

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ. НАРКОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.1

*Л. М. Тибекина, М. С. Дорофеева, Ю. А. Щербук***КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ (ОБЗОР)**

Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

В статье дан обзор по этиологии, патогенезу кардиоэмболического инсульта (КЭИ) и факторам риска геморрагической трансформации ишемического инсульта (ГТИИ). Описаны основные заболевания сердца с «эмболической активностью», осложняющиеся КЭИ. Обращено внимание на разнообразие спектра кардиальной патологии, ассоциированной с риском церебральной и системной эмболии как по нозологической принадлежности, так и по месту формирования, а также по составу эмбологенного субстрата. Даны три основных типа кардиоэмболических источников: патология камер сердца, патология клапанов сердца и парадоксальная кардиоэмболия. Уделено особое внимание разным видам мерцательной аритмии, факторам, способствующим тромбообразованию и эмболии в сосуды головного мозга. Описаны патогенез ишемических нарушений в мозговой ткани, сосудистые церебральные реакции, клеточный метаболизм, отек мозга. Из факторов, имеющих значение в развитии ГТИИ, указаны повышенное АД, фактор фрагментации и продвижения эмбола в дистальные отделы сосудистого русла, высокое внутрисосудистое давление и нарастающий уровень кровотока, а также быстрая реканализация затромбированного сосуда или его ветвей. Библиогр. 40 назв.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, заболевания сердца, кардиоэмболический инсульт, патогенез инсульта, геморрагическая трансформация инсульта.

CARDIOEMBOLIC STROKE: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, RISK FACTORS FOR HEMORRHAGIC TRANSFORMATION*L. M. Tibekina, M. S. Dorofeeva, Yu. A. Scherbuk*

St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Etiology, pathogenesis of cardioembolic stroke (CS) and risk factors of the ischemic stroke hemorrhagic transformation are reviewed in the article. Main heart diseases with embolic activity complicated with CS are described. A range of the cardiac pathology associated with risk of cerebral and system embolism concerning its nosology, formation place and structure of an embologenic substratum is revised. Three main types of cardioembolic sources are evaluated: camera pathology, valve pathology and paradoxical cardioembolism. Different types of atrial fibrillation and factors promoting thrombosis and embolism in the brain vessels are thoroughly described. Pathogenesis of ischemic alterations in the brain tissue, cerebral vascular reaction, cellular metabolism, brain edema are reviewed. High blood pressure, fragmentation and movement of embolus factor in distal departments of the vascular course, high intravascular pressure and ascending level of the blood flow and also a fast recanalization of a thrombosed vessel or its branches are explained as main factors of the ischemic stroke hemorrhagic transformation. Refs 40.

Keywords: stroke, heart disease, cardioembolic stroke, stroke pathogenesis, haemorrhagic transformation of stroke.

Согласно данным эпидемиологических исследований, частота ишемических инсультов составляет 70–85%, кровоизлияний в мозг — 20–25%, субарахноидальных кровоизлияний — 3–5% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Успешное развитие высокоинформативных технологий и внедрение их в практику заложило основу для появления принципиально новых концепций этиологии и патогенеза церебральных ишемических нарушений. В последнее время показано, что церебральный инфаркт может развиваться даже при быстром регрессе клинических симптомов (менее 24 ч). Поэтому о церебральном инсульте можно говорить при наличии симптоматики длительностью более 24 ч или острого повреждения вещества мозга по данным методов нейровизуализации у пациентов с продолжительностью симптоматики менее 24 ч [1]. Учет данного фактора может изменить соотношение количества стойких и преходящих нарушений мозгового кровообращения, а также геморрагических и ишемических инсультов.

В настоящее время с учетом этиологических и патогенетических факторов, что очень важно в определении выбора методов вторичной профилактики, выделяют подтипы ишемического инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический, лакунарный, гемореологический. Одним из наиболее тяжелых, требующих динамического наблюдения и совместного лечения с кардиологами, является кардиоэмболический подтип ишемического инсульта (ИИ).

