

На правах рукописи

ШАНДАЛИН ВАДИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
(проспективное когортное исследование)**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2013

**Работа выполнена в Федеральном государственном
бюджетном учреждении «Научный центр неврологии»
Российской академии медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гераскина Людмила Александровна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Фонякин Андрей Викторович

Официальные оппоненты:

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Широков Евгений Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель службы превентивной ангионеврологии многопрофильной клиники «Центр эндохирургии и литотрипсии»

Ведущая организация: Государственное образовательное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «01» октября 2013 года в 12:00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инсульт вследствие высокой распространенности и тяжелых последствий представляет важнейшую медико-социальную проблему. Продолжительность жизни пациента, перенесшего первый инсульт, составляет в среднем 8,8 года, а в случае развития повторного инсульта или инфаркта миокарда (ИМ) этот показатель может уменьшаться до 3,9 лет (Ворлоу Ч.П., 1998; Инсульт, 2009). У пациентов после впервые возникшего инсульта риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) повышен в 9 раз, а риск ИМ, включая внезапную сердечную смерть (ВСС), - в 2-3 раза. К 3-5 годам постинсультного периода лидирующей причиной смертности становится кардиальная патология – ИМ и ВСС (Dhamoon M.S., 2007).

Как в более ранних (Sacco R.L., 1982; Рябова В.С., 1986), так и в современных исследованиях (Hardie K., 2003; Кулеш С.Д. с соавт., 2012), в отдаленные сроки после инсульта сохраняется высокий риск кардио- и цереброваскулярных осложнений. Несмотря на достижения превентивной медицины, в настоящее время прогноз больных после перенесенного инсульта остается хуже ожидаемого, и это требует детального изучения прогностических факторов сердечно-сосудистых осложнений (Pendlebury S.T. et al., 2009).

Пожилой возраст, мужской пол, курение, фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет (СД), выраженность неврологических расстройств являются одними из основных предикторов летального исхода и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленные сроки после инсульта (Ворлоу Ч.П., 1998; Dhamoon M.S., 2007). Наряду с этим, в ряде исследований показана способность антигипертензивных, антитромботических и гиполипидемических средств улучшать прогноз в постинсультном периоде. В настоящее время разработана единая стратегия вторичной профилактики ССО после перенесенного ишемического инсульта (ESO Guidelines, 2008; Furie K.L. et al., 2011). Однако в реальной клинической практике наблюдается недостаточная приверженность к рекомендациям по вторичной профилактике, с чем связывают по-прежнему высокий уровень ССО после ишемического инсульта (Glader E.-L. et al., 2010; Wei J.W. et al., 2010). Другая сторона проблемы – необходимость поиска новых прогностических факторов ССО.

Среди вероятных самостоятельных причин высокой постинсультной летальности рассматривают непосредственное церебральное повреждение, а одним из возможных механизмов его реализации может быть стойкое расстройство вегетативной регуляции деятельности организма и увеличение инцидентности кардиальных аритмий. Изменения вегетативной иннервации могут предшествовать клиническим проявлениям сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и быть наиболее ранними признаками неблагополучия пациента (Рябыкина Г.В., 2001; Nolan J. et al., 1998). Это обусловлено участием вегетативной нервной системы (ВНС) в обеспечении физиологических реакций и ролью различных отделов ВНС в развитии патологических процессов, включая ССЗ. В настоящее время активно изучается состояние вариабельности

сердечного ритма (BCP) как индикатора состояния вегетативной нервной системы у пациентов с кардиальной и церебральной патологией. Установлено, что изменение BCP, а именно снижение показателя SDNN менее 70 мс, ассоциируется с ухудшением прогноза у больных после ИМ с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 35% (Schwartz P.J. et al., 1998; La Rovere M.T. et al., 2001).

В последние годы в ряде исследований выявлена ассоциация снижения показателей BCP с повышением риска инсульта и общей летальности (Binici Z. et al., 2011), а также с ухудшением прогноза в первые 6 месяцев после инсульта (Makikallio A.M. et al., 2004; McLaren A. et al., 2005; Colivicchi F. et al., 2005; Laowattana S. et al., 2006). Однако основной целью указанных работ было оценить самостоятельное влияние поражения конкретных мозговых структур (в частности, островковой доли) на состояние BCP и постинсультный прогноз. Соответственно, данные исследования имели жесткие критерии отбора, например, не включались пациенты пожилого возраста, с кардиальной патологией, повторным инсультом, наличием диффузных церебральных изменений. Подобная выборка пациентов не отражает существующую коморбидность в повседневной клинической практике. Кроме того, возраст, патология сердца, перенесенный инсульт оказывают самостоятельное влияние не только на показатели BCP, но и определяют прогноз после инсульта (Hankey G.J. et al., 2000; Hillen Th. et al., 2000; Kiyohara Y. et al., 2003; Mohan K.M. et al., 2009). Именно поэтому необходимо изучение прогностической значимости изменений BCP у реального пациента, анамнез которого отягощен предшествующими цереброваскулярными, кардиальными, эндокринными заболеваниями, что в конечном итоге позволит оптимизировать вторичную профилактику и улучшить отдаленный постинсультный прогноз.

Это предопределило выполнение работы по оценке значения BCP как предиктора ССО после ишемического инсульта в сопоставлении с другими факторами, определяющими прогноз.

Цель исследования. Установить прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта для оптимизации вторичной профилактики.

Задачи исследования:

1. Осуществить проспективное амбулаторное наблюдение за пациентами, перенесшими ишемический инсульт на фоне синусового ритма, с оценкой кумулятивного риска ССО и сердечно-сосудистой летальности.
2. Проанализировать ССО (ОНМК, острый ИМ, нестабильная стенокардия, острая сердечная недостаточность, смертельные исходы и их причины) после ишемического инсульта в сопоставлении с характеристиками церебрального поражения, кардиальными нарушениями и качеством медикаментозной терапии.
3. Сопоставить частоту и характер ССО после ишемического инсульта с состоянием BCP.

4. С помощью многофакторного регрессионного анализа определить независимые прогностические факторы ССО после ишемического инсульта.

Научная новизна. Впервые осуществлена комплексная оценка различных характеристик церебрального поражения, заболеваний сердечно-сосудистой системы и состояния ВСР во взаимосвязи с риском ССО после ишемического инсульта.

Впервые выявлены такие предикторы ССО после ишемического инсульта, как снижение временных и спектральных характеристик ВСР. Впервые установлены пороговые значения интегративного показателя суммарной вегетативной активности ($SDNN = 71$ мс), ниже которых достоверно увеличивается риск церебральных и кардиальных нарушений.

Определено, что снижение различных составляющих ВСР, по данным спектрального анализа, включая парасимпатическое, симпатическое и гуморальное звено, ассоциируется с неблагоприятным постинсультным прогнозом. Установлены значения спектральных характеристик ВСР – предикторов ССО после ишемического инсульта: высокие частоты - $VЧ < 46$ мс², низкие частоты - $НЧ < 212$ мс² и очень низкие частоты - $ОНЧ < 804$ мс².

Впервые показана самостоятельная роль желудочковых аритмий (ЖА) высоких градаций (частая - более 240 в сутки, парная желудочковая экстрасистолия - ЖЭ, пароксизмы желудочковой тахикардии) в развитии ССО после ишемического инсульта.

Практическая значимость. Проведенное исследование позволило установить новые самостоятельные прогностические факторы ССО после ишемического инсульта и тем самым способствует оптимизации вторичной профилактики.

Риск ССО повышен у пациентов, ранее перенесших ОНМК, а также при наличии множественных ишемических очаговых изменений вещества головного мозга (по данным нейровизуализации).

Продемонстрировано, что кардиальные аритмии и снижение ВСР, зафиксированные по окончании острого периода (21-й день) ишемического инсульта, являются предикторами неблагоприятного отдаленного постинсультного прогноза. Среди кардиальных аритмий не только пароксизмальная ФП, но и ЖА и асимптомные брадиаритмии увеличивают риски ССО после ишемического инсульта.

Показано, что длительная терапия тиазидными/тиазидоподобными диуретиками в составе базисной антигипертензивной терапии снижает риск ССО у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Реализация результатов работы.

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическую работу неврологических и научно-консультативного отделений ФГБУ «НЦН» РАМН. Основные научно-практические положения диссертации используются

в учебном процессе ординаторов, аспирантов, а также при проведении выездных школ и на научно-практических конференциях в регионах Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт на фоне синусового ритма, в отдаленном периоде имеют высокий риск развития ССО, который ассоциируется с возрастом больных, наличием хронических форм ИБС, ЖА и брадиаритмий.
2. Наличие предшествующего инсульта и множественных очаговых церебральных изменений (по данным нейровизуализации) являются ведущими неврологическими признаками, ассоциированными с ССО.
3. Снижение показателя суммарной вегетативной активности (SDNN) является независимым предиктором ССО после ишемического инсульта.
4. Наличие в составе базисной медикаментозной терапии тиазидных или тиазидоподобных диуретиков ассоциируется с достоверным улучшением долгосрочного прогноза.

