АСК-резистентности» (снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов отмечалось менее чем на 25 % от исходных значений)» [54].

«На фоне приема КМ у 14-ти обследованных больных (77 % случаев) наблюдалось снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более (в сравнении с исходными показателями), что позволило отнести их к «чувствительным» пациентам. У одного больного АДР-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов снизилась в меньшей степени (от 25 до 50 % от исходных значений). У трех пациентов был выявлен значительно выраженный феномен «резистентности» (снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов было менее чем на 25 % от исходных значений).» [54].

«На фоне приема АГ у 16-ти больных с ОЦВПИГ (94 % случаев) наблюдалось снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более (в сравнении с исходными показателями). У одного пациента был выявлен феномен выраженной «резистентности» (снижение АДР-индуцированной агрегации тромбоцитов — меньше, чем на 25 % в сравнении с исходным показателем).» [54].

«На фоне приема ПЛ в 43 % случаев наблюдалось снижение АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более (в сравнении с исходными показателями), что позволило отнести этих пациентов к группе «чувствительных» к данному препарату. В 26 % случаев была выявлена умеренно выраженная «резистентность» к ПЛ, а у 21 % пациентов регистрировалась соответственно выраженная «резистентность» к исследуемому препарату» [54].

В исследовании Г. В. Грицан и соавт., проведено одноцентровое проспективное не рандомизированное исследование - обследовано 58 больных в возрасте от 40 до 78 лет ($58,2 \pm 13,2$) с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. В их исследовании установлено, что лишь у 19 человек ($33 \pm 10,6\%$) наблюдалась повышенная агрегационная готовность тромбоцитов [55].

В то же время в исследовании: Н.Ф. Пучиньян, и соавт., под наблюдением находилось 96 пациентов – 18 женщин (19%) и 78 мужчин (81%). Они установили, что частота резистентности к АСК в данной выборке пациентов составила 24% (73 человека были чувствительны к АСК, у 24 выявлена резистентность) [56].

Зарубежные авторы: D.L. Bhatt и F.J. Topol выделили два вида резистентности к аспирину: 1) клиническую, характеризующуюся случаями повторных тромботических осложнений у пациентов, получающих аспирин, и 2) биохимическую, для которой характерно отсутствие адекватного ингибирования тромбоцитов, выявляемого с помощью лабораторных тестов [57].

В ходе проспективного анализа (326 пациентов со стабильной стенокардией, получавших аспирин в ежедневной дозе 325 мг), проведенного в клиниках Кливленда, Р.А. Gum и соавт. показали, что пациенты с выявляемой биохимической резистентностью имели более высокий риск повторного инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сосудистой смерти (примерно в 3,1 раза [58].

Группа ученых предположила, что длительный прием аспирина также может снижать чувствительность к препарату. F.M. Pulcinelli и соавт., рассматривая опыт применения аспирина (100-325 мг/день) у лиц с повышенным риском атеротромбоза, показали что, несмотря на адекватную степень ингибирования функциональной активности тромбоцитов, сохраняющуюся в течение 2 мес, более длительное использование аспирина приводило к прогрессирующему снижению чувствительности к его эффектам. При этом подчеркивалось, что чувствительность к аспирину не является дозозависимой величиной [59].

1.5.1 Причины устойчивости к препаратам АСК

Несмотря на то, что механизм действия аспирина, направленный на ацетилирование ЦОГ-1 и приводящий к подавлению синтеза тромбоксана A₂ (TxA₂) хорошо известен, механизм резистентности до сих пор точно не установлен [60].

В настоящее время Grottemeyer K. и соавт. считают, что наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину является: усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, приводящих к ингибированию синтеза простаглицина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана A₂ [60].

Michelson A. и соавт. предполагают что, низкая приверженность пациентов к лечению аспирином (у 2% пациентов) или неадекватность его дозировки, является наиболее частой причиной возникновения осложнений [61].

Ряд других авторов говорят о полиморфизме гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспириночувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента, полиморфизме гена гликопротеина GP IIb/IIIa,

обуславливающий синтез гликопротеинов с повышенным сродством к фибриногену [55].