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) встречается в 22–39% случаев всех ИИ [3]. Характеризуется чаще внезапным развитием, иногда с кратковременной утратой сознания у человека в бодрствующем состоянии. Неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания. Как правило, развивается в результате проникновения в артериальную систему мозга эмболов из полостей сердца у больных с сердечной патологией. У этих пациентов отсутствует грубое атеросклеротическое поражение сосуда проксимальнее места закупорки интракраниальной артерии. В анамнезе может быть информация о тромбоэмболии других органов.

По данным Научного центра неврологии РАМН (2005 г.), основными причинами кардиоэмболического инсульта являются: неревматическая пароксизмальная мерцательная аритмия — 22%; постинфарктный кардиосклероз — 16%; ревматические пороки сердца — 15%; неревматическая постоянная мерцательная аритмия — 10%; пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок — 8%; протезированные клапаны сердца — 7%; инфекционный эндокардит — 6%; аневризма межпредсердной перегородки — 5%; кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит — 3%; кальцифицирующий аортальный стеноз, миксома левого предсердия, дилатационная кардиомиопатия и открытое овальное окно — 7%; острый инфаркт миокарда — 1%. Описано более 20 заболеваний сердца с «эмболической активностью». Спектр кардиальной патологии, ассоциированной с риском церебральной и системной эмболией, разнообразен как по нозологической принадлежности, так и по месту формирования, а также по составу эмбологенного субстрата. В соответствии с классификацией, основанной на топической гетерогенности эмбологенеза, выделяют три основных типа кардиоэмболических источников: патология камер сердца, патология клапанов сердца и парадоксальная кардиоэмболия [4].

К патологии камер сердца относят постоянную и пароксизмальную формы мерцательной аритмии с фибрилляцией предсердий (ФП), острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатии, миокардиты, аневризму меж-

предсердной перегородки, опухоли сердца, аневризму синусов Вальсальвы, нитеобразные волокна митрального клапана. Эмбологенный субстрат формируется на участках эндотелиального повреждения, в области циркуляторного стаза, вызванного акинезией или дискинезией стенки сердца. Формирующиеся тромбы, как правило, включают в себя большое количество склеенных или гемолизированных эритроцитов и небольшое количество тромбоцитов, расположенных среди фибрина. При опухолях сердца формирующиеся эмболы могут быть как фрагментами опухоли, так и тромбоцитарными агрегатами.

Среди причин кардиогенной эмболии ведущее место занимает неревматическая пароксизмальная фибрилляция предсердий, которая зарегистрирована как изолированное кардиальное нарушение у 22,1% больных КЭИ, тогда как постоянная форма в качестве единственной причины инсульта выявляется лишь у 9,6% пациентов [5]. При пароксизмальной мерцательной аритмии условия, предрасполагающие к эмболическому событию, создаются, как правило, после восстановления синусового ритма. В этих условиях возобновившееся сокращение ушка левого предсердия (УЛП) вызывает отрыв находящегося в нем тромботического материала и его поступление в кровоток. При постоянной форме мерцательной аритмии, характеризующейся постоянной акинезией УЛП, отсутствует механическое воздействие на тромб, поэтому риск эмболических осложнений может быть значительно меньше [6].

Одним из ключевых факторов, инициирующих развитие тромбоза УЛП у больных с ФП, является гиперкоагуляция. Шкалы стратификации риска развития ИИ у больных с ФП, имеющиеся на данный момент, не учитывают гемостазиологические показатели ввиду недостаточной чувствительности и специфичности общепринятых лабораторных тестов. В последнее время активно изучается новый тест, являющийся связующим звеном между гемостазом и фибринолизом — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ) [7]. Данный фермент активируется с помощью тромбина и отщепляет С-концевые остатки лизина от фибрина, что приводит к замедлению лизиса сгустка. Изучена роль АТИФ в развитии ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, лакунарного инсульта, венозных тромбозов, а также в прогнозировании риска кардиоваскулярной смерти. В то же время практически не изученным остается значение данного теста в прогнозировании риска развития ИИ у больных с постоянной формой ФП.