Протокол диссертационного исследования «Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта (проспективное когортное исследование)» был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол № 2/11 от 09.02.2011 года.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1,2,3,4,5,6 неврологических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лаборатории кардионеврологии, ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии ФГБУ «НЦН» РАМН 24 мая 2013 года.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на V Конгрессе «Сердечная недостаточность» (Москва, 2010), Конференции молодых ученых ФГБУ «НЦН» РАМН (2012), II Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2012), II Международной научно-практической конференции «Сердце и мозг» (Севастополь, 2012), XX и XXI Европейских конференциях по инсульту (Гамбург, 2011; Лиссабон, 2012), X научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 3 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для размещения научных публикаций.

Личный вклад автора. Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов в процессе стационарного лечения, осуществлен

подбор базисной медикаментозной терапии, рекомендованной в последующем для длительного приема, проведено проспективное наблюдение пациентов в виде ежеквартального телефонного интервью пациентов с использованием оригинального вопросника, при необходимости - очные консультации пациентов. Выполнена последующая статистическая и аналитическая обработка, обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, 2 глав, отражающих собственные исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 51 отечественных и 134 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе ФГБУ «НЦН» РАМН с ретроспективной оценкой пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2004-2009 г.г., и последующим их проспективным наблюдением, а также с включением в исследование больных, находившихся на лечении в период с 2010 по 2012 г.г.

Критерии включения: 1) пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, 2) подтвержденный (по данным МРТ/КТ) ишемический инсульт в первые 3 недели от развития симптоматики, 3) синусовый ритм и 4) наличие информированного согласия на участие в исследовании.

В соответствии с поставленными целями критериями исключения явились: 1) постоянная форма ФП, 2) искусственный водитель ритма сердца, 3) негативный ближайший прогноз на дожитие - деменция, тяжелая соматическая патология, онкологические заболевания, 4) невозможность осуществления контакта с пациентом или его родственниками.

Всего в наблюдение было включено 148 пациентов, из них 94 (64%) мужчины и 54 (36%) женщины. Все пациенты находились на лечении во 2 неврологическом отделении ФГБУ «НЦН» РАМН. Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 22 до 83 лет, медиана возраста - 60 (52; 68) лет. Исследование состояло из двух этапов – стационарного и амбулаторного.

На **стационарном этапе** было проведено детальное клинико-инструментальное обследование. Клинический диагноз базировался на данных анамнеза, результатах исследования неврологического, кардиологического и соматического статуса, лабораторных тестов. В процессе стационарного лечения осуществлялся подбор базисной медикаментозной терапии, рекомендованной в последующем для длительного приема.

На **амбулаторном этапе** исследования каждые 3 месяца, используя вопросник для телефонного интервью, осуществляли унифицированный опрос пациентов или их родственников, при этом получали информацию о состоянии больного, степени социальной и профессиональной адаптации, наличии сердечно-сосудистых осложнений, проводимой медикаментозной терапии. При необходимости осуществлялись очные амбулаторные консультации, коррекция терапии.

В качестве **суммарной конечной точки (СКТ)** регистрировали ССО: повторный инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА), ИМ, нестабильную стенокардию, острую сердечную недостаточность (ОСН), включая острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН), потребовавшую госпитализации, все случаи сердечно-сосудистой смерти.

Для сопоставимости полученных результатов в качестве нулевой временной точки проспективного наблюдения принято окончание острого периода ишемического инсульта – 21-22 сутки.

Компьютерная **статистическая обработка полученных результатов** проводилась на основе пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). Для сравнения средних значений непрерывных величин с нормальным распределением использовался t-тест; результаты описывались в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлялись в виде медиан с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения [$Me (25;75\%)$]. Для сравнения между группами по выбранным признакам использован Манн-Уитни U-тест. Относительный риск (ОР) достижения СКТ в зависимости от наличия или отсутствия конкретного признака рассчитывали на основании сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах (однофакторный анализ). Доверительный интервал (95% ДИ) ОР рассчитывали по методу Katz (Реброва О.Ю., 2003). Для определения предикторов неблагоприятного исхода заболевания были построены кривые времени наступления СКТ (по методу Каплана-Мейера), а также использовался регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса. Многофакторному анализу предшествовал однофакторный. В многофакторный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составили $<0,05$, а также признаки, которые могли быть связаны с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся пошаговым методом. Статистически достоверными различия считали при значениях $p < 0,05$.

Клинико-инструментальная неврологическая характеристика больных

Выраженность неврологических расстройств

В соответствии с задачами исследования итоговая оценка неврологических расстройств и функционального статуса на стационарном этапе осуществлялась на 21 сутки ишемического инсульта. В среднем, по группе оценка по Скандинавской шкале составила 57 (53;60) баллов, по модифицированной шкале Рэнкина - 1 (1;2) балл. Таким образом, к концу острого периода инсульта больные в основном (89%) были функционально независимы, либо имели небольшое снижение активности, но сохраняли способность заботиться о себе без посторонней помощи (0-2 балла по шкале Рэнкина).

Определение патогенетического подтипа ишемического инсульта

Проанализировав особенности развития очаговой неврологической симптоматики, сопоставив их с данными инструментальных и лабораторных методов обследования, определяли патогенетический подтип ишемического инсульта. Атеротромботический инсульт был диагностирован у 56 (38%) пациентов, кардиоэмболический – у 38 (26%), лакунарный – у 42 (28%) пациентов. У 5 (3%) больных были выявлены другие уточненные подтипы (гемодинамический и по типу гемореологической микроокклюзии), у 7 (5%) больных причина инсульта не была уточнена (криптогенный инсульт).

Характеристика изменений головного мозга по данным КТ/МРТ

У всех пациентов изучали локализацию и величину актуального инфаркта мозга, другие очаговые и диффузные изменения вещества головного мозга, изменения ликворных пространств с помощью КТ (Tomoscan 7000, Philips, Германия) и/или МРТ (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens, Германия).

При анализе полученных результатов обнаружено, что у 109 (74%) больных актуальный инфаркт мозга локализовался в каротидной системе, из них у 52 (35%) пациентов – в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА) и у 57 (39%) – в бассейне левой СМА, у 39 (26%) – в вертебрально-базиллярной системе.

Обширный инфаркт головного мозга визуализирован только у 1 (0,7%) больного. Немного чаще размер инфаркта мозга соответствовал большому – у 8 (5,3%) пациентов. В большинстве наблюдений ишемический очаг был среднего или малого размера: 65 (44%) и 74 (50%) больных соответственно. У 26 (18%) пациентов в анамнезе имелось указание на ранее перенесенное ОНМК. При нейровизуализации множественные сосудистые очаги были выявлены у 65 (44%), а вовлечение островка в актуальный ишемический очаг имело место у 22 (15%) пациентов.

Расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств различной степени выраженности визуализировано у 73 (49%) пациентов, при этом преобладало расширение ликворных пространств слабой и умеренной степени.

Лейкоареоз был верифицирован у 37 (25%) пациентов. Ограниченный лейкоареоз (локальные изменения в проекции белого вещества вокруг задних или передних рогов боковых желудочков) был выявлен у 20 (14%) пациентов. Умеренные диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества – умеренный лейкоареоз – отмечались у 16 (11%) больных; выраженные диффузные изменения белого вещества семиовальных центров – выраженный лейкоареоз – у 1 (0,7%) больного.

Клинико-инструментальная характеристика состояния сердечно-сосудистой системы

Заболевания сердечно-сосудистой системы

У большинства пациентов (87%) была выявлена АГ 1-3 степени. Атеросклероз диагностировался на основании соответствующих изменений в экстра-/интракраниальных артериях методом дуплексного сканирования или в аорте методами рентгенографии или эхокардиографии (ЭХО-КГ), либо при наличии клинических проявлений ИБС. В целом, признаки атеросклероза были выявлены у 84% пациентов. СД имели 32 (22%) больных. Табакокурение отмечено у 58 (39%) пациентов.

Кардиальные нарушения выявлены у большинства больных (табл. 1). ИБС диагностирована у 49 (33%) пациентов, из них у 27 (18%) больных имелся постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), у 22 (15%) пациентов – стенокардия напряжения II-III ФК.