Многие авторы говорят, что совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина также может приводить к уменьшению антиагрегантного эффекта последнего, поскольку НПВП конкурируют за место ацетилирования серина в ферменте циклооксигеназы 1-го типа, тем самым препятствуя реализации механизма действия АСК [61].

1.6 Резистентность к клопидогрелю

Термин «резистентность к лекарственным препаратам» применяется в случаях, когда препарат не оказывает адекватного воздействия на фармакологическую мишень. Это может быть обусловлено либо тем, что он не может ее достичь (снижение биодоступности, инактивация *in vivo*, взаимодействие с другими препаратами), либо изменениями самой мишени [62].

Основываясь на результатах ряда исследований, резистентность стали подразделять на две группы: клиническую и лабораторную. Клиническая резистентность диагностируется в случае, если ССО наблюдаются на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами. Лабораторная резистентность — это неадекватное блокирование реактивности тромбоцитов, в частности определяемое АДФ-агрегацией на фоне приема клопидогрела [63].

В исследовании P. Gurbel и соавт. изучались показатели агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля в течение 1 мес у 96 больных, перенесших коронарную ангиопластику. Было установлено, что резистентность (в данном исследовании снижение агрегации тромбоцитов меньше чем на 10% от исходной) к клопидогрелю имеется у 64% пациентов через 2 ч, у 31% — через сутки и у 15% — через 1 мес после начала терапии.

При этом клопидогрел сначала применяли в нагрузочной дозе 300 мг/сут, затем в дозе 75 мг/сут [64].

В исследовании I. Muller и соавт. получены сходные данные: 11% пациентов были полностью резистентны к клопидогрелю, т.е. агрегация тромбоцитов снижалась менее чем на 10%, а 26% пациентов были частично резистентны к клопидогрелю, т.е. агрегация тромбоцитов снижалась менее чем на 30% [65].

В исследовании агрегации тромбоцитов D. Angiolillo и соавт. показали, что при использовании более высоких нагрузочных доз (600 и 900 мг) число резистентных больных к клопидогрелю уменьшалось [66].

1.6.1 Причины устойчивости к клопидогрелю

«Отсутствие ответа на терапию, или резистентность, встречается от 5 до 45% случаев и может быть обусловлено полом, возрастом, характером питания, несоблюдением больным схемы назначенного лечения, возможным взаимодействием между лекарственными препаратами, включая систему цитохрома P450, приемом нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов протонного насоса (в том числе омепразола), ожирением, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, курением, уровнем и генетическим полиморфизмом. Условно все факторы, влияющие на развитие резистентности к клопидогрелю, можно разделить на клинические, клеточные и генетические» [67].

Клинические факторы, приводящие к несостоятельности терапии клопидогрелем, могут быть следствием несоответствующего (доза, показания) назначения врачом или несоблюдения больным схемы назначенного лечения [67].

Клеточные механизмы резистентности к клопидогрелю могут быть связаны с внутрииндивидуальными различиями по рецепторам P2Y₁₂.

Количество этих рецепторов варьирует в зависимости от уровня АДФ или активации тромбоцитов через альтернативные пути [68].

В последнее время все больше внимания уделяется исследованию генетических факторов, влияющих на резистентность к терапии клопидогрелем, и их значение в развитии ССО на фоне приема антиагрегантных препаратов.

Одним из наиболее изученных генов, участвующих в метаболизме клопидогреля, является цитохром P450 CYP2C19. Аллель CYP2C19*2 и аллели *3 —*5 ассоциированы со снижением метаболической активности и обозначены как аллели с потерей функции. В исследовании с участием 2485 пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству после нагрузочной дозы 600 мг, выявлено увеличение частоты тромбоза стентов у носителей аллели CYP2C19*2 (27%) по сравнению с носителями «дикого» типа CYP2C19*1 (73%) [69].

В исследование TRITON-TIMI 38 были включены 1477 пациентов с ОКС, которым назначалась нагрузочная доза 300 мг клопидогреля, с последующим переходом на 75 мг/сут. У носителей CYP2C19 аллелей с потерей функции отмечалось трехкратное повышение риска тромбоза стентов [70].