Нарушения системы гемостаза, отмечающиеся у пациентов с ФП, влияют на образование тромба в УЛП и, следовательно, на развитие ИИ. Однако различные показатели системы гемостаза имеют неодинаковую информативность в оценке риска возникновения тромбоэмболических осложнений. В результате изучения роли гемостазиологических тестов в стратификации риска развития ИИ у больных с ФП была получена достоверная связь между уровнем АТИФ, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы) и перенесенным ИИ [7]. Повышение уровня АТИФ, наблюдаемое в исследовании у пациентов с перенесенным ИИ, приводит, возможно, к угнетению фибринолиза, что сопровождается замедлением лизиса образовавшихся в УЛП тромбов и, следовательно, повышает риск развития тромбоэмболических осложнений. Для подтверждения данного положения необходимы дальнейшие исследования, по завершении которых роль АТИФ в прогнозировании риска развития ИИ, вероятно, будет окончательно установлена. В целом для КЭИ характерны выраженные изменения свертывающих свойств крови на фоне значи-

тельных фибринолитических и гемореологических сдвигов. Особенностью изменений атромбогенной способности сосудистой стенки при КЭИ является активация ее фибринолитического звена [3]. В других исследованиях у пациентов с КЭИ было выявлено более выраженное снижение коэффициентов эластичности и растяжимости, увеличение показателей жесткости и толщины комплекса интимы-медии ОСА с обеих сторон [8]. В остром периоде инсульта имеют место разнообразные нарушения гемостаза, которые не являются специфичными для того или иного вида ОНМК и не могут служить критерием для дифференциальной диагностики этих заболеваний. Последовательность вовлечения в патологический процесс разных звеньев гемостаза является закономерным явлением и отмечается не только при инсультах, но и при других остро развивающихся патологических состояниях. В первые часы и дни после развития острого процесса, когда в системный кровоток попадают прокоагуляционные факторы (тканевой тромбопластин), преобладают явления свертывания крови. В этот период имеет место, как правило, напряжение системы физиологических антикоагулянтов (антитромбин III — гепарин), направленной на сдерживание каскадной реакции внутрисосудистого свертывания крови. При тяжелом течении инсульта интенсивная гиперкоагуляция приводит к потреблению антитромбина III, что еще в большей мере способствует развитию внутрисосудистого тромбообразования. В большинстве случаев синдром гиперкоагуляции обнаруживается уже в первые часы ОНМК и достигает наибольшего проявления на 3–4-й день, постепенно регрессируя к 7–10-му дню. Для лабораторных признаков этого синдрома характерны уменьшение величин показателей — активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации плазмы (АВР), и увеличение международного нормализованного отношения (МНО — более 1,5).

Постинфарктные изменения левого желудочка являются второй по частоте причиной кардиогенной эмболии. Хорошо известно, что гипокинетичный сегмент способен вызвать внутривентрикулярные циркуляторные нарушения и может приводить к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией. Так, при аутопсических исследованиях тромбы выявлялись при инфаркте миокарда у каждого 4-го больного, не получавшего антикоагулянты [9].

Камеры сердца являются источником большинства кардиоэмболических инсультов. На долю фибрилляций предсердий, инфаркта миокарда и аневризмы левого желудочка приходится до 70% из общего числа кардиоэмболических инсультов [9].

К *патологии клапанов сердца* относят ревматические пороки сердца, инфекционный и асептический эндокардиты, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, кальциноз митрального кольца, кальцифицирующий аортальный стеноз, искусственные клапаны сердца. Эмболы, формирующиеся при клапанной патологии, более разнообразны по своему составу (в отличие от эмболов при патологии камер сердца). Они представлены вегетациями, фрагментами измененных створок клапанов, белыми тромбоцитарно-фибринозными массами без примеси элементов красной крови, кальцифицированными частицами пораженного участка клапана. Причиной эмболических осложнений при данной патологии являются как собственно клапанные изменения, так и нередко сопутствующая ревматическому пороку постоянная фибрилляция предсердий. Причиной кардиогенной эмболии может служить не только стеноз, но и недостаточность клапанов, тогда как

ранее считалось, что к эмболическим осложнениям приводит преимущественно митральный стеноз [9].