Таблица 1. Заболевания сердечно-сосудистой системы

Заболевание сердечно-сосудистой системы	Число больных (%)
Артериальная гипертония	129 (87%)
Атеросклероз	124 (84%)
Ишемическая болезнь сердца, в т.ч. постинфарктный кардиосклероз	49 (33%) 27 (18%)
Хроническая сердечная недостаточность	87 (59%)
Пароксизмальная форма ФП	34 (23%)
Пороки сердца (ревматические, дегенеративные)	20 (14%)
Пролапс митрального клапана, открытое овальное окно	18 (12%)
Инфекционный эндокардит	4 (3%)
Протезированные клапаны сердца:	3 (2%)
митральный	2
аортальный	1

ХСН (преимущественно I-II стадии) верифицирована у 87 (59%) пациентов. Помимо этого, у 34 (23%) больных была выявлена пароксизмальная форма ФП, у 20 (14%) - приобретенные пороки сердца дегенеративного или ревматического генеза: у 11 (7,2%) пациентов – аортального клапана, у 4 (2,7%) - митрального, еще у 4 (2,7%) - трикуспидального, у 2 (1,4%) –

комбинированный митрально-аортальный порок. Инфекционный эндокардит диагностирован у 4 (2,7%) пациентов, у 3 (2%) пациентов ранее были установлены механические протезы клапанов сердца: у 2 – митрального, у 1 – аортального. У 18 (12%) выявлены малые аномалии сердца: у 14 (9,3%) - пролапс митрального клапана 1-й степени, у 4 (2,7%) - открытое овальное окно (табл.1).

Оценка состояния брахиоцефальных артерий

Состояние экстракраниальных артерий у пациентов исследовалось методом дуплексного сканирования с помощью ультразвукового сканера «Logiq 9» (“GE Medical System”, США). По стандартному протоколу (Никитин Ю.М., Труханов А.И., 1998) оценивали характер и выраженность структурных изменений артерий: утолщение комплекса «интима-медиа» (КИМ), атеросклеротические изменения, деформации, патологическая извитость. Гемодинамически значимыми считали стенозы более 70% (табл. 2).

Таблица 2. Состояние брахиоцефальных артерий

Характер изменений МАГ	Число больных (%)
Норма, гемодинамически незначимые деформации	23 (16%)
Утолщение КИМ, гемодинамически незначимый атеросклеротический стеноз	90 (61%)
Гемодинамически значимый атеросклеротический стеноз	35 (23%)

Характеристика кардиологических методов исследования

Исследование состояния сердечно-сосудистой системы включало проведение всем пациентам трансторакальной ЭХО-КГ (Dornier A1 4800, США; Vivid 3, “GE Medical System”, США) по стандартному протоколу с оценкой состояния камер и клапанов сердца, систолической и диастолической функции ЛЖ (Шиллер Н., Осипов М.А., 2005). Трансэзофагеальная ЭХО-КГ была выполнена 32 пациентам по стандартному протоколу при помощи омнипланового 8 МГц ультразвукового датчика (Vivid 3, “GE Medical System”, США). Оценивали наличие дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тромбов в полостях сердца и клапанных изменений.

Холтеровское мониторирование (ХМ) осуществлялось с помощью портативных мониторов «Кардиотехника 4000» и «Кардиотехника-04-3Р» (ИНКАРТ, С-Петербург) с непрерывной регистрацией ЭКГ в течение 24 часов. Для исключения острых цереброгенных влияний на ВСР в нашем исследовании ХМ выполнялось на 21-22-е сутки от момента развития инсульта. Прицельно выявляли нарушения, ассоциированные с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений: пароксизмальную форму ФП, наджелудочковую (НЖЭ) и желудочковую экстрасистолию, пароксизмы над- и желудочковой тахикардии, брадиаритмии (синоатриальная блокада II степени, атриовентрикулярная блокада II степени, синусовые паузы), эпизоды

безболевого ишемии миокарда (БИМ). Определялась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) за весь период наблюдения. Циркадный индекс вычислялся автоматически как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС.

С помощью временного и спектрального анализа ВСР в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (Heart rate variability, 1996) на основании 24-часовой записи ЭКГ в настоящей работе изучались следующие статистические временные показатели:

1. SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов (мс), которое представляет суммарный эффект вегетативной регуляции сердечного ритма;
2. SDNN_i – средняя пятиминутных стандартных отклонений кардиоинтервалов, вычисленных за 24 часа (мс), отражающая вариабельность с цикличностью менее 5 минут;
3. рNN50 – число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, выраженное в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве. Данный показатель характеризует высокочастотные колебания в структуре ВСР, а именно степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим.

Проводился анализ спектральных характеристик ВСР, таких как мощность (мс²) в диапазоне высокочастотных колебаний (ВЧ, 0,15-0,4 Гц, средний уровень активности парасимпатического звена регуляции), низкочастотных колебаний (НЧ, 0,04-0,15 Гц, средний уровень активности симпатического звена или суммарное влияние парасимпатического и симпатического звеньев) и очень низкочастотных колебаний (ОНЧ, 0,003-0,04 Гц, средний уровень активности гуморального (гипоталамус) звена регуляции).

Таким образом, на момент окончания стационарного этапа пациенты в основном были функционально независимы, либо у них имелось небольшое снижение функциональной активности, но сохранялась способность заботиться о себе без посторонней помощи (0-2 балла по шкале Рэнкина). У всех больных был достигнут целевой уровень артериального давления, нормализованы показатели липидного и углеводного обмена, оптимизированы параметры сердечной деятельности с учетом аритмий, ИБС и ХСН.

При выписке из стационара пациентам даны рекомендации по модификации образа жизни (прекращение курения, оптимизация физической нагрузки, нормализация массы тела), а также персонифицированные рекомендации по антитромботической (АТТ), антигипертензивной (АГТ), гиполипидемической, антиангинальной и антиаритмической терапии с учетом имеющейся коморбидности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проспективного наблюдения

Длительность проспективного наблюдения варьировала от 9 месяцев (сердечно-сосудистая смерть у 1 больного) до 10 лет, в среднем составила 35 (28; 40) месяцев.

55 (37%) человек вернулись к прежней работе или к нормальной бытовой и социальной активности. Остальные пациенты в основном были независимы в бытовом отношении. До поступления в стационар курили 58 (39%) пациентов, При выписке всем рекомендовался отказ от курения, однако полностью прекратили курить всего 14 (24%) больных (рис. 1).

На протяжении всего периода наблюдения проводилась оценка базисной медикаментозной терапии. Антитромботические препараты постоянно принимали 129 (87%) пациентов, из них тромбоцитарные антиагреганты – 99 (67%) и антагонисты витамина К (варфарин, синкумар) – 30 (20%) пациентов.

При выписке из стационара прием пероральных антикоагулянтов был рекомендован 43 (29%) пациентам, однако 13 (30%) из них в ходе наблюдения прекратили их прием в связи с развитием кровотечений, либо невозможностью ежемесячного контроля МНО, и в дальнейшем принимали только антиагреганты.

Прием антиагрегантных препаратов (АСК, клопидогрел) при выписке был рекомендован 105 (71%) пациентам, однако из них только 99 (94%) следовали данному указанию.

Базисную АГТ рекомендовали 129 (87%) пациентам, но регулярно получали лечение 119 (92%) из этого числа больных.

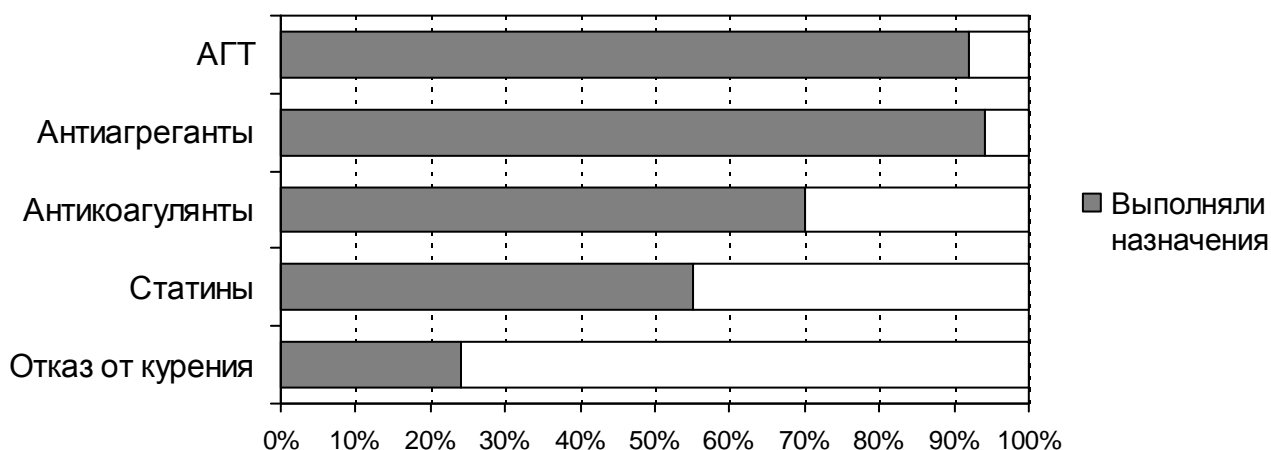


Рис. 1. Приверженность пациентов к выполнению рекомендаций.