В метаанализе, проведенном J. Mega и соавт., изучалось влияние увеличенной дозы клопидогреля на агрегацию тромбоцитов у носителей аллелей с утратой функции. Было показано, что среди пациентов со стабильным ССЗ увеличение дозы клопидогреля до 225 мг/сут у гетерозигот по генетическому варианту CYP2C19*2 позволяет достигнуть уровня реактивности тромбоцитов, который наблюдается при стандартной дозе 75 мг у не носителей. Однако у гомозигот по CYP2C19*2 увеличение дозы до 300 мг/сут не приводит к сопоставимой степени ингибирования тромбоцитов [71].

Таким образом, резистентность пациентов к терапии клопидогрелем остается важной медицинской проблемой и продолжает активно

исследоваться. Несмотря на появление новых антитромбоцитарных препаратов, в частности тикагрелора и прасугрела, превосходство которых в отношении снижения риска развития ССО у пациентов доказано, они по-прежнему не рекомендованы для лечения. В данной ситуации основным антитромбоцитарным препаратом остается аспирин, а при его непереносимости — клопидогрел [72].

Глава II. Материалы и методы исследования.

На базе регионального сосудистого центра (РСЦ) СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» разработан метод анкетирования пациентов. Анкетирование проводилось в период с 06.18г по 02.19г. у пациентов ранее перенесших ишемический инсульт.

Данное анкетирование включает в себя такие аспекты как: наличие у пациента ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии с учетом особенностей их течения, соблюдение пациентом диеты, отказа от вредных привычек, какая терапия используется для профилактики осложнений и какова её регулярность, показатели ИМТ, наличие сопутствующей патологии других органов, срок возникновения повторного инсульта.

Ряду пациентов, принимавших аспирин, для поиска причины развития повторного ишемического инсульта на базе "СЕРБАЛАБ" – генетической лаборатории, проводился фармакогенетический анализ на наличие резистентности к аспирину и клопидогрелю (определение полиморфизма генов *ITGB3*, *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*).

При *статистической обработке* и подготовке иллюстративного материала использовался персональный IBM PC-совместимый компьютер на базе процессора Intel core iV и программы Word XP Professional и Adobe Photoshop 5.0.

Глава III. Результаты исследования

Обследовано 59 пациентов с повторными ишемическими инсультами.

Распределение пациентов по полу было примерно одинаковым. Женщин было 30 в возрасте от 47 лет до 89 лет и 29 мужчин в возрасте от 53 до 87 лет, с медианой 70 лет.

Среди всех пациентов большую часть составила группа от 61 до 70 лет (n=22, 37,3%). Наименьшей была группа от 40 до 50 лет (n=1, 1,7%). Подробное описание распределения больных по полу и возрасту представлено в Таблица 1.

Таблица 1

Характеристика больных по полу и возрасту

| Возрастной интервал | Мужчины | | Женщины | | Всего | |
|---------------------|---------|------|---------|------|-------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| От 40 до 50 лет | 0 | 0 | 1 | 1,7 | 1 | 1,7 |
| От 51 до 60 лет | 9 | 15,3 | 1 | 1,7 | 10 | 17,0 |
| От 61 до 70 лет | 9 | 15,3 | 13 | 22,0 | 22 | 37,3 |
| От 71 до 80 лет | 8 | 13,5 | 12 | 20,3 | 20 | 33,8 |
| Более 80 | 3 | 5,1 | 3 | 5,1 | 6 | 10,2 |
| Всего | 29 | | 30 | 46,7 | 59 | 100 |

В результате проводимой работы отмечено, что повторные случаи инсульта чаще всего возникают через 1-3 года. При этом у всех пациентов присутствует ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь на протяжении более 5 лет, но кризовое течение накануне повторно инсульта замечено у 25 (42,3%) из них.

Из всех 59 пациентов не соблюдают гипополидемическую диету 31 (52,5%) человек. При этом среднее значение ИМТ в данной выборке пациентов составляет 26,06 кг/м².

Кроме того, очень важно отметить, что у 22 (37,2%) больных перед развитием инсульта отмечено психоэмоциональное напряжение, 21 (35,5%) пациентов нерегулярно принимали дезагреганты и 19 (32,2%) пациентов нерегулярно использовали антикоагулянты, а 38 (64,5%) человек не принимали статины. У 15 (25,42%) пациентов наблюдали полипрогмазию – постоянный приём более 5 препаратов. У 13 (22%) больных был выявлен сахарный диабет и лишь у 1 (7%) из них достигнута нормализация уровня глюкозы (Рис. 3).



Рисунок 3 - Результаты анкетирования.

Проведенное фармакогенетическое исследование гена ITGB3, кодирующего мембранный гликопротеин на поверхности тромбоцитов, участвующий в процессах агрегации и формирования тромба, показало, что у 12 (36,36%) из 33 пациентов, ранее уже перенесших атеротромботический ишемический инсульт и получавших профилактическую терапию аспирином,

выявлен генотип Т/С (гетерозигота). Этот генотип может сочетаться с неэффективностью применения стандартных дозировок аспирина (как антиагреганта) (Рис.4).

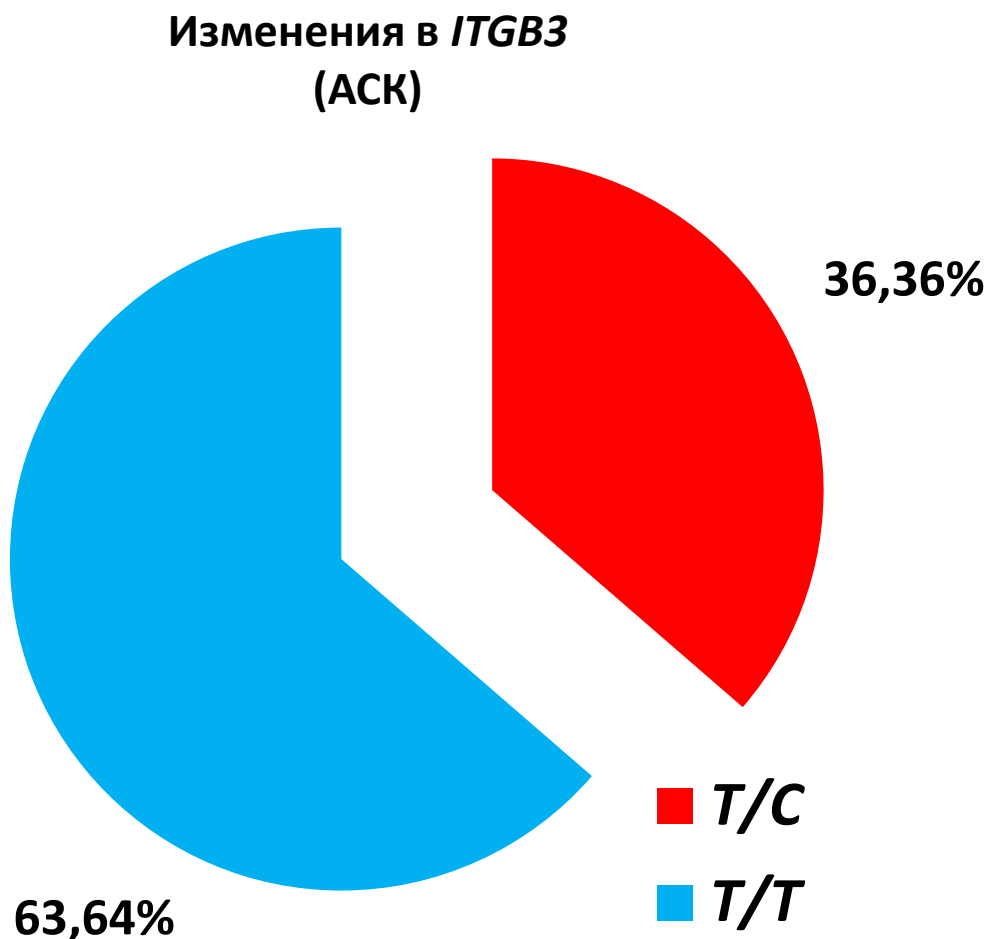


Рисунок 4 - Результаты фармакогенетического анализа гена *ITGB3*.

У 10 (30,30%) из тех же 33 пациентов по результатам фармакогенетического исследования выявлен генотип G/G по гену *CYP2C19*, который определяет резистентность к клопидогрелю (плавиксу).

У 6 (18,18%) пациентов выявлено сочетанное отклонение по двум генам - *ITGB3* и *CYP2C19*. (Рис. 3)

**Изменения в CYP2C19
(Клопидогрел)**

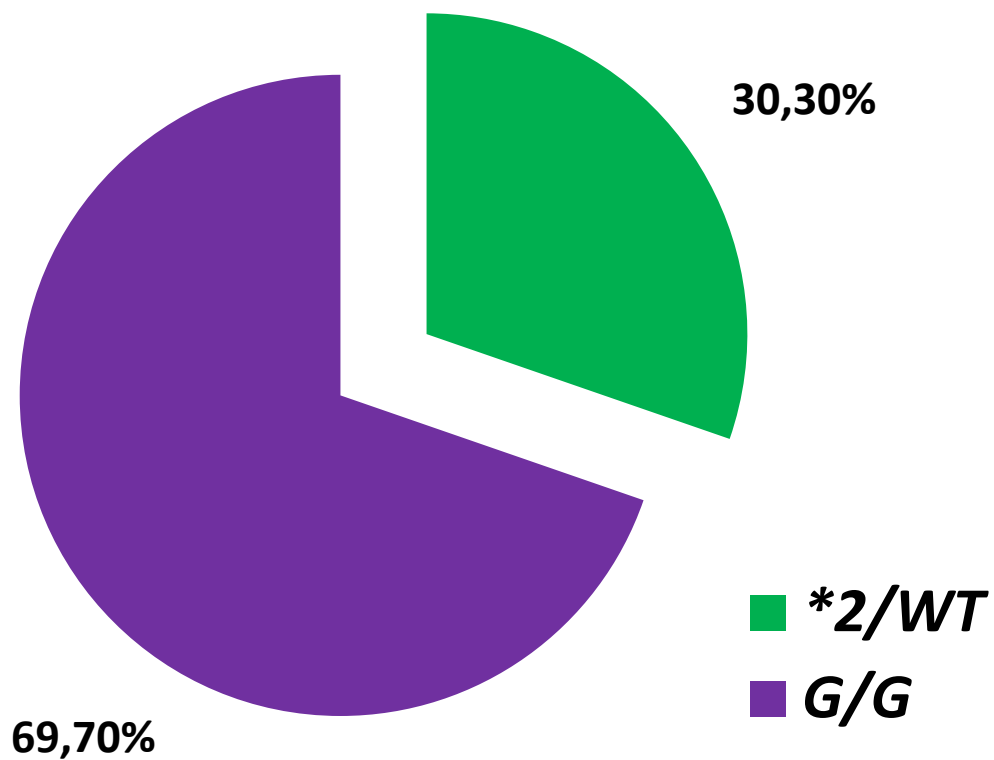


Рисунок 5 - Фармакогенетический анализ гена CYP2C19.

Заключение

Необходимость совершенствования вторичной профилактики инсульта определяется ростом заболеваемости и недостаточной эффективностью мер для предупреждения нарушений мозгового кровообращения. Для совершенствования вторичной профилактики разработан метод анкетирования пациентов перенесших повторный ишемический инсульт.

На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что у 100% пациентов имеется сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы и артериальная гипертензия на протяжении более 5 лет. Приблизительно у 21% пациентов через 1-3 года после ишемического инсульта развиваются сердечно-сосудистые нарушения, заканчивающиеся в некоторых случаях летальным исходом. К категории лиц с неблагоприятным сосудистым прогнозом можно отнести пациентов старше 60 лет, перенесших более 1 ишемического инсульта, имеющих ИБС, ФП и характеризующихся более высоким расчетным риском сердечно-сосудистых нарушений по шкале ESRS.

Использование всех имеющихся эффективных методов позволяет существенно снизить вероятность повторного ИИ даже у пациентов, имеющих очень высокий риск его развития. Комбинированный подход, включающий лекарственные и нелекарственные методы лечения, имеет ведущее значение для профилактики повторного инсульта.

К нелекарственным методам относится модификация образа жизни, однако в исследуемой группе пациентов отмечается низкая приверженность к данным рекомендациям. А именно: 52.5% не соблюдали диету, гиподинамия отмечалась у 48%, средний ИМТ составил 26,06 кг/м².

Для вторичной профилактики инсульта основным препаратом в настоящее время продолжает оставаться ацетилсалициловая кислота. Эффективность данного препарата нельзя недооценивать, но для ряда пациентов перенесших инсульт стандартные дозы ацетилсалициловой

кислоты оказались малоэффективными или неэффективными вообще у 36,4%, в связи с полиморфизмом гена *ITGB3*. Данной группе пациентов можно назначить клопидогрел, но этот препарат так же подходит не всем. В связи с особенностями гена *CYP2C19*, отвечающего за биотрансформацию лекарственных средств, у 30,3% пациентов клопидогрел не переходит из неактивной формы в активную.

Частыми причинами возникновения повторных инсультов, является низкая приверженность пациентов к терапии: 35.5% не регулярно принимали дезагреганты, 32.2% не регулярно принимали антикоагулянты, компенсированный уровень глюкозы был лишь у 7 % пациентов. В связи с чем, нужно проводить санитарно-просветительные работы, для повышения интереса пациентов к терапии и исключения возможных факторов риска.

По литературным данным, одной из причин возникновения повторных ишемических инсультов является неправильная постановка первичного подтипа инсульта и, как следствие, некорректная медикаментозная профилактика повторного ишемического инсульта.

Для раннего выявления неэффективности профилактических мероприятий стоит проводить регулярный медицинский контроль групп пациентов с повышенным риском развития повторного ишемического инсульта и использование современных методов диагностики мерцательной аритмии в виде имплантируемого кардиомонитора и смарт-часов с кардиометрическим датчиком.

Выводы

- 1) Разработан метод анкетирования пациентов перенесших повторный ишемический инсульт. На основании проведённого опроса можно сделать вывод, что у 100% пациентов основным фактором риска развития повторного ишемического инсульта была сопутствующая сердечно-сосудистая патология и артериальная гипертензия на протяжении более 5 лет. На основании проведенного исследования можно также сделать вывод, что основными причинами возникновения повторно ишемического инсульта являются низкий комплаенс пациентов и генетический полиморфизм гена *ITGB3* и гена *CYP2C19*.
- 2) В ходе работы разработан алгоритм дополнительных методов диагностики причин возникновения повторного ишемического инсульта. В этот алгоритм включены такие методы как: холтеровское мониторирование, имплантируемый кардиомонитор, кардиодатчик смарт-часов, фармакогенетический анализ гена *ITGB3* и гена *CYP2C1*.
- 3) По результатам исследования с учётом индивидуальных факторов риска и генетических особенностей каждого пациента был разработан персонализированный алгоритм диагностических и профилактических мероприятий повторного инсульта (Прил.1).

Список литературы

1. Верещагин Н. В., Пирадов М. А., Суслина З. А. Национальный центр инсульта — Терминология, 2012 г., т. 3, № 5, с. 221-225
2. Куташов В.А., Ульянова О.В., Наиболее значимые предикторы кардиоэмболического инсульта, определяющие клиническую картину и исход заболевания // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2016. – №6. – с. 51–55
3. Марцияш А. А., Колмыкова Е. В., Оценка симптомов заболевания и качества жизни пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта в условиях центра медицинской реабилитации // Нервные болезни. 2017. №1. – 1 с.
4. Шандалин В. А., Фонякин А. В., Гераскина Л. А., Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. №2. – 35с
5. Стаховская Л.В., Котова С.В., Инсульт. Руководство для врачей. Издательство МИА, 2014 — 400 с.: ил.
6. Гусев Е.И., Коновалова А.Н., Скворцова В.И., Неврология - Национальное руководство, Гехт. – М.; издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 1040 с.
7. <http://www.karger.com/Article/Pdf/131083>
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Ишемия головного мозга, М.: Медицина, 2001 — 328 с.
9. Верещагин Н. В., Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2003г., Инсульт (приложение) (вып. 9). — С. 8—9.
10. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. Патогенетические механизмы атеротромботического инсульта. // Украинский вестник психоневрологии. – 2007. – №1. – с.25-27.

11. http://1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedry/Kafedra_nevrologii_i_neirohirurgii/Elektivny/6_Ateroskleroz_i_aterotromboticheskiy_insuulyt.pdf
12. Широков Е.А., Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. Русский медицинский журнал. 2013;(10):466–9.
13. Скворцова В.И., Евзельман М.А., Ишемический инсульт. Орел: Медиа Сфера; 2006. – с. 296
14. Babikian V.L, Caplan L.R. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology*. 2000 Feb 22; 54: 797–801
15. Дамулин И. В., Андреев Д. А., Салпагарова З. К. Кардиоэмболический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. №1.
16. Donnan G. A., Norrving B., Bamford J. et al. Subcortical infarction: classification and terminology. *Cerebrovasc. Dis*. 1993; 3: 248—51
17. Домашенко М. А., Дамулина А. И., Лакунарный инфаркт // Российский медицинский журнал. 2013. №3.
18. Максимова М. Ю., Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002
19. Fisher C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965; 15: 774—84.
20. Gautier J. C. Atherosclerotic lesions and mechanisms of cerebral ischaemia. *Eur. Neurol*. 1978; 17 (Suppl. 1): 27—30.
21. Melo T. P. Pure motor stroke: a reappraisal. *Neurology*. 1992; 42: 789—95
22. Warlow C. P., Dennis M. S., *Stroke. A practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 1996: 123—7
23. Mohr J. P. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978; 28: 754—62
24. Sanguineti I. Ataxic hemiparesis syndrome: clinical and CT study of 20 new cases and review of the literature. *Italy J. Neurol. Sci*. 1986; 7: 51—9

25. Fisher C. M. Lacunar infarcts: a review. *Cerebrovasc. Dis.* 1991; 1: 311—20.
26. Мешкова К. С., Гудкова В. В., Стаховская Л. В. Факторы риска и профилактика инсульта // *ЗВ.* 2013. №2. – с.19
27. Парфенов В. А., Факторы риска и вторичная профилактика ишемического инсульта // *Нервные болезни.* 2007. №1
28. Chalmers J. et al. *Clinician's Manual on Blood Pressure & Stroke Prevention.* 2nd ed. L., 2000
29. Recommendation for Stroke management (Update 2003) // *Cerebrovasc. Dis.* 2003. V. 16. – 311.
30. Reynolds K. et al. // *JAMA.* 2003. V. 289. – 579.
31. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др., Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы. Рук-во для врачей.* Под ред. Н.Н. Яхно. Т.1. М.: Медицина, 2005;232–303
32. Шацкая Е. Г., Карпенко М. А., Солнцев В. Н., Длительность артериальной гипертензии и факторы риска инсульта // *АГ.* 2008. №Приложение 1-2
33. Парфенов В. А., Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010. №3
34. Сорокоумов В. А., Савелло А. В., Атеросклероз внутричерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014. №S2
35. Ebrahim S. et al. // *Cerebrovasc. Dis.* 2005. V. 19. Suppl. 2. – 1.
36. Стаховская Л.В., Котов С.В. *Инсульт: Руководство для врачей.* // — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. — 400 с.: ил.
37. Федин А. И., Профилактика инсульта // *Нервные болезни.* 2004. №2
38. Левин О.С., Бриль Е.В. Первичная и вторичная профилактика инсульта // *СТПН.* 2016. №1.

- 39.Кандыба Д.В. Первичная профилактика инсульта // Российский семейный врач. 2012. №4.
- 40.Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации / Всероссийским обществом неврологов , 2015. – 44-46.
- 41.https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_Kardiovascular_prof_2017.pdf
- 42.Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71—86
- 43.European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008;25:457–507
- 44.Шамалов Н. А., Кустова М. А. Криптогенный инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. №S2.
- 45.Дубенко О. Е., Криптогенный инсульт // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2016. №2 (80).
- 46.Passman RS, et al. Stroke, 2017, 48: A78
- 47.Бокерия О.Л., Заварина А.Ю., АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ: ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ, РЕГИСТРАТОРЫ СОБЫТИЙ, НАРУЖНЫЕ И ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОМОНИТОРЫ/ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева/ РАМН, Москва 2009г.
- 48.Фокин Р.В. Рыжих А.Н., ДЛИТЕЛЬНОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЕ ПЕТЛЕВЫМИ РЕГИСТРАТОРАМИ В ДИАГНОСТИКЕ СИНКОПЕ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ АРИТМИЙ\ Интервенционная диагностика в клинической аритмологии / Регистрация биоэлектрической активности сердца/BigBook/ 07.05.2009 – с. 249

49. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-research-study-with-apple-watch-to-help-improve-afib-outcomes-including-stroke-prevention>
50. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4412/presentation/46909>
51. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870318302710>
52. <https://www.apple.com/newsroom/2018/12/ecg-app-and-irregular-heart-rhythm-notification-available-today-on-apple-watch/>
53. Recommendation for Stroke management (Update 2003) // Cerebrovasc. Dis. 2003. V. 16. – 311.
54. Костюченко Г. И., и соавт., Частота формирования «Феномена резистентности» к различным группам дезагрегантов у пациентов с ишемическим инсультом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2013. №2.
55. Грицан Г. В., Ольховский И. А., и соавт., Резистентность к аспирину у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №4.
56. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Довгалецкий П.Я., Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией, Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава, РФК 2007;4:11-14. – с. 5
57. Bhatt D.L, Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Rev 2003; 2:15-28.
58. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961 – 5.
59. Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A. et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. J Am Coll Cardiol 2004; 43:979-84

60. Grottemeyer K.H., Scharafinski H.W., Husstedt I.W. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients // *Thromb Res.* – 1993.-№ 71.- P.397–40
61. Грацианский Н. А., Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения.// *Атеротромбоз.* 2010. №1.
62. Hankey G.L., Eikelboom J. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606—617
63. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a high risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593—1599
64. Gurbel P.A., Blinder X.P., Bonnie L.H., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting. Response variability, drug Resistance and effect of pretreat // *BMJ* 2007. – 5.
65. Muller I., Besta F., Schulz C. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2004; 89: 783—787
66. Angiolillo D.J., Fernández-Ortiz A., Bernardo E. et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004; 25: 1903—1910
67. Ахмедярова Л.Б. Коронарное стентирование у больных ИБС и нарушение чувствительности к антиагрегантным препаратам: принципы диагностики и возможности медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 2011; с.123
68. Yee D., Sun C., Bergeron A. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood* 2005; 106: 8: 2723—2729
69. Sibbing D., Stegherr J., Latz W. Cytochrome P450 2C19 loss-offunction polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30: 916—922.

70. Mega J., Close S.L., Wiviott S.D. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354—362
71. Mega J., Hochholzer W., Frelinger A.L. 3rd et al. Increasing Clopidogrel Based on CYP2C19 Genotype in Patients with Cardiovascular Disease AHA Sci sessions. Nov 16, 2011.
72. Steg Ph.G., James S.K., Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569—2619

Приложение

Приложение 1.



Приложение 2

Опросник пациента причин развития повторного инсульта

ФИО _____ ИБ _____ возраст _____

| Фактор | да | нет |
|--|----|-----|
| Артериальная гипертензия | | |
| Длительность гипертензии | | |
| Привычное значение АД последнее время | | |
| Кризовое течение АГ | | |
| Курение | | |
| Сахарный диабет | | |
| Уровень гликированного гемоглобина (посл.месяц) | | |
| Привычное значение глюкозы крови | | |
| Наличие резких колебаний сахара крови | | |
| Злоупотребление алкоголем | | |
| Нерегулярный прием дезагрегантов | | |
| Какой дезагрегант принимал | | |
| Нерегулярный прием антикоагулянтов | | |
| Какой антикоагулянт принимал | | |
| Малоподвижный образ жизни | | |
| Присутствие психоэмоционального напряжения накануне перед развитием инсульта | | |
| Количество принимаемых препаратов до повт.инсульта | | |
| Прием гормон-заместительной терапии | | |
| Прием пероральных эстроген-содержащих контрацептивов | | |
| Соблюдение гиполипидемической диеты | | |
| Приём статинов | | |

Приложение 3

Опросник врачебный причин повторного ишемического инсульта

| Фактор | | |
|--|--|--|
| Наличие апноэ сна (степень по пульсоксиметрии) | | |
| МНО при поступлении | | |
| <i>MDR</i> | | |
| <i>CYP2C19</i> | | |
| <i>CYP2C9</i> | | |
| <i>CYP3A4</i> | | |
| Гены тромбофилии | | |
| Ген интегрина бета-3 (<i>ITGB3</i>) | | |
| Уровень белка при поступлении | | |
| лейкоциты | | |
| соз | | |
| срб | | |
| вес | | |
| имт | | |
| Сколько времени прошло после пер инс. | | |
| Холестерин | | |
| Болезнь сердца (ФП, ИБС, пороки сердца) | | |
| | | |