Церебральные ишемические нарушения могут быть вызваны и красными, и белыми тромбоемболами. Наибольшую угрозу для головного мозга представляют красные тромбы в связи с их большими размерами [4].

Другим видом кардиальной патологии является *пролапс митрального клапана*. Следует иметь в виду, что высокий эмбологенный потенциал пролапса митрального клапана в первую очередь определяет имеющаяся миксоматозная дегенерация створок, а не степень пролабирования или регургитации.

Несколько реже причиной КЭИ становятся *протезированные клапаны сердца*, хотя еще недавно тромбоемболия считалась одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца [10]. Появление новых модификаций искусственных клапанов в значительной мере было обусловлено именно попытками уменьшения эмболических осложнений, прежде всего церебральных. Сегодня риск развития инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих антикоагулянты невелик и составляет <1% в год; при протезированном митральном клапане этот риск несколько выше — 2% в год [11]. Считается, что биопротезированные клапаны по сравнению с механическими имеют более низкий эмболический потенциал. Возможно, этим объясняется отсутствие среди наблюдаемых больных КЭИ пациентов с биопротезами [10]. Заболевания клапанов сердца обуславливают развитие КЭИ примерно в 10–35% случаев [12].

Редко возникающая *парадоксальная кардиальная эмболия* возможна в результате право-левого шунтирования вследствие дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, а также при наличии эмболов в венозной системе. Проспективное Лозаннское исследование инсульта у пациентов с парадоксальной эмболией продемонстрировало низкую (1,9% в год) частоту повторного инсульта и отсутствие корреляции повторных событий с выбранной тактикой лечения (хирургическое закрытие межпредсердного дефекта или антикоагулянтная и антиагрегантная терапия) [13]. Установлено, что увеличение риска церебральных эмболических событий прямо зависит от размера открытого овального окна, оцененного с помощью чреспищеводной ЭхоКГ [9].

По мнению Ч.П. Ворлоу и соавт., парадоксальная эмболия из правой половины сердца в левое предсердие и затем в мозг становится причиной ишемии мозга довольно редко, хотя открытое овальное окно часто встречается у практически здоровых людей [14]. В связи с этим наиболее приемлемыми можно считать рекомендации по вторичной профилактике инсульта Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта [15]. В них указывается, что парадоксальная эмболия не является преобладающим механизмом инсульта у больных с открытым овальным окном и закрытие последнего должно осуществляться при повторном криптогенном инсульте, развившемся на фоне оптимальной консервативной терапии. Целесообразность и терапевтическую ценность оперативного закрытия овального окна еще предстоит подтвердить результатами рандомизированных клинических исследований.

Инфекционный эндокардит, аневризма межпредсердной перегородки, кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит являются более редкими причинами кардиоэмболических инсультов. Еще реже церебральные эмболические ос-

ложнения вызываются наличием кальцифицирующего аортального стеноза, миксомы левого предсердия, дилатационной кардиомиопатии и открытого овального окна [9].

Как показывает практика, у одного больного может быть сочетание нескольких эмболических источников, что, безусловно, увеличивает риск кардиоцеребральной эмболии и делает крайне актуальным вопрос ее профилактики [12].

После внедрения в широкую клиническую практику эхокардиографии, когда основным критерием КЭИ стало наличие потенциального кардиального источника эмболии при условии отсутствия признаков стенозирующего поражения крупных артерий или других этиологических факторов, доля кардиогенной эмболии возрасла до 10–20% [14]. Трансэзофагеальная эхокардиография позволила обнаружить потенциальные источники кардиоэмболии у 40–50% больных с ишемическим инсультом [16]. Одним из наиболее информативных методов исследования сердца, наряду с широко используемой в настоящее время методикой трансторакальной эхокардиографии, является чреспищеводная эхокардиография. Она обеспечивает оптимальную визуализацию левого предсердия (ЛП) и его ушка независимо от анатомических особенностей пациента и сопутствующей патологии. При помощи доплерэхокардиографии измеряют скорость кровотока в УЛП, а также верифицируют эффект спонтанного контрастирования для установления степени стаза крови и риска тромбоемболии. Известно, что экзогенность движущейся крови повышается при снижении скорости ее передвижения, поэтому высокие степени градации эффекта спонтанного контрастирования в ЛП и его ушке тесно связаны с образованием тромбов в их полостях и являются маркерами высокого риска эмболических осложнений [17].

В настоящее время постулированы два основных патогенетических варианта церебральной ишемии: эмболический и гемодинамический. Доминирующим считается эмболический механизм развития церебральной ишемии (кардиоэмболические — 22–39% и 13% — артерио-артериальные) [3]. Исследования последних лет выявили зависимость артерио-артериальных эмболий от функционального класса стенокардии [18]. Частота встречаемости эпизодов микроэмболии у больных стабильной стенокардией напряжения возрастает от I ФК к IV ФК в 3 раза, а у пациентов нестабильной стенокардией II–III ФК она выше на 20%, чем у больных стабильной стенокардией напряжения. Наиболее эмбологенно опасными являются неоднородные по ультразвуковой структуре бляшки, причем частота встречаемости эмболических осложнений выше на 20% при атеросклеротических бляшках с преобладанием гипоехогенного компонента. Выявлено, что эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) у больных стабильной стенокардией напряжения сопряжена с тяжестью заболевания и уменьшается от ФК I к ФК IV в 1,5 раза, а у пациентов с эпизодами микроэмболии — в 1,3 раза ниже, чем у больных без эпизодов микроэмболии. У лиц с выраженным атеросклерозом коронарных артерий высокий риск развития инсульта объясняют как высокой вероятностью стенооокклюзирующего поражения магистральных артерий головы, так и наличием потенциальных источников эмболии в тех же сосудистых бассейнах.

Церебральная эмболия может возникать как спонтанно, так и в результате оперативного вмешательства. Операции на сердце и сосудах головного мозга, а также эндоваскулярные процедуры, активно входящие в клиническую практику, могут

сопровождаться эмболизацией артерий головного мозга, которая является одной из ведущих причин центральных осложнений, связанных с этими процедурами [4]. Эмболия из зоны операции при проведении кардиоваскулярных вмешательств является наиболее частой причиной периоперационного инсульта. Эмболия чаще всего ведет к развитию кортикального или субкортикального территориального инфаркта, локализующегося в бассейне крупной церебральной артерии или ее ветви [19]. При этом очаг визуализируется преимущественно в зоне васкуляризации средней мозговой артерии и по объему может быть средним или большим, корково-подкорковым. Имеются анамнестические указания и КТ-признаки множественного очагового поражения мозга (в том числе «немые» кортикальные инфаркты) в его различных бассейнах, вне зон смежного кровоснабжения. Попадание эмбола чаще в сосуды левого полушария мозга связывают с тем обстоятельством, что левая сонная артерия отходит непосредственно от аорты. Эмболизация системы правой сонной артерии затруднена, так как она отходит не от самой аорты, а от безымянной артерии и к тому же под прямым углом, что создает менее благоприятные условия для заноса эмбола. Однако могут страдать и другие бассейны [4].

Гемодинамический механизм связан с уменьшением объемного кровотока дистальнее участка выраженного стеноза или окклюзии артерии. Гемодинамические последствия атеросклеротического поражения артерий, кровоснабжающих мозг, зависят от ряда факторов: тяжести и распространенности атеросклеротического поражения; индивидуальных анатомических особенностей сосудистой системы мозга; темпов развития изменений в сосудах; состояния центральной гемодинамики; биохимических показателей крови, возможностей коллатерального кровообращения и целого ряда дополнительных факторов, определяющих компенсаторные возможности системы мозгового кровообращения по поддержанию адекватной перфузии мозга [14]. Наиболее значимой и постоянно действующей системой анастомозов, обеспечивающей коллатеральное кровообращение в обоих полушариях мозга, является Виллизиев круг. Кроме того, существуют еще две системы анастомотических связей, не функционирующих в нормальных условиях, но приобретающих важное значение в условиях сосудистой патологии. Это связи внутренней сонной и позвоночной артерий с наружной сонной артерией и анастомозы трех мозговых артерий между собой на поверхности мозга. Если гемодинамический резерв исчерпан, любое снижение системного артериального давления приводит к снижению церебрального перфузионного давления дистальнее стеноза, что вызывает компенсаторное расширение мелких резистивных сосудов. После того как мелкие внутричерепные сосуды исчерпают свою способность к вазодилатации, дальнейшая компенсация происходит за счет увеличения фракции извлечения кислорода. Такое состояние обозначается как «синдром нищ перфузии» [20]. Область «нищ перфузии» отражает ишемическую готовность ткани мозга к развитию очагов некроза в случаях даже небольшого добавочного снижения перфузионного давления. При гемодинамическом механизме развития церебральной ишемии инфаркт локализуется в зонах смежного кровообращения: передней (лобно-парасагиттальные области между средней мозговой артерией (СМА) и передней мозговой артерией (ПМА), задней (теменно-затылочные области между СМА и задней мозговой артерией (ЗМА)) или внутренней сонной артерии (в области лучистого венца), что объясняется наибольшей удаленностью этих участков мозга от устьев крупных сосудов.

При ишемических инсультах, особенно кардиоэмболических, нередко происходит *геморрагическая трансформация* (ГТ) — пропитывание зоны ишемии кровью или образование интраинфарктной гематомы. Частоту спонтанных геморрагических трансформаций без специальных исследований трудно определить, так как в большинстве случаев они протекают без клинического утяжеления состояния больного и часто не диагностируются. По имеющимся данным, постишемические симптомные кровоизлияния составляют от 0 до 20,8%, асимптомные — от 2,9 до 36,8% [21]. Нейрорентгенологические методы исследования и аутопсии выявляют в первые часы 38–70% случаев ГТ инфарктов мозга. Симптомные кровоизлияния часто приводят к неблагоприятному исходу, летальность при них составляет от 45% до 83% [22]. Экспериментально было доказано, что кровоизлияние в размягченную ткань возникает чаще и становится более выраженным, когда «симптомная» артерия остается закупоренной [22]. Кровоизлияние в этом случае возникает из расширенных и избыточно проницаемых коллатеральных артериол и посткапиллярных вен по периферии зоны инфаркта. Обращено внимание, что вторичное кровоизлияние не происходит, когда главные источники коллатерального потока (передняя мозговая артерия и задняя мозговая артерия) заблокированы одновременно с острой закупоркой средней мозговой артерии. Оно наиболее вероятно при сочетании стойкой закупорки сосуда и сохраненного коллатерального потока внутрь зоны ишемии, особенно если пациент пережил короткий период повышенного артериального давления. Влияние последнего из факторов риска может оказаться решающим в развитии ГТ при прочих равных условиях [16]. Доказано, что повышенное АД тесно связано со всеми видами инсульта, включая и ТИА, и является наиболее важным фактором риска развития ИИ по сравнению с другими факторами. При повышении диастолического давления на каждые 7,5 мм рт. ст. риск развития инсульта почти удваивается. Ряд авторов указывают, что связь между систолическим АД и инсультом, возможно, еще больше и даже изолированная систолическая гипертензия с нормальным диастолическим АД связана с повышенным риском инсульта [23–25]. Однако не только повышенное, но и пониженное АД может играть существенную роль в возникновении инсульта. Чрезмерное снижение АД в ночное и вечернее время (так называемый вариант «over-dipper») обнаруживается примерно у 22% больных с АГ [26]. Представляется вполне обоснованным выделение гипотонического криза как варианта системных гемодинамических нарушений, способных стать причиной инсульта. В патогенезе гипотонического криза наиболее важное значение имеют 2 механизма. Первый — это периферический (или нейрогенный), в котором главную роль играет наследственно-конституциональная склонность к артериальной гипотонии. При ней не обнаруживаются признаков слабости сердечной деятельности. Около 16% инсультов связано с подобными нарушениями гемодинамики [27]. Второй механизм обусловлен, главным образом, слабостью сердечной деятельности и тесно связан с коронарогенными заболеваниями сердца, кардиопатиями различного генеза и развитием кардиального гиподинамического синдрома [28].

При рассмотрении патогенетических механизмов КЭИ следует иметь в виду, что при эмболии мозговых сосудов наряду с фактором обтурации сосуда эмболом имеют место распространенные иннервационные нарушения, обусловленные внезапным механическим раздражением рецепторов сосудистой стенки эмболом. Они выражаются спазмом сосудов с последующим паралитическим расширением их. Иногда

происходит фрагментация эмбола и перемещение его в дистальные отделы сосуда или его мелкие ветви. Наличие сосудистого стаза и перемещение крови в участки мозга, подвергшиеся предшествующей ишемии, приводит нередко к развитию мелкоочечных кровоизлияний в ишемизированную ткань, что и обуславливает в ряде случаев образование геморрагических инфарктов мозга. Возобновление мозгового кровотока в зоне ишемии за счет реканализации или включения коллатералей позже чем через 2 минуты не приводит к его нормализации: стадия постишемической гиперемии сменяется стадией постишемической гипоперфузии. Возникновение пост-ишемической гиперемии («роскошной перфузии») связано также с высвобождением из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов, снижением вязкости крови, изменением нейрогенных вазодилататорных механизмов [29]. При этом избыток кровотока не соответствует метаболическим потребностям ткани мозга, о чем свидетельствует уменьшение фракции экстрагированного кислорода. Нарастающая после этого постишемическая гипоперфузия является результатом отсроченных метаболических изменений, вызванных активацией микроглии и синтезом большого количества провоспалительных факторов, ведущих к микроваскулярной обструкции. Таким образом, восстановление мозгового кровотока сопровождается неполной реперфузией, и данный феномен получил название «невосстановленный кровоток» [30]. Его основные механизмы — повышение вязкости и внутрисосудистой свертываемости крови, развитие микроваскулярных окклюзий за счет сдавления капилляров отечными астроцитами, повышение внутричерепного давления, формирование отечности эндотелия и образование эндотелиальных микроворсин, а также постишемическая гипотензия. Кроме того, в постишемическом периоде реактивность сосудов малого и среднего калибра резко снижается к гиперкапнии, а ауторегуляция, связанная с миогенными, метаболическими, нейрогенными и гуморальными механизмами, нарушается.

Для сосудов головного мозга свойственны два принципиально разных метода регуляции. Один из них представляет собой обеспечение независимости, в определенных пределах, от величины САД — феномен ауторегуляции мозгового кровотока. Второй вид регуляции — локальные реакции мозговых сосудов, связанные с функциональным состоянием ткани головного мозга [31]. В процессе метаболической регуляции пусковым механизмом выступает изменение содержания углекислоты в веществе головного мозга: при снижении САД уменьшается мозговой кровоток и увеличивается $p\text{CO}_2$, что приводит к снижению рН. Ацидоз вызывает расширение мозговых сосудов для обеспечения исходного мозгового кровотока при сниженном перфузионном давлении. Для данного вида регуляции характерна быстрая приспособляемость локальной гемодинамики к изменяющимся потребностям мозга. Так, при повышении $p\text{CO}_2$ всего на 1 мм рт. ст. отмечается повышение уровня мозгового кровотока на 3–5% за счет дилатации резистивных сосудов [32]. Нейрогенный механизм связан с наличием в стенках мозговых сосудов симпатических и парасимпатических волокон и короткого латентного периода некоторых реакций мозговых сосудов, наблюдаемых в экспериментальных и клинических исследованиях [33].

Имеются данные, что артериальная реканализация не является обязательным условием для возникновения ГТ, и во многих случаях эмболии мозговых сосудов возникает белый инфаркт мозга [22]. Экспериментально доказано, что терапевтическая реперфузия в течение 48 ч после окклюзии сосуда может уменьшать размер

зоны повреждения [30]. При позднем начале терапевтической реперфузии имеется опасность дополнительного реперфузионного повреждения нервной ткани.

Исход кардиогенной эмболии определяется рядом факторов: величиной эмбола и диаметром закупоренного сосуда, активностью фибринолитической системы крови и интенсивностью включения коллатерального кровообращения, тромбообразованием в области проксимального отдела пораженной артерии. Если защитные механизмы не могут компенсировать эмболию церебральной артерии, развивается локальная ишемия, которая может привести к инфаркту мозга. Следует учитывать, что нарушения сердечного ритма в условиях измененной ауторегуляции мозгового кровотока негативно влияют на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии. Даже умеренное транзиторное кардиогенное падение артериального давления дополнительно ухудшает кровоснабжение перинфарктной области. Частая суправентрикулярная экстрасистолия может вызвать снижение мозгового кровотока на 7%, желудочковая экстрасистолия — на 12%, а желудочковая пароксизмальная тахикардия — на 40–75%. Продолжительные суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии приводят к значительному снижению ударного объема левого желудочка с последующим ухудшением церебральной гемодинамики [34].

Известно, что в нормальных условиях оптимальный объем мозгового кровотока равен 50–60 мл/100 г/мин и падение его ниже 20 мл/100 г/мин вызывает нарушение функционального состояния нейронов коры головного мозга. Дальнейшее его снижение до 10–15 мл/100 г/мин приводит к быстрым, в течение нескольких минут, необратимым изменениям в клетках головного мозга. Вокруг ядра зоны инфаркта возникает ишемическая полутень, в пределах которой нервные клетки сохраняются, но не функционируют. При нормализации кровообращения нейроны, которые еще в течение 6–8 мин остаются жизнеспособными, могут восстановить свои функции. Доказательства отсроченности необратимых изменений в мозговой ткани при ОНМК заставляют относиться к инсульту как к неотложному состоянию, требующему патогенетически обоснованной медицинской помощи в первые часы с момента его развития, в период так называемого «терапевтического окна» [35]. Уже через несколько минут после формирования локальной ишемии развивается отек головного мозга вследствие повреждения клеточной мембраны и накопления воды в клетке (цитотоксический отек). Он обусловлен, главным образом, нарушением активного транспорта ионов натрия через мембрану клеток в связи с развивающимся дефицитом энергетических макроэргов из-за повреждения мембранных структур и дезорганизации внутриклеточного метаболизма. Цитотоксический отек достигает своего максимального развития в течение 1-го часа ишемии [36, 37]. После цитотоксического отека, спустя несколько часов (в среднем около 6 часов), развивается вазогенный отек мозга, связанный с усилением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Развитие вазогенного отека сопровождается увеличением объема мозга и повышением ВЧД. При этом увеличивается вхождение в интрацеллюлярное пространство белковых макромолекул; возможно увеличение внутрисосудистого объема крови из-за нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения и повышения осмоляльности плазмы. Своего максимального развития отек мозга достигает на 2–5-е сутки, а затем с 7–8 суток при положительной динамике начинает регрессировать. Другой вид отека — интерстициальный (гидростатический), как правило, обусловлен острой обструктивной гидроцефалией (ООГ) и при нейровизуализации

выглядит как «перивентрикулярное свечение». ООГ может быть следствием осложненного массивного отека мозга, при котором происходит компрессия ликворопроводящих путей отечной мозговой тканью, или следствием кровоизлияния в результате закупорки их сгустками крови. В этом случае блокируется отток ликвора из полости черепа в спинальный