Статины были рекомендованы 130 (87%) пациентам. В течение всего периода наблюдения постоянно принимали препараты данной группы только 72 (55%) пациента. 10 (8%) пациентов принимали статины непостоянно (с перерывами), но в течение времени наблюдения чаще их принимали, чем не

принимали. 48 (37%) пациентов их не принимали или принимали непродолжительно после выписки, либо короткими курсами после повторных рекомендаций.

Антиаритмическая терапия, в том числе комбинированная, была назначена 59 (40%) пациентам с пароксизмальной формой ФП, частой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией. Бета-адреноблокаторы принимали 46 (31%) пациентов, антиаритмические препараты I и III класса – 18 (16%) пациентов.

В целом, респонденты характеризовались хорошей приверженностью к выполнению рекомендаций. Так, 68 (46%) пациентов постоянно принимали базисную медикаментозную терапию, включавшую антитромботические, антигипертензивные и гиполипидемической (статины) препараты. Еще 27% больных находились на АТТ и АГТ, другие 6% пациентов - на АТТ и статинах. Только антигипертензивные средства принимали 4% пациентов, а только АТТ – 10% больных. Из числа лиц с низкой приверженностью большая часть пациентов прекращала прием препарата по рекомендации врача поликлиники или самостоятельно, несмотря на отсутствие противопоказаний к приему или побочных действий. Таким образом, несмотря на довольно высокую приверженность к приему основных классов препаратов, медикаментозная профилактика осуществлялась не в полном объеме.

За время проспективного наблюдения у 9 (6%) пациентов осуществлено оперативное вмешательство на брахиоцефальных артериях: у 4 больных выполнена каротидная эндартерэктомия, у 4 – баллонная ангиопластика со стентированием, у 1 – краниоцеребральное микрошунтирование. Все оперативные вмешательства были плановые и проведены без осложнений. У 1 пациента в остром периоде ИМ была осуществлена коронарная ангиопластика со стентированием.

Сердечно-сосудистые осложнения в период проспективного наблюдения

За время наблюдения у 37 (25%) пациентов зарегистрировано 50 ССО, учитываемых в рамках СКТ, в том числе у 15 (10%) больных наступила смерть вследствие сердечно-сосудистых причин (табл. 3).

У 26 (18%) пациентов зафиксировано 31 церебральное осложнение: 24 повторных ишемических инсульта, 6 – ТИА, 1 – внутримозговое кровоизлияние. При этом у 4 пациентов произошло 2 повторных ишемических инсульта, у 2 пациентов – 2 повторные ТИА. У 7 больных повторный инсульт явился причиной летального исхода.

У 17 (11%) пациентов зарегистрировано 19 кардиальных осложнений: 7 острых коронарных нарушений, расцененных в дальнейшем как нестабильная стенокардия, 4 ИМ, 5 случаев ОСН (сердечная астма, отек легких) и 3 случая ВСС. При этом у 1 пациента последовательно были зарегистрированы 2 события - нестабильная стенокардия и ИМ, еще у 1 больного – 2 повторных ИМ. Кардиальные осложнения явились причиной летального исхода у 8 больных: по причине ИМ - у 2 пациентов, ВСС – у 3-х и ОСН – еще в 3 случаях.

Таблица 3. Характеристика ССО, перенесенных в период наблюдения.

Все ССО	Число случаев ($\Sigma = 50$)
Повторный ишемический инсульт в том числе с фатальным исходом	24 7
Внутричерепное кровоизлияние	1
ТИА	6
ИМ фатальный в том числе с фатальным исходом	4 2
Нестабильная стенокардия	7
ОСН в том числе с фатальным исходом	5 3
ВСС	3
Всего умерло (число больных, %)	15 (10%)

Следует уточнить, что у 6 (16%) из 37 пациентов последовательно развивались церебральные и кардиальные нарушения. Из них у 5 пациентов кардиальные осложнения (фатальный ИМ и ВСС) завершились летальным исходом, у 1 пациента имел место фатальный ишемический инсульт. В среднем по группе первое церебральное событие наступало через 20 (9;33) месяцев, первое кардиальное – через 21 (15; 44) месяцев. Значимого различия во времени наступления первого церебрального или кардиального осложнения не было.

При анализе кривой дожития (по методу Каплана-Мейера) без сердечно-сосудистых осложнений установлено, что кумулятивный риск СКТ в среднем через 3 года (35,6 мес.) составил 19,3% (рис. 2а), а кумулятивная доля больных с летальным исходом составила 9,0% (рис. 2б).

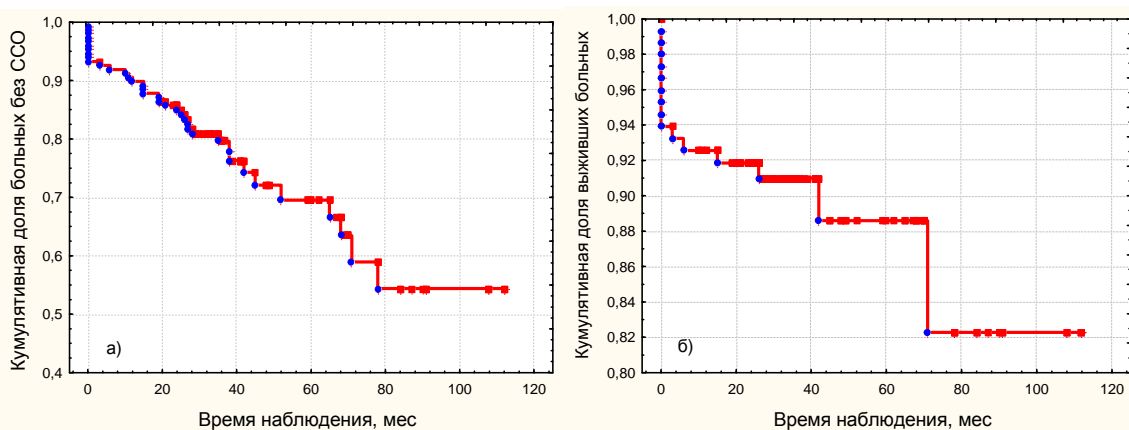


Рис. 2. Кумулятивная доля больных без ССО (а) и кумулятивная доля выживших больных (б).

Таким образом, за время проспективного наблюдения за когортой пациентов, перенесших ишемический инсульт, показатели летальности и сердечно-сосудистых осложнений были существенно ниже по сравнению с

данными других исследований (Харакоз О.А. и соавт., 2000; Кулеш С.Д. и соавт., 2012; Hankey G.J. et al., 2000; Hardie K. et al., 2003; Dhamoon M.S. et al., 2007). Это обусловлено, по-видимому, особенностями выборки больных (не включались пациенты с постоянной ФП, с деменцией, декомпенсированной соматической патологией), а также довольно высокой приверженностью к лечению, чему способствовал тщательный мониторинг состояния больных в течение обсервационного периода.

Пациенты, у которых в процессе проспективного наблюдения была зарегистрирована СКТ, были объединены в 1 группу (n=37), остальные - без ССО - составили 2 группу (n=111). Группы не различались по длительности проспективного наблюдения (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительная клиническая характеристика больных 2 групп.

Показатель	1 группа (n=37)	2 группа (n=111)
Среднее время наблюдения (мес.)	41 (28;63)	34 (28; 47)
Возраст (годы)	67 (58;72)	58 (47;66) *
Пол (м/ж)	26/11	68/43
Курение, n (%)	15 (40%)	43 (39%)
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	11 (30%)	15 (14%) **
АГ, n (%)	31 (84%)	98 (88%)
Гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий, n (%)	9 (24%)	25 (23%)
ИБС, n (%)	20 (54%)	29 (26%) *
ХСН, n (%)	24 (65%)	63 (57%)
Пароксизмальная ФП, n (%)	12 (32%)	22 (20%)
Ревматический порок сердца, n (%)	3 (8%)	3 (3%)
Дегенеративный порок сердца, n (%)	1 (3%)	13 (11%)
Протезированные клапаны, n (%)	2 (6%)	1 (0,9%)
Инфекционный эндокардит, n (%)	-	4 (4%)
Сахарный диабет, n (%)	10 (27%)	22 (20%)
Оценка по шкале Рэнкина, балл	1 (1;1)	1 (1;2)
Оценка по Скандинавской шкале, балл	60 (56;60)	57 (53;60)
Подтип инсульта, n (%):		
атеротромботический	13 (35%)	43 (39%)
кардиоэмболический	11 (30%)	27 (24%)
лакунарный	8 (22%)	34 (30%)
прочие уточненные	3 (8%)	4 (4%)
неуточненные	2 (5%)	3 (3%)
Локализация инфаркта, n (%):		
каротидная система	24 (65%)	80 (72%)
вертебрально-базилярная система	13 (35%)	31 (28%)

*p<0,01, **p=0,03 – при сравнении с показателями 1-ой группы.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, функциональному статусу, оцененному с помощью шкалы Рэнкина, выраженности неврологических расстройств (Скандинавская шкала), ведущему патогенетическому подтипу инсульта, локализации и величине ишемического очага, частоте вовлечения в зону ишемии островка (как правого, так и левого), выраженности лейкоареоза и расширения ликворных пространств. В то же время в 1-й группе чаще [23 (62%) против 42 (38%), $p=0,01$] визуализировались множественные очаговые церебральные изменения, обусловленные как ранее перенесенными ОНМК, так и асимптомными малыми глубинными (лакунарными) инфарктами.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по приверженности к курению, наличию артериальной гипертензии, гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий (см. табл. 4). ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, пароксизмальная форма ФП, СД, ревматические и дегенеративные пороки сердца, механические протезы клапаны также с сопоставимой частотой встречались у больных обеих групп. Однако пациенты 1 группы были старше ($p<0,01$), в анамнезе у них чаще имелось указание на ранее перенесенный ишемический инсульт ($p=0,03$). Кроме того, в 1 группе чаще диагностировалась ИБС, в основном за счет наличия стенокардии ($p<0,01$), хотя ПИКС также несколько чаще ($p>0,05$) регистрировался в 1 группе: 9 (24%) против 15 (14%). По основным эхокардиографическим характеристикам пациенты обеих групп не различались.

При анализе результатов ХМ (табл. 5) было показано, что у пациентов 1 группы чаще встречалась над- и желудочковая экстрасистолия (НЖЭ, ЖЭ), ЖА высоких градаций (частая, парная ЖЭ, пароксизмы желудочковой тахикардии), брадиаритмии (атриовентрикулярная блокада II степени с паузами от 1,86 до 2,47 сек., синоатриальная блокада II степени, эпизоды остановки синусового узла длительностью до 2,86 сек).

Таблица 5. Результаты холтеровского мониторирования.

Показатель [Me (25%; 75%)]	1 группа (n=37)	2 группа (n=111)
ЧСС среднесуточное	70 (65;76)	69 (62;75)
Циркадный индекс ЧСС	1,15 (1,09; 1,23)	1,17 (1,09; 1,21)
Количество одиночных НЖЭ	40 (15; 90)	14 (6;47) *
Количество одиночных ЖЭ	21 (2; 202)	2 (1;15) **
Парные, групповые ЖЭ, n (%)	11 (30%)	8 (7%) ***
ЖА высоких градаций, n (%)	14 (38%)	13 (12%) ***
Брадиаритмии, n (%)	5 (14%)	2 (2%) **
БИМ, n (%)	1 (3%)	1 (1%)
SDNN, мс	108 (89; 144)	117 (101; 141)
SDNNi, мс	35 (27; 51)	45 (35; 55) *
pNN50, %	2 (0; 7)	2 (0; 9)
ВЧ, мс ²	45 (25; 153)	96 (46; 194) *
НЧ, мс ²	196 (79; 466)	415 (212; 721) *
ОНЧ, мс ²	921 (510; 1606)	1222 (804; 1902) *

* $p<0,02$, ** $p\leq 0,01$, *** $p<0,001$ - при сравнении с показателями 1-й группы.

Показатель суммарной вегетативной активности SDNN был несколько ниже у пациентов 1 группы ($p > 0,05$). При этом по данным спектрального анализа показатели, характеризующие состояние парасимпатической (SDNNi, ВЧ), симпатической нервной системы (НЧ) и гуморальные влияния на ВСР (ОНЧ) были достоверно ниже у пациентов 1 группы.

При оценке характера медикаментозной терапии установлено, что 1 и 2 группы были сопоставимы по степени приверженности пациентов к приему антигипертензивных и антитромботических средств, статинов, антиаритмических и сахароснижающих препаратов. Однако пациенты 1 группы достоверно реже ($p = 0,01$) получали терапию тиазидными или тиазидоподобными диуретиками: 10 (27%) против 56 (50%).

Таким образом, при сопоставительном анализе был получен ряд качественных различий между пациентами 1-ой (с СКТ) и 2-ой (без СКТ) групп. Для уточнения прогностического значения выявленных признаков было выполнено определение количественных параметров найденных различий и рассчитан ОР достижения СКТ в зависимости от наличия конкретного фактора (рис. 3).

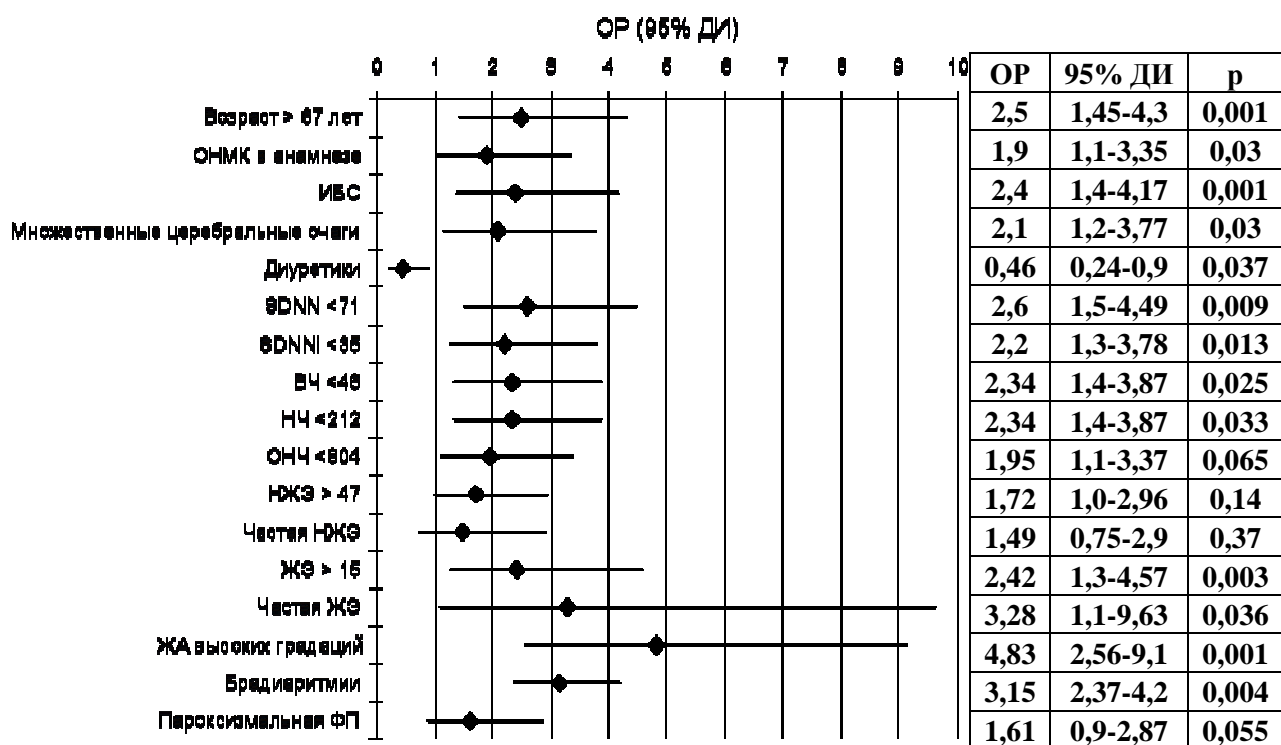


Рис. 3. Относительный риск ССО [ОР (95% ДИ)] в зависимости от наличия прогностических факторов.

Выявлена статистически значимая ассоциация с развитием ССО ряда клинических факторов (возраст старше 67 лет, ОНМК в анамнезе, ИБС, наличие множественных очаговых церебральных изменений), кардиальных аритмий (одиночные ЖЭ более 15 в сутки, ЖА высоких градаций, брадикардии) и снижение ряда показателей ВСР (SDNN, SDNNi, ВЧ, НЧ). Напротив, наличие в составе базисной медикаментозной терапии тиазидных

или тиазидоподобных диуретиков было сопряжено с достоверным улучшением отдаленного прогноза (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,24 до 0,89; $p=0,04$). Благоприятный эффект лечения диуретиками, предположительно, связывают с увеличением секреции ангиотензина II (АТ II) и дополнительной стимуляцией АТ II-рецепторов 2-го типа, что оказывает множественное позитивное влияние на сосудистую стенку, в том числе и церебральных артерий (Fornier A. et al., 2004).

Влияние перечисленных факторов на время наступления СКТ было оценено с помощью построения кривых дожития без ССО (по методу Каплана-Мейера). Статистически достоверными различия считали при значениях $p < 0,05$ (Log-rank test). Статистически значимые различия во влиянии на постинсультный прогноз были установлены при наличии следующих признаков (рис. 4 а, б, в, г):

- возраст старше 67 лет (log-rank, $p=0,00028$),
- ИБС (log-rank, $p=0,003$),
- ОНМК в анамнезе (log-rank, $p=0,02$),
- множественные церебральные очаговые изменения (log-rank, $p=0,003$),

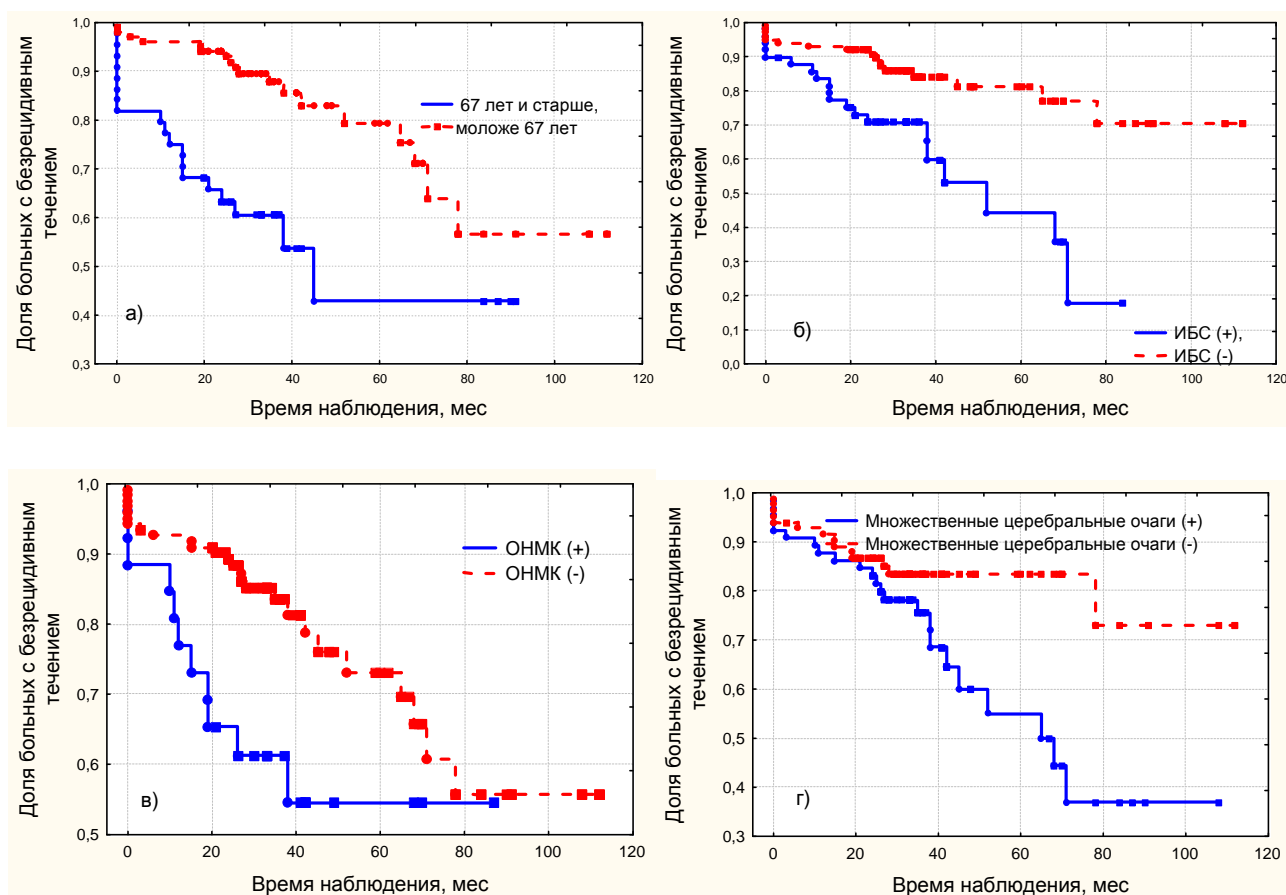


Рис. 4. Выживаемость без ССО в зависимости от возраста (а), от наличия ИБС (б), ОНМК в анамнезе (в) и множественных церебральных очагов (г).

Выживаемость без достижения ССО была ниже (log-rank, $p=0,04$) у пациентов, не получавших тиазидные или тиазидоподобные диуретики в постинсультном периоде (рис. 5).

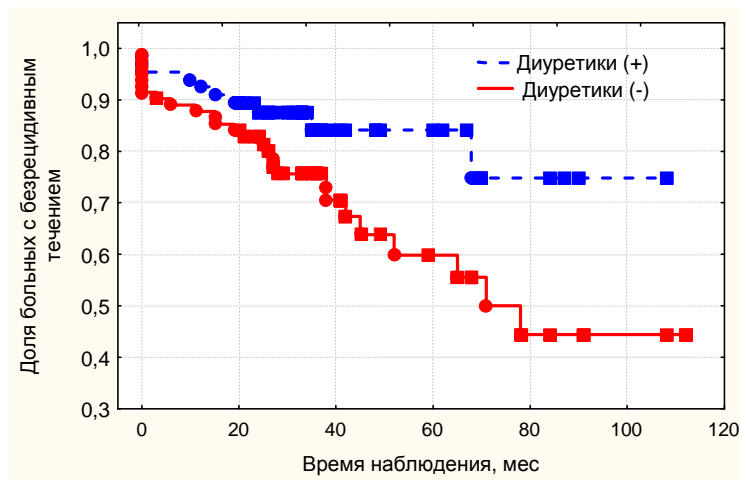


Рис. 5. Выживаемость без ССО в зависимости от наличия в составе базисной медикаментозной терапии тиазидных или тиазидоподобных диуретиков.

Среди кардиальных аритмий статистически значимое влияние на время наступления СКТ оказывало наличие ЖА: одиночной ЖЭ более 15/сут (log-rank, $p=0,0015$) и в целом ЖА высоких градаций (log-rank, $p=0,0005$ по сравнению с отсутствием ЖА и $p=0,0009$ по сравнению с ЖА низких градаций) (рис. 6а). Наличие брадиаритмий также ухудшало прогноз безрецидивного дожития (log-rank, $p=0,002$) (рис. 6б).

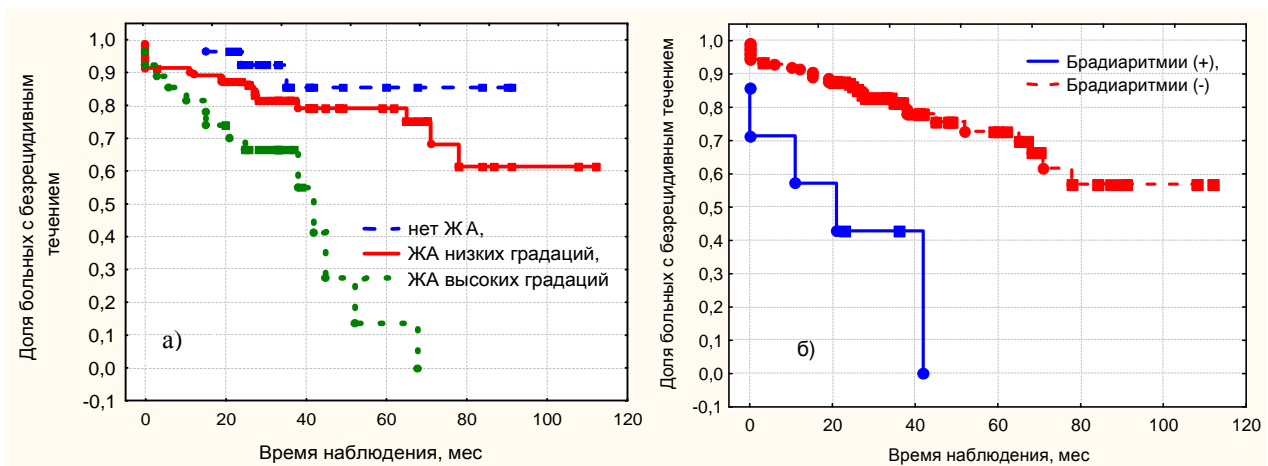


Рис. 6. Выживаемость без ССО в зависимости от наличия и градации ЖА (а), брадиаритмий (б).

Учитывая значимое влияние ФП на прогноз постинсультного дожития (по данным литературы), мы оценили риск ССО в зависимости от наличия

пароксизмальной ФП. Установлено, что безрецидивная выживаемость была хуже при наличии пароксизмов ФП (log-rank, $p=0,051$). Вместе с тем существенное влияние на наступление СКТ у больных с ФП оказывает приверженность к антикоагулянтной терапии, которая в нашем исследовании была достаточно высокой (антикоагулянты принимали 70% больных).

При анализе влияния временных и спектральных показателей ВСР на время наступления СКТ было показано, что с повышенным риском ССО ассоциируются показатели $SDNN < 71$ (log-rank, $p=0,0038$), $SDNNi < 35$ (log-rank, $p=0,0091$), $ВЧ < 46$ (log-rank, $p=0,02$), $НЧ < 212$ (log-rank, $p=0,027$) (рис. 7: а, б, в, г). Влияние на время наступления СКТ показателя $ОНЧ < 804$ было несколько менее значимым (log-rank, $p=0,054$).

Очевидно, что влияние прогностических факторов может быть в ряде случаев сочетанным и перекрываться при одновременном наличии у больного. Поэтому был выполнен многофакторный анализ с помощью моделей пропорционального риска Кокса для определения независимых предикторов ССО после ишемического инсульта. Среди клинических и нейровизуализационных характеристик независимый эффект оказывало наличие ИБС ($p=0,0042$) и возраст старше 67 лет ($p=0,005$), включение в схему лечения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков ($p=0,007$).

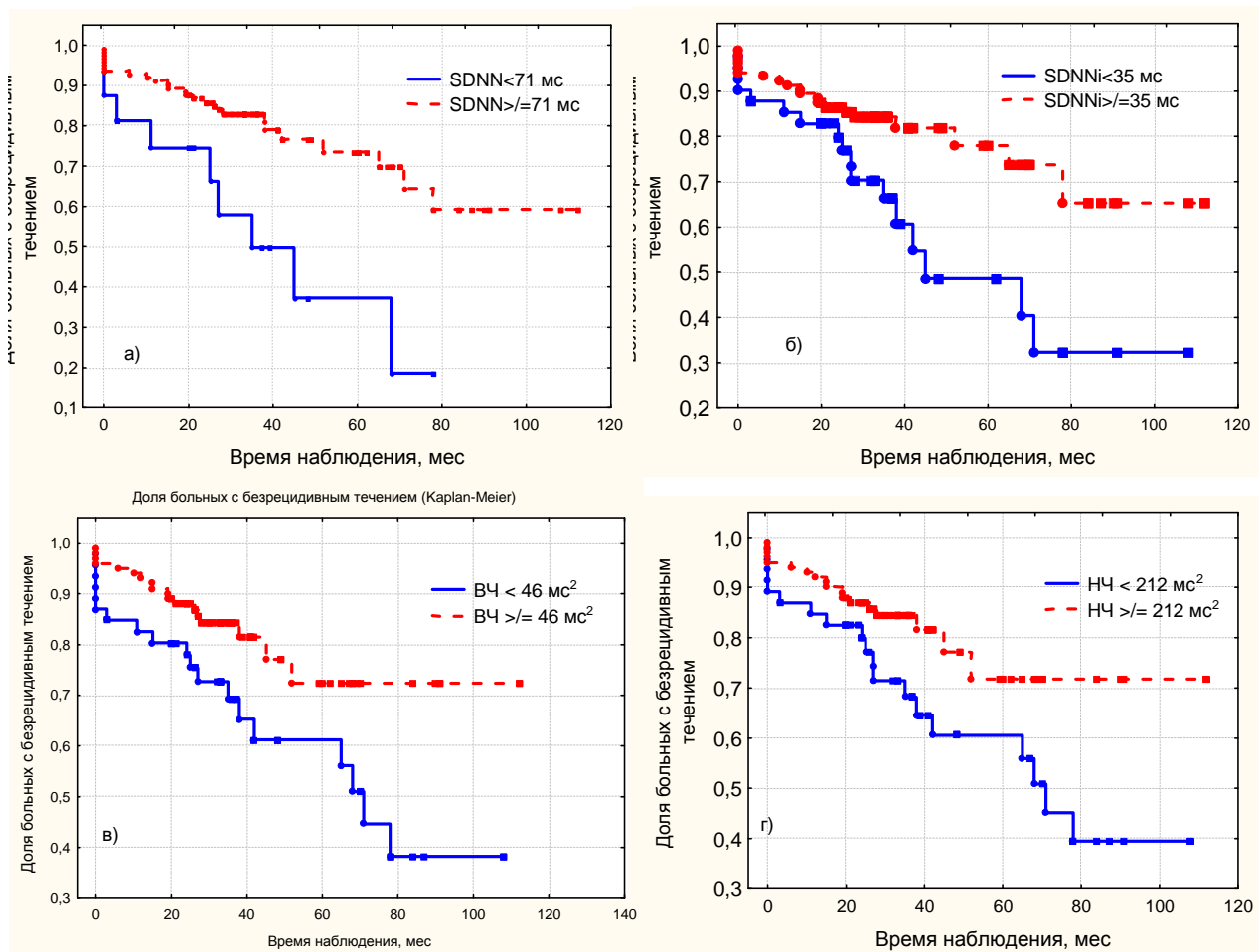


Рис. 7 (а, б, в, г). Влияние на выживаемость без ССО показателей ВСР.

Среди кардиальных аритмий независимое влияние на развитие ССО оказывали частая одиночная ЖЭ ($p=0,036$), ЖА высоких градаций ($p=0,0007$) и брадиаритмии ($p=0,002$). Влияние пароксизмальной ФП на выживаемость наблюдаемых пациентов было менее значимым ($p=0,052$), что, по-видимому, обусловлено особенностями данного исследования (отбор пациентов, высокая приверженность к лечению, включая антикоагулянты, тщательный мониторинг).

При оценке влияния ВСР на постинсультный прогноз в многофакторной модели ($SDNN < 71$, $SDNNi < 34$, $ВЧ < 46$, $НЧ < 212$) выявлен суммарный достаточно значимый эффект (Chi-Square: 9,358766 $df= 4$ $p= ,05275$), при этом наиболее существенным было воздействие показателя, характеризующего совокупную вегетативную активность ($SDNN$).

Известно, что на показатели ВСР значимое влияние оказывают различные факторы - возраст пациентов, заболевания сердца, перенесенный инсульт, наличие множественных и больших церебральных очагов, и с этой точки зрения ВСР рассматривается как интегральный признак, отражающий изменения всех перечисленных характеристик. Поэтому следующим этапом исследования был поиск независимых прогностически неблагоприятных факторов среди ранее выявленных клинических, аритмических и характеристик вегетативной регуляции.

Таблица 6. Многофакторный регрессионный анализ независимых факторов риска ССО (Chi-Square: 44,38757 $df= 8$ $p= ,000001$)

	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
Возраст > 67 лет	1,0203	0,3987	2,5588	2,7739	6,5475	0,011
ИБС	0,9103	0,3786	2,4047	2,4851	5,7825	0,016
Пароксизмальная ФП	0,2083	0,4174	0,4991	1,2317	0,2491	0,618
Частая одиночная ЖЭ > 240/сут	-0,8544	0,4075	-2,09683	0,4256	4,3967	0,036
ЖА высоких градаций	1,1409	0,3789	3,0118	3,1296	9,0706	0,0026
Брадиаритмии	0,9339	0,5562	1,6792	2,5445	2,8198	0,093
$SDNN < 71$ мс	-0,8914	0,4516	-1,9740	0,4101	3,8967	0,048
Диуретики	-0,8987	0,3865	-2,3253	0,4071	5,4068	0,02

По данным многофакторного регрессионного анализа (Табл. 6) наиболее значимыми независимыми предикторами ССО после ишемического инсульта, в том числе фатальных, являются:

- Возраст > 67 лет
- Наличие хронической ИБС
- Наличие частой одиночной ЖЭ (> 240/сут)
- Наличие ЖА высоких градаций (частые одиночные, парные, групповые ЖЭ, пароксизмы желудочковой тахикардии)
- Показатель $SDNN < 71$ мс.

Напротив, включение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков в базисную АГТ пациентов, перенесших ишемический инсульт, независимо ассоциируется с достоверным улучшением долгосрочного прогноза.

Результаты проспективного исследования позволили установить новые прогностические факторы ССО после ишемического инсульта, а именно, наличие ЖА высоких градаций (частая одиночная, парная ЖЭ, пароксизмы желудочковой тахикардии) и снижение SDNN до 70 мс и менее. SDNN - показатель, характеризующий суммарную вегетативную активность, т.е. возможности адаптации в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды организма. Уменьшение этого показателя соответствует снижению резерва адаптации, причем это касается всех составляющих – как симпатического (НЧ), так и парасимпатического (ВЧ, SDNNi) звена регуляции, а также вагосимпатического баланса. Снижение BCP является следствием совокупных изменений не только со стороны сердца, но и головного мозга, в частности, множественных ишемических церебральных очагов, что согласуется с данными литературы. Прогностическое значение SDNN сохраняется после введения поправки на возраст больных и не зависит от наличия кардиальных аритмий, т.е. является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений после инсульта.

ВЫВОДЫ

1. У 25% пациентов в среднем через 3 года после перенесенного на фоне синусового ритма ишемического инсульта зарегистрированы различные сердечно-сосудистые осложнения. Кумулятивный риск ССО через 35,6 месяца составил 19,3%, кумулятивная летальность - 9%. ОНМК, включая ТИА, повторный ишемический инсульт и геморрагический инсульт, развивались чаще кардиальных осложнений (ИМ, ОСН, ВСС). Время до развития первого кардиального и церебрального нарушения не различалось; летальность в равной степени была обусловлена церебральными и кардиальными причинами.
2. Клиническими прогностическими факторами ССО по данным однофакторного анализа явились: возраст старше 67 лет, ишемический инсульт в анамнезе, наличие множественных церебральных очагов, хроническая ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия) и отсутствие тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в составе базисной антигипертензивной терапии.
3. Среди кардиальных аритмий по данным однофакторного анализа статистически значимо ассоциировалось с повышением риска ССО наличие: одиночных ЖЭ > 15/сут, ЖА высоких градаций (частые, парные ЖЭ, групповые ЖЭ, пароксизмы желудочковой тахикардии), брадиаритмий. Установлено, что повышение относительного риска ССО сопряжено со снижением значений SDNN менее 71 мс, SDNNi менее 35 мс, ВЧ менее 46 мс², НЧ менее 212 мс².

4. По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном постинсультном периоде являются:
 - Возраст > 67 лет
 - Хроническая ИБС
 - Желудочковые аритмии высоких градаций
 - Снижение SDNN < 71 мс.
5. Суммарный показатель вегетативной регуляции сердечного ритма (SDNN) служит независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений в постинсультном периоде. Уменьшение SDNN до 70 мс и ниже по окончании острого периода инсульта повышает отдаленный риск развития ССО в 2,6 раза и сохраняет свою предсказательную роль после введения поправок на другие факторы риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ишемическим инсультом необходимо проведение детального клинического и инструментального кардиологического обследования, включающего ХМ для выявления ЖА высокой градации и снижения показателей ВСР, наличие которых сопряжено с высоким риском развития ССО в отдаленном постинсультном периоде.
2. Пациенты со сниженными показателями ВСР, а также лица старше 67 лет, с повторным инсультом, множественными церебральными очаговыми изменениями, с ИБС, ЖА высоких градаций должны рассматриваться как группа очень высокого риска развития отдаленных ССО, что необходимо учитывать при разработке программ долгосрочного ведения больных с целью снижения сердечно-сосудистого риска.
3. Больным, перенесшим ишемический инсульт, в состав базисной антигипертензивной терапии необходимо включать тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фонякин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Сердечно-сосудистые осложнения в постинсультном периоде и вариабельность сердечного ритма / В.А. Шандалин, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина// Креативная кардиология – 2011 – 1. – С. 91-101.**
2. **Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Кардиальные осложнения в отдаленном постинсультном периоде и вариабельность сердечного ритма/ В.А. Шандалин, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина// Клиническая медицина – 2012. – 6. – С. 35-38.**
3. **Шандалин В.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций к реальной клинической**

практике/ В.А. Шандалин, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина// Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика – 2012. – 2. - С. 35-41.

4. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ишемического инсульта: стандарты, действительность и перспективы/ А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика – 2010. – 1. – С. 24-29.
5. Фоякин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Факторы риска кардиальных осложнений в отдаленном периоде ишемического инсульта/ А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы всероссийской конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ» - Москва 2-3 июня 2010. - С.19.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Прогностические факторы церебральных осложнений в отдаленном периоде ишемического инсульта / А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» - Пятигорск – 20-21 мая 2010. – С. 73-74.
7. Фоякин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт пожилого возраста: состояние сердечно-сосудистой системы и течение отдаленного постинсультного периода. Актуальные вопросы геронтомецины/ А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн – 2010. - С. 86-90.
8. Фоякин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Хроническая сердечная недостаточность и сердечно - сосудистые осложнения в отдаленные сроки после инсульта/ А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы V Конгресса «Сердечная недостаточность 2010». - С. 66-67.
9. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Подходы к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки ишемического инсульта/ А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика – 2010. – 4. – С. 5-11.
10. Fonyakin A.V., Shandalin V.A., Geraskina L.A. Prognostic factors of the recurrence cerebral events after ischemic stroke: a prospective study/ A.V. FONYAKIN, V.A. SHANDALIN, L.A. GERASKINA// 20 European Stroke Conference. – Cerebrovasc Dis. – 2011. - 31 (suppl 2). – P. 284.
11. Фоякин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Вариабельность сердечного ритма и прогноз кардиальных осложнений после ишемического инсульта: проспективное исследование/ А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2011. – 4 (Приложение 1). – С. 45.
12. Шандалин В.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Прогнозирование кардиальных осложнений после ишемического инсульта: проспективное исследование/ В.А. Шандалин, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина// Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова 2011. – С. 151.
13. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоякина/ Кардионеврология// Справочное руководство с обзором клинических исследований. – М.: ИМА – Пресс 2011 – 264 с.
14. Шандалин В.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Вариабельность сердечного ритма и кардиальные нарушения в постинсультном периоде (проспективное

- наблюдение)/ В.А. Шандалин, А.В. Фonyaкин, Л.А. Гераскина// Материалы X Всероссийского съезда неврологов – 2012. – С. 185.
15. Shandalin V.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. HRV imbalance indicates increased cardiac complications risk in post-stroke long-term/ V.A. Shandalin, L.A. Geraskina, A.V. Fonyakin // The international conference on Heart and Brain – 2012. – P. 150.
 16. Shandalin V.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V., Lobova N.M. Heart rate variability and cardiovascular events in post-stroke patients/ V.A. Shandalin, L.A. Geraskina, A.V. Fonyakin, N.M. Lobova // 21 European Stroke Conference. Cerebrovasc Dis. – 2012. 33 (suppl 2). – P. 763-764.
 17. Фonyaкин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде ишемического инсульта. Проспективное наблюдение/ А.В. Фonyaкин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы II Международной научно-практической конференции «Сердце и мозг». – Севастополь. – 2012. – С. 68-74.
 18. Фonyaкин А.В., Шандалин В.А., Гераскина Л.А. Вариабельность ритма сердца и сердечно-сосудистые нарушения после инсульта. Проспективное наблюдение/ А.В. Фonyaкин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». Под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фonyaкина. – М.: - МАИ-ПРИНТ. - 2012. – С. 288-294.
 19. Шандалин В.А., Фonyaкин А.В., Гераскина Л.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде ишемического инсульта: проспективное наблюдение/ А.В. Фonyaкин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы X Российской научной конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Cardio Соматика. – 2013. Приложение №1. – С. 108-109.
 20. Шандалин В.А., Гераскина Л.А., Фonyaкин А.В Прогностические факторы кардиальных осложнений в отдаленном периоде ишемического инсульта: проспективное наблюдение/ А.В. Фonyaкин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин// Материалы 1-го образовательного форума «Российские дни сердца». – Российский кардиологический журнал. – 2013. – 2 (приложение 2). – С. 131.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ	артериальная гипертония
АГТ	антигипертензивная терапия
АТ II	ангиотензин II
АТТ	антитромботическая терапия
БИМ	безболевая ишемия миокарда
ВНС	вегетативная нервная система
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ВСС	внезапная сердечная смерть
ВЧ	мощность высокочастотных колебаний
ДИ	доверительный интервал
ЖА	желудочковая аритмия
ЖЭ	желудочковая экстрасистолия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
КИМ	комплекс «интима-медиа»
КТ	компьютерная томография
ЛЖ	левый желудочек
МАГ	магистральные артерии головы
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЖЭ	наджелудочковая экстрасистолия
НЧ	мощность низкочастотных колебаний
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНЧ	мощность очень низкочастотных колебаний
ОР	относительный риск
ОСН	острая сердечная недостаточность
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
СД	сахарный диабет
СКТ	суммарная конечная точка
СМА	средняя мозговая артерия
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ФП	фибрилляция предсердий
ХМ	холтеровское мониторирование
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхокардиография
pNN50	количество (%) пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс
SDNN	стандартное отклонение кардиоинтервалов
SDNNi	средняя 5-минутных стандартных отклонений кардиоинтервалов