

Предсердная кардиомиопатия

у пациентов с криптогенным эмболическим инсультом:
частота встречаемости, инструментальные
особенности диагностики, влияние на прогнозЧазов С.А.¹, Мехряков С.А.², Кулеш А.А.^{1,2}, Сыромятникова Л.И.^{1,2}, Астанин П.А.^{3,4}¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова», Москва¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2;³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 105275, Москва, проспект Буденного, 31

В качестве ведущего потенциального патогенетического механизма криптогенного эмболического инсульта (КЭИ) рассматривается скрытая фибрилляция предсердий (ФП), субстратом которой является предсердная кардиомиопатия (ПКМ). Своевременное выявление ПКМ позволяет интенсифицировать поиск ФП у таких пациентов.

Цель исследования – представить сравнительную характеристику пациентов с КЭИ в аспекте клинико-anamnestических данных, параметров эхокардиографии, МРТ-паттерна очагов инфаркта и исходов заболевания в зависимости от наличия основных маркеров ПКМ.

Материал и методы. Обследованы 103 пациента в острейшем периоде КЭИ с подтвержденным очагом по данным МРТ, которые разделены на две группы в зависимости от наличия (n=17) или отсутствия (n=86) ПКМ. Выполнялось развернутое клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, оценивались отдаленные исходы. Медианный период наблюдения за пациентами составил 32 мес.

Результаты. Частота ПКМ в популяции КЭИ составляла 17%, ее наиболее частыми маркерами выступили увеличение индекса объема левого предсердия и пароксизмы наджелудочковой тахикардии. Пациентов с ПКМ-КЭИ характеризовали более старший возраст и двукратное увеличение представленности ишемической болезни сердца. У пациентов с ПКМ-КЭИ в 9 раз чаще наблюдался симптом «черной артерии» на МРТ по сравнению с пациентами без ПКМ. Прогностическая точность данного клинического паттерна составила 84%, чувствительность – 60%, специфичность – 86%. У пациентов с ПКМ-КЭИ значимо чаще (относительный риск 3,4; 95% доверительный интервал 1,1–9,9; p=0,023) наблюдался комбинированный исход, который включал развитие повторного ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда или смерть.

Заключение. ПКМ, диагностированная на основании комбинации эхокардиографического и электрокардиографического признаков, имеется у 17% пациентов с КЭИ. Пациентов с ПКМ-КЭИ характеризовало преобладание лиц старшего возраста, наличие атеросклероз-ассоциированного заболевания, специфической МРТ-паттерн (симптом «черной артерии»), а также неблагоприятный прогноз в течение 2,5 года наблюдения.

Ключевые слова: криптогенный эмболический инсульт; предсердная кардиомиопатия; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Чазов СА, Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Астанин ПА. Предсердная кардиомиопатия у пациентов с криптогенным эмболическим инсультом: частота встречаемости, инструментальные особенности диагностики, влияние на прогноз. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-40-47

Atrial cardiomyopathy in patients with cryptogenic embolic stroke: incidence, instrumental diagnostic features, impact on prognosisChazov S.A.¹, Mekhryakov S.A.², Kulesh A.A.^{1,2}, Syromyatnikova L.I.^{1,2}, Astanin P.A.^{3,4}¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²City Clinical Hospital Four, Perm; ³N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, KIM St., Perm 614107, Russia; ³1, Ostrovityanova St.,Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁴31, Budennogo Prosp., Moscow 105275, Russia

Latent atrial fibrillation (AF), whose substrate is atrial cardiomyopathy (AC), is considered the main potential pathogenetic mechanism of cryptogenic embolic stroke (CES). Early detection of AC allows to intensify the search for AF in such patients.

Objective: to compare the characteristics of patients with CES in terms of clinical and anamnestic data, echocardiographic parameters, MRI patterns of infarction foci and disease outcomes depending on the presence of the major markers for AC.

Material and methods. We studied 103 patients in the acute phase of CES with a lesion confirmed by MRI data, who were divided into two groups according to the presence (n=17) or absence (n=86) of AC. A comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination was performed and long-term outcomes were assessed. The median follow-up period was 32 months.

Results. The incidence of AC in the CES population was 17%; the most common markers were an increase in left atrial volume index and paroxysms of supraventricular tachycardia. Patients with AC-CES were characterised by older age and a two-fold increase in the prevalence of coronary heart disease. Patients with AC-CES were nine times more likely to have a "black artery" symptom on MRI than patients without AC. The predictive accuracy of this clinical pattern was 84%, the sensitivity was 60% and the specificity was 86%. Patients with AC-CES had a significantly higher risk (odds ratio 3.4; 95% confidence interval 1.1–9.9; $p=0.023$) for a composite outcome that included the development of recurrent ischemic stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction or death.

Conclusion. AC diagnosed by a combination of echocardiographic and electrocardiographic signs is present in 17% of patients with CES. Patients with AC-CES are characterised by elderly age, the presence of atherosclerosis-associated disease, a specific MRI pattern (the "black artery" symptom) and an unfavourable prognosis during the 2.5-year follow-up period.

Keywords: cryptogenic embolic stroke; atrial cardiomyopathy; magnetic resonance imaging

Contact: Alexey Alexandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Chazov SA, Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Astanin PA. Atrial cardiomyopathy in patients with cryptogenic embolic stroke: incidence, instrumental diagnostic features, impact on prognosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(6):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-40-47

Согласно ESUS Global Registry, криптогенный эмболический инсульт (КЭИ) встречается у каждого шестого пациента, прошедшего стандартный диагностический поиск причины ишемического инсульта (ИИ) [1]. На этапе становления концепции КЭИ в качестве его ведущего потенциального патогенетического механизма рассматривалась скрытая фибрилляция предсердий (ФП) [2], однако в последние годы также обсуждается роль аорто-аортальной [3] и парадоксальной эмболии [4]. Скрытая ФП или ее субстрат – «предсердная кардиомиопатия», – несомненно, вносят существенный вклад в развитие КЭИ у пациентов пожилого и старческого возраста [5]. В настоящее время описано более 10 маркеров предсердной кардиомиопатии (ПКМ), которые упрощенно можно разделить на три группы: электрофизиологические (электрокардиографические), структурно-функциональные (эхокардиографические) и биохимические. Установление ПКМ является важнейшим этапом диагностического поиска при КЭИ, так как позволяет аргументированно интенсифицировать мониторинг ФП, а также выполнить расширенную кардиовизуализацию, включая чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца. В рамках настоящей статьи мы задались целью охарактеризовать подгруппу пациентов с КЭИ и ПКМ (ПКМ-КЭИ).

Цель исследования – представить сравнительную характеристику пациентов с КЭИ в аспекте клинко-анамнестических данных, параметров ЭхоКГ, МРТ-паттерна очагов инфаркта и исходов заболевания в зависимости от наличия основных маркеров ПКМ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских данных пациентов с КЭИ, которые поступали в неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» (Пермь) за период с 01.01.2017 по 31.12.2022. Стандартное обследование включало экстренную нейровизуализацию, объем которой определялся исходя из необходимости проведения реперфузионной терапии. Также выполнен спектр исследований, направленных на поиск причины инсульта: электрокардиография (ЭКГ) в динамике, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, дуплексное сканирование брахио-

цефальных артерий, транскраниальная доплерография, КТ- или МР-ангиография и другие диагностические тесты по показаниям.

Определение патогенетического подтипа инсульта проводилось с использованием классификации SSS-TOAST [6]. Пациенты с кардиоэмболическим, атеротромботическим и лакунарным инсультом не включались в настоящее исследование (рис. 1). Пациенты с инсультом неизвестной этиологии оценивались на соответствие критериям КЭИ:

- наличие нелакунарного ишемического очага на КТ или МРТ;
- отсутствие экстра- или интракраниального инсульта-связанного стеноза церебральной артерии (с сужением просвета $\geq 50\%$);
- отсутствие кардиальных источников эмболии высокого риска;
- отсутствие иных причин инсульта (артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, злоупотребление наркотиками и др.).

Из анализа исключены умершие, а также пациенты, не прошедшие полного обследования. Критериями невключения также были отсутствие очага инфаркта головного мозга по данным МРТ и поступление позднее 72 ч от начала симптомов. В итоговую выборку вошли пациенты с МРТ-подтвержденным острым КЭИ, которые далее разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ПКМ.

В ходе исследования проанализированы данные 7369 пациентов с ИИ, среди которых инсульт неизвестной этиологии (I63.9) диагностирован у 2574 больных (34,9%). Из этого количества КЭИ выявлен у 415 пациентов (5,6%). С учетом критериев включения и невключения размер окончательной выборки исследования составил 103 пациента (1,4%; см. рис. 1).

Анализ 12-канальной ЭКГ проводился с помощью программного комплекса ImageJ для обработки изображений (сайт: <https://imagej.nih.gov/ij/>). Показатель конечной части зубца P в отведении V₁ (P-wave terminal force, PTFV₁) рассчитывался как произведение амплитуды (мкВ) и продолжительности (мс) отрицательной составляющей зубца P (только при негативной или двухфазной форме зубца P). PTFV₁ является маркером ПКМ при значении >5000 мкВ × мс [7].

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате GE Vivid S70N. При проведении трансторакальной ЭхоКГ в качестве маркеров ПКМ оценивали диаметр левого предсердия, а также его объем с использованием модифицированного метода Симпсона с последующей индексацией на площадь поверхности тела пациента.

Диагноз ПКМ устанавливали при сочетании одного ЭКГ-критерия [$PTFV_1 > 5000$ мкВ × мс, и/или частая наджелудочковая экстрасистолия (≥ 480 в сутки), и/или пароксизмы наджелудочковой тахикардии ≥ 20 комплексов (длительность < 30 с)] и одного ЭхоКГ-критерия (диаметр левого предсердия > 40 мм и/или индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²).

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 со значением напряженности магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал импульсные последовательности DWI, FLAIR, T2, T1 и SWAN. Анализировались следующие паттерны инфаркта мозга: кортикальный инфаркт, кортикально-субкортикальный инфаркт, глубокий нелакунарный инфаркт, множественные инфаркты в пределах одного бассейна, хронический инфаркт в том же бассейне, множественные инфаркты в разных бассейнах, поражение островка, поражение наружных пограничных зон, поражение внутренних пограничных зон. Также оценивалось наличие геморагической трансформации и симптома «черной артерии» (Susceptibility Vessel Sign, SVS).

Отдаленные исходы заболевания оценивали с помощью телефонного разговора с пациентом или его родственником, а также по данным Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ).

Статистический анализ. Количественные параметры оценивали на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для описания признаков рассчитывались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm \sigma$). При ином распределении для описания количественных признаков рассчитывались медиана и межквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]). Описание качественных признаков осуществлялось путем определения абсолютных и относительных частот (n , %). Оценка различий между количественными признаками осуществлялась с применением критерия Манна–Уитни. Для оценки различий между бинарными признаками использовались критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (в зависимости от значений в ячейках таблиц сопряженности). Диагностическую ценность бинарных признаков оценивали посредством расчета стандартных классификационных метрик: точности, чувствительности и специфичности. Анализ выживаемости производили с построением кривых Каплана–Майера и использованием логистического рангового критерия.

Результаты. Средний возраст пациентов с КЭИ составил $64,7 \pm 6,5$ года, доля лиц женского пола – 44,7% ($n=46$). Среди обследованных пациентов установлена высокая рас-

пространенность факторов риска инсульта в пропорции: артериальная гипертензия (АГ) – 10/10, дислипидемия – 9/10, ожирение, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца (ИБС), курение – 1/4, каротидный атеросклероз и сахарный диабет – 1/5. Более четверти пациентов имели в анамнезе церебральное сосудистое событие (табл. 1).

В 9 из 10 случаев наблюдалось монофазное течение заболевания, у каждого десятого пациента отмечались флюктуации / прогрессирование неврологического дефицита. Среди неврологических синдромов наиболее часто встречался гемипарез; острое головокружение имело место у 15% пациентов. Примечательно, что ни у одного пациента с КЭИ не развился латеральный медулярный синдром. При поступлении у двоих из пяти пациентов выявлен умеренный или тяжелый неврологический дефицит, в остальных случаях наблюдался малый инсульт. Реперфузионную терапию получил каждый пятый пациент. В трех из четырех случаев инфаркт мозга развился вследствие поражения бассейна средней мозговой артерии, у четверти пациентов имел место церебеллярный инсульт. По завершении первого этапа лечения и реабилитации три из четырех пациентов имели хоро-

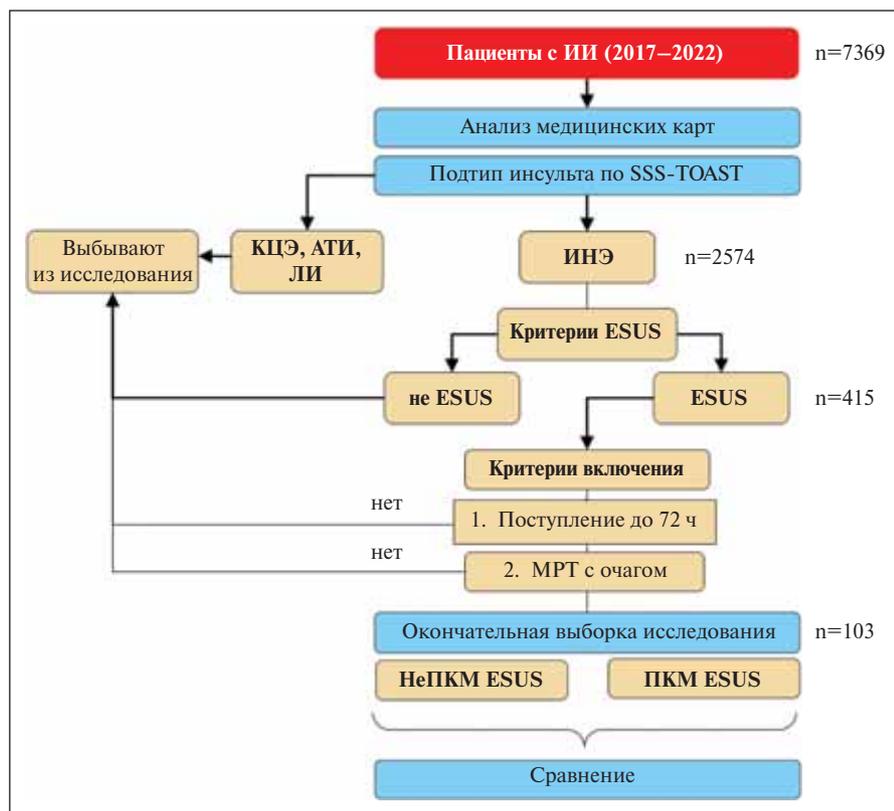


Рис. 1. Дизайн исследования

ИИЭ – инсульт неизвестной этиологии, КЦЭ – кардиоцеребральная эмболия, АТИ – атеротромботический инсульт, ЛИ – лакунарный инсульт

Fig. 1. Study design

Таблица 1. *Общая характеристика групп исследования (n=103)*
 Table 1. *General characteristics of the study groups (n=103)*

Показатель	Общая группа, n (%)	Показатель	Общая группа, n (%)
<i>Сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания</i>		Сенсомоторная афазия	16 (15,5)
Курение в анамнезе	25 (24,3)	Синдром игнорирования (неглект)	10 (9,7)
Липопротеиды низкой плотности >1,8 ммоль/л	95 (92,2)	Гемипарез	8 (7,8)
Индекс массы тела ≥30 кг/м ²	30 (29,1)	Острый вестибулярный синдром	15 (14,6)
АГ	100 (97,1)	Атаксия	17 (16,5)
Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ²)	29 (28,2)	Глазодвигательные нарушения	6 (5,8)
Атеросклероз сонных артерий (стеноз от 30 до 50%)	22 (21,4)	Тяжелая дисфагия	1 (1)
Сахарный диабет 2-го типа	18 (17,5)	Латеральный медуллярный синдром	0
ИБС	32 (31,1)	NIHSS при поступлении >5 баллов	45 (43,7)
ИМ давностью >1 мес в анамнезе	14 (13,6)	Бассейн средней мозговой артерии	76 (73,9)
Инсульт или ТИА в анамнезе	27 (26,2)	Бассейн задней мозговой артерии	10 (9,7)
<i>Характеристика инсульта</i>		Бассейн передней мозговой артерии	4 (3,9)
Время от начала симптомов до поступления, ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 24]	Ствол мозга (помимо перфорантных ветвей базилярной артерии)	11 (10,7)
Монофазное течение с внезапным развитием дефицита	92 (89,3)	Мозжечок	25 (24,3)
Флюктуирующее или ступенчатое течение	11 (10,7)	Несколько бассейнов	20 (19,4)
Гемипарез	64 (62,1)	Реперфузионная терапия	21 (20,4)
Гемигипестезия	38 (36,9)	<i>Исход</i>	
Моторная афазия	15 (14,5)	NIHSS при выписке >5 баллов	15 (14,6)
Сенсорная афазия	1 (1)	Шкала Рэнкин при выписке >2 баллов	27 (26,2)
		Шкала Рэнкин через 90 дней >2 баллов	20 (19,4)

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; NIHSS – Шкала инсульта Национального института здоровья США.

ший функциональный результат, а через 3 мес функционально независимыми были четыре из пяти пациентов.

У всех пациентов проанализированы маркеры ПКМ (табл. 2).

Самым распространенным маркером ПКМ было увеличение индекса объема левого предсердия (два из пяти пациентов); реже наблюдались ЭКГ-маркеры – пароксизмы наджелудочковой тахикардии (один из четырех пациентов), частая наджелудочковая экстрасистолия и PTFV1 >5000 мкВ × мс (один из пяти пациентов). В результате ПКМ-КЭИ установлен у 17 (16,5%), неПКМ-КЭИ – у 86 (83,5%) пациентов. Сравнительная характеристика данных подгрупп представлена в табл. 3.

Пациенты с ПКМ-КЭИ были в среднем на 7 лет старше пациентов без ПКМ и более чем в два раза чаще страдали ИБС. Также данная подгруппа характеризовалась более выраженной гипертрофией левого желудочка, в частности более высоким индексом массы миокарда. По другим параметрам, в том числе величине фракции выброса левого желудочка и наличию зон локального нарушения

сократимости миокарда, статистически значимых различий не выявлено.

Группы пациентов с ПКМ-КЭИ и неПКМ-КЭИ сопоставлены по МРТ-паттерну очага инфаркта. Статистически значимых различий не выявлено, за исключением того, что у пациентов с ПКМ-КЭИ в 9,0 [1,4; 59,0] раза чаще наблюдался симптом «черной артерии» (см. табл. 3). Прогностическая точность данного клинического паттерна составила 84%, чувствительность – 60%, специфичность – 86%. Важно отметить, что значения метрик требуют дополнительного уточнения при увеличении объема группы пациентов с ПКМ-КЭИ.

Медианный период наблюдения за пациентами составил 32 [19; 46] мес. Частоты зарегистрированных сердечно-сосудистых событий представлены в табл. 4.

Повторный ИИ развился у 12 (12%) пациентов. У пациентов с ПКМ-КЭИ статистически значимо чаще (в 3,4 [1,1; 9,9] раза; p=0,023) наблюдался композитный исход 1, который включал развитие повторного ИИ, ТИА, ИМ или смерти, а также композитный исход 2 (в 3,1 [1,1; 8,9] раза;

$p=0,033$), в котором к указанным параметрам добавлялась впервые выявленная ФП.

Установлены статистически значимые различия между выживаемостью двух групп пациентов ($p<0,001$). Детальная динамика выживаемости представлена в виде кривых Каплана–Майера на рис. 2.

Обсуждение. Концепция ПКМ заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие электрической и механической дисфункции предсердий, фиброзирование миокарда, что определяет формирование предсердной эктопической активно-

сти и повышенный риск тромбообразования. Прогрессирование ПКМ с развитием ФП замыкает порочный круг структурно-функционального ремоделирования и повышает риск развития инсульта [8].

В настоящее время четкие критерии ПКМ не определены, а частота ее выявления существенно варьирует от исследования к исследованию, что может быть обусловлено различными подходами к установлению диагноза, а также особенностями отбора пациентов в группу КЭИ. Так, по результатам S. Jalini и соавт. [9] (Канада), ПКМ, в соответствии с критерием « $RTFV_1 >5000$ мкВ × мс или выраженная дилатация левого предсердия», выявлена у 26,6% пациентов с КЭИ. В исследовании A.R. Silva и соавт. [10] (Португалия) ПКМ, диагностированная при наличии *одного из* следующих критериев – выраженное увеличение левого предсердия, $RTFV_1 >5000$ мкВ × мс или повышенная предсердная эктопическая активность, обнаружена у 42,7% пациентов, а в работе G. Ntaios и соавт. [11] (Греция, Швейцария) – у 45% пациентов с КЭИ. Наибольшая распространенность ПКМ при КЭИ (63%) представлена в исследовании S. Yagh и соавт. [12] (США). В данной работе ПКМ устанавливалась при наличии *одного из* следующих критериев – выраженное увеличение левого предсердия, $RTFV_1 >5000$ мкВ × мс или NT-proBNP >250 пг/мл.

Проведенное нами исследование показало, что ПКМ имеет место у 17% пациентов с КЭИ. Сравнительно низкая распространенность ПКМ среди пациентов с КЭИ обусловлена использованием более жестких диагностических критериев в виде *сочетания* ЭКГ- и ЭхоКГ-маркеров. При этом в настоящей работе в качестве ЭхоКГ-критерия оценивался индекс объема левого предсердия, который, по данным V.Y.Q. Tan и соавт. [13], является оптимальным структурным маркером ПКМ. Другими авторами продемонстрировано наличие независимой связи данного параметра с обнаружением ФП после КЭИ [14]. По нашему мнению, ключевая роль ЭхоКГ-критерия в диагностике ПКМ обусловлена тем, что диагноз ПКМ у пациентов с КЭИ подразумевает

решение вопроса не только о более углубленном обследовании, но и о вторичной профилактике – назначении антикоагулянтной терапии. Так, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) NAVIGATE ESUS назначение ривароксабана улучшало прогноз только в подгруппе пациентов с размером левого предсердия >46 мм [15], тогда как наличие ЭКГ-маркеров не имело определяющего значения. Таким образом, можно предположить, что изолированная повышенная аритмогенная активность отражает начальные, в ряде случаев обратимые, функциональные нарушения в рамках феномена ПКМ, в то время как патологическое ремоделирование с увеличением размеров левого предсердия – стойкие изменения, которые ассоциированы с риском тромбообразования. Эта гипотеза соотносится с результатами исследования NOAH-AFNET 6, в котором на-

Таблица 2. *Маркеры ПКМ у пациентов с КЭИ (n=103)*

Table 2. *Markers of atrial cardiomyopathy in patients with CES (n=103)*

Показатель	Общая группа, n (%)
<i>ЭКГ</i>	
$RTFV_1 >5000$ мкВ × мс	19 (18,4)
Наджелудочковая экстрасистолия	15 (14,6)
Далекозашедшая межпредсердная блокада	2 (1,9)
<i>24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ</i>	
Частая наджелудочковая экстрасистолия (≥ 480 в сутки)	20 (19,4)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	27 (26,2)
<i>Трансторакальная ЭхоКГ</i>	
Диаметр левого предсердия >40 мм	28 (27,2)
Индекс объема левого предсердия >34 мл/м ²	45 (43,7)

Таблица 3. *Сравнение пациентов в зависимости от наличия ПКМ-КЭИ по клиническим, эхокардиографическим и нейровизуализационным показателям*

Table 3. *Comparison of patients according to the presence of AC-CES based on clinical, echocardiographic and neuroimaging parameters*

Показатели	Группа			p
	общая (n=103)	неПКМ-КЭИ (n=86)	ПКМ-КЭИ (n=17)	
Возраст, годы	64 [58; 71]	63 [57; 70]	70 [61; 79]	0,046
ИБС, n (%)	32 (31)	22 (26)	10 (59)	0,007
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [13; 15]	0,004
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	12 [11; 12]	12 [11; 12]	12 [12; 13]	0,005
Индекс массы миокарда	117 [97; 132]	113 [96; 128]	127 [118; 141]	0,001
Симптом «черной артерии», n (%)	5 (5)	2 (2)	3 (18)	0,031

Примечание. Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное.

значение эдоксабана при наличии только ЭКГ-критериев ПКМ (предсердные эпизоды высокой частоты) не влияло на частоту ишемических событий, однако увеличивало риск кровотечений [16].

Далее нами проанализирована частота встречаемости отдельных маркеров ПКМ. Увеличение индекса объема левого предсердия >34 мл/м² наблюдалось у 43,7% пациентов с КЭИ. Диаметр левого предсердия >40 мм, который является оптимальным пороговым значением для прогнозирования выявления ФП [17], имел место у 27,2% пациентов. В исследовании S. Yagh и соавт. [12] выраженная дилатация левого предсердия встречалась у 5% пациентов, в работе S. Jalini и соавт. [9] – у 8% пациентов, однако в данных работах применялся более высокий порог дилатации левого предсердия. В исследовании V.Y.Q. Tan и соавт. [13] индекс объема левого предсердия >34 мл/м² наблюдался у 21,1% пациентов с КЭИ, в работе M. Tajmiriahi и соавт. [18] (Иран) данный процент составил 46,9, что соответствует полученным нами данным.

Пароксизмы наджелудочковой тахикардии выявлены у 26,2% пациентов. В исследовании S. Poli и соавт. [19] эпизоды наджелудочковой тахикардии по данным 72-часового мониторинга обнаружены у 36% пациентов и послужили, наравне с увеличением диаметра левого предсердия, предиктором выявления ФП при интракардиальном мониторинге. В исследовании M. Kneihsl и соавт. [20] (Австрия) пароксизмы наджелудочковой тахикардии длительностью более 20 кардиоциклов наблюдались у 2,7% пациентов с криптогенным инсультом; однако в группе, в которой в последующем была выявлена ФП, данный показатель составил 17,6%. На наш взгляд, частота выявления наджелудочковой тахикардии может зависеть от тщательности отбора пациентов в группу КЭИ, что объясняет существенный разброс данных в представленных исследованиях. Наджелудочковая экстрасистолия на рутинной ЭКГ выявлена нами у 14,6% пациентов. В исследовании AF-ESUS показано, что данный феномен наблюдался у 26,5% пациентов с КЭИ, а ее наличие повышало вероятность выявления ФП в 1,8–3,2 раза в зависимости от количества экстрасистол [21].

PTFV₁ >5000 мкВ × мс обнаружен у 18,4% пациентов, что соответствует результатам исследования S. Yagh и соавт. [12] (20% пациентов с КЭИ). PTFV₁ отражает патофизиологические процессы ремоделирования левого предсердия, включающие дилатацию, фиброз, гипертрофию миоцитов и повышенное давление наполнения. Согласно исследованию T.Y.W. Li и соавт. [7], у пациентов с КЭИ повышенное значение PTFV₁ связано с выявлением ФП при помощи петлевого регистратора ЭКГ.

Следующим этапом в нашей работе выполнена характеристика пациентов с КЭИ в зависимости от наличия ПКМ. Пациенты с ПКМ-КЭИ были в среднем на 7 лет старше пациентов без ПКМ и более чем в два раза чаще страдали ИБС. Также данную подгруппу характеризовало

Таблица 4. Последующие сердечно-сосудистые события у пациентов в зависимости от наличия ПКМ-КЭИ, n (%)

Table 4. Subsequent cardiovascular events in patients depending on the presence of AC-CES, n (%)

Событие	Группа		p-value
	ПКМ-КЭИ (n=17)	неПКМ-КЭИ (n=86)	
ИИ	4 (24)	8 (9)	0,109
ТИА	0	2 (2)	1,000
Геморрагический инсульт	0	0	–
ИМ	2 (12)	1 (1)	0,070
ФП	3 (18)	7 (8)	0,363
Композитный исход 1 (ИИ + ТИА + ИМ + смерть)	8 (47)	18 (21)	0,023
Композитный исход 2 (ИИ + ТИА + ИМ + смерть + ФП)	9 (53)	23 (27)	0,033

наличие гипертрофии левого желудочка, в частности более высокий индекс массы миокарда. По другим параметрам, в том числе величине фракции выброса левого желудочка и наличию зон локального нарушения сократимости миокарда, статистически значимых различий не выявлено. Сходные результаты получены в исследовании S. Yaghi и соавт. [12]: пациенты с ПКМ-КЭИ также были старше (в среднем 76 лет против 62 лет), чаще страдали АГ и ИБС. Аналогичные результаты получены A.R. Silva и соавт. [10].

Различий в паттерне инфаркта в зависимости от наличия ПКМ нами не выявлено, что согласуется с данными C. Vollmuth и соавт. [22], в соответствии с которыми МРТ-паттерн при криптогенном инсульте не связан с вероятностью выявления ФП при интракардиальном мониторинге, хотя данный вывод следует считать преждевременным ввиду малого числа пациентов в группе ПКМ-КЭИ. Примечательно, что у пациентов с ПКМ-КЭИ в 9 раз чаще наблюдался симптом «черной артерии» (SVS), который характерен для «красных» тромбоемболов с высоким содержанием эритроцитов [23]. Прогностическая точность данного клиниче-

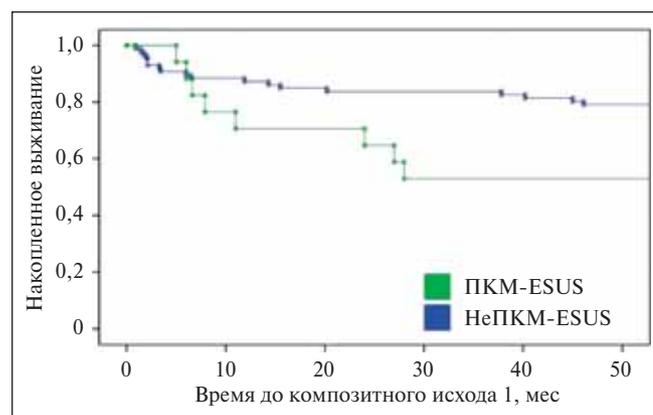


Рис. 2. Кривая выживаемости для композитного исхода 1
Fig. 2. Survival curve for composite outcome 1

ского паттерна составила 84%, чувствительность – 60%, специфичность – 86%. По данным D.W. Kang и соавт. [24], SVS обнаружен у 86% пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта, что существенно чаще, чем при других механизмах. На ассоциацию SVS с кардиоэмболическим подтипом инсульта указывают также результаты исследования THRACE (THRombectomy des Arteres CErebrales) [25]. В исследовании H. Alhazmi и соавт. [26] показано, что пациенты с кардиоэмболическим инсультом и пациенты с КЭИ, имеющие окклюзию крупной артерии, характеризуются сходной длиной SVS. Таким образом, наличие симптома «черной артерии» у части пациентов с ПКМ-КЭИ дополнительно указывает на их возможную принадлежность к группе кардиоэмболического инсульта.

Медианный период наблюдения за пациентами составил 32 (19–46) мес. В течение это времени повторный ИИ развился у 12 (12%) пациентов, ФП выявлена у 10 (10%) пациентов, однако различий в этих показателях в зависимости от наличия ПКМ не обнаружено. Для сравнения, в РКИ RE-SPECT ESUS [27] частота повторного инсульта у пациентов с КЭИ в течение 19 мес наблюдения составила 7,1% (или 4,5% в год), в РКИ NAVIGATE ESUS [15] частота повторного инсульта соответствовала 4,7% в год. В исследовании Y. Nou и соавт. [28] (США) в течение в среднем 3 лет наблюдения повторный инсульт развился у 11,4% пациентов с КЭИ в возрасте 50 лет и старше. Сравнение частоты выявления ФП с другими исследованиями нецелесообразно, так как в нашей работе специальный протокол дополнительно поиска аритмии на амбулаторном этапе не применялся.

Анализ композитных исходов показал, что у пациентов с ПКМ-КЭИ в 3,4 раза чаще наблюдается одно из следующих событий или их сочетание: повторный ИИ, ТИА, ИМ или смерть – 47% против 21%. V. Jagadeesan и соавт. [29] продемонстрировали, что треть пациентов с КЭИ в течение года повторно поступают в стационар. Основными причинами госпитализации являются ИИ или ТИА (30%), ИБС (11%) и заболевание периферических артерий (6%). При этом пациенты с КЭИ и дилатацией левого предсердия характеризуются в 1,5 раза более высоким риском повторного поступления вследствие кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий.

Заключение. Почти у каждого пятого пациента с КЭИ имеет место ПКМ, наиболее частыми маркерами которой выступают увеличение индекса объема левого предсердия в сочетании с пароксизмами наджелудочковой тахикардии. ПКМ-фенотип КЭИ ассоциирован с пожилым возрастом пациентов, наличием ИБС, гипертрофии левого желудочка. У каждого пятого пациента с ПКМ-КЭИ имеется симптом «черной артерии» на МРТ, прогностическая точность которого составляет 84%. Пациенты с ПКМ-КЭИ характеризуются неблагоприятным долгосрочным прогнозом, в течение в среднем 2,5 года наблюдения сердечно-сосудистые события или смерть наблюдаются в каждом втором случае. Таким образом, проведенное исследование указывает на целесообразность выявления ПКМ-фенотипа КЭИ в остром периоде инсульта с целью интенсификации диагностических и профилактических мероприятий в отношении данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):526-33. doi: 10.1177/1747493016641967. Epub 2016 Apr 11.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть I: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Демин ДА, Белопасова АВ и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 [Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 (In Russ.)].
- Демин ДА, Кулеш АА, Янишевский СН и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский Совет*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 [Demin DA, Kulesh AA, Yanishevskiy SN, et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 (In Russ.)].
- Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. Epub 2007 Sep 27.
- Li TYW, Yeo LLL, Ho JSY, et al. Association of Electrocardiographic P-Wave Markers and Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):46-53. doi: 10.1159/000512179. Epub 2020 Dec 11.
- Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015 May;11(3):323-31. doi: 10.2217/fca.15.22
- Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, et al. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):e288-e294. doi: 10.1212/WNL.00000000000006748. Epub 2018 Dec 5.
- Silva AR, Pires C, Meira-Carvalho F, et al. Atrial cardiopathy predicts detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source: real-life data. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2383-6. doi: 10.1007/s10072-021-05692-3. Epub 2021 Oct 27.
- Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, et al. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6;8(15):e012858. doi: 10.1161/JAHA.119.012858. Epub 2019 Jul 31.
- Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, et al. Atrial Cardiopathy and Cryptogenic Stroke: A Cross-sectional Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jan;25(1):110-4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.001. Epub 2015 Oct 21.
- Tan BYQ, Ho JSY, Sia CH, et al. Left Atrial Volume Index Predicts New-Onset Atrial Fibrillation and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(3):285-91. doi: 10.1159/000508211. Epub 2020 Jun 17.

14. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):1997-2001. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025384. Epub 2019 Jun 13.
15. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191-201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16.
16. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. 2023;10.1056/NEJMoa2303062. doi: 10.1056/NEJMoa2303062. Epub 2023 Aug 25.
17. Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med*. 2020 May;75:30-4. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.002. Epub 2020 Jan 15.
18. Tajmirriahi M, Salari P, Saadatnia M. Left atrial function index in embolic stroke of undetermined source: A case-control study. *Neurol Asia*. 2022;27(2):275-9. doi: 10.54029/2022cnz
19. Poli S, Diedler J, Härtig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke – a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):375-81. doi: 10.1111/ene.12843. Epub 2015 Oct 16.
20. Kneihsl M, Bisping E, Scherr D, et al. Predicting atrial fibrillation after cryptogenic stroke via a clinical risk score—a prospective observational study. *Eur J Neurol*. 2022 Jan;29(1):149-57. doi: 10.1111/ene.15102. Epub 2021 Sep 23.
21. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, et al. Supraventricular Extrasystoles on Standard 12-lead Electrocardiogram Predict New Incident Atrial Fibrillation after Embolic Stroke of Undetermined Source: The AF-ESUS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Apr;29(4):104626. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104626. Epub 2020 Jan 15.
22. Vollmuth C, Stoesser S, Neugebauer H, et al. MR-imaging pattern is not a predictor of occult atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):3058-64. doi: 10.1007/s00415-019-09524-5. Epub 2019 Sep 11. Erratum in: *J Neurol*. 2020 Oct;267(10):3117.
23. Di Meglio L, Derraz I, Solonomenjanahary M, et al; compoCLOT Research Investigators group. Two-layered susceptibility vessel sign is associated with biochemically quantified thrombus red blood cell content. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1264-71. doi: 10.1111/ene.14241. Epub 2020 May 3.
24. Kang DW, Jeong HG, Kim DY, et al. Prediction of Stroke Subtype and Recanalization Using Susceptibility Vessel Sign on Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1554-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016217. Epub 2017 Apr 21.
25. Bourcier R, Derraz I, Delasalle B, et al; THRACE investigators. Susceptibility Vessel Sign and Cardioembolic Etiology in the THRACE Trial. *Clin Neuroradiol*. 2019 Dec;29(4):685-92. doi: 10.1007/s00062-018-0699-8. Epub 2018 Jun 12.
26. Alhazmi H, Bani-Sadr A, Bochaton T, et al. Large vessel cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source share a common profile of matrix metalloproteinase-9 level and susceptibility vessel sign length. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):1977-83. doi: 10.1111/ene.14806. Epub 2021 Apr 17.
27. Del Brutto VJ, Diener HC, Easton JD, et al. Predictors of Recurrent Stroke After Embolic Stroke of Undetermined Source in the RE-SPECT ESUS Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jun 7;11(11):e023545. doi: 10.1161/JAHA.121.023545. Epub 2022 Jun 3.
28. Hou Y, Elmashad A, Staff I, et al. Potential Embolic Sources Differ in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source According to Age: A 15-Year Study. *Front Neurol*. 2022 May 17;13:860827. doi: 10.3389/fneur.2022.860827
29. Jagadeesan V, Culver A, Raiker N, et al. Left Atrial Dilatation and Risk of One-Year Readmission after Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104975. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104975. Epub 2020 Jun 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.08.2023/04.11.2023/06.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чазов С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>

Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Астанин П.А. <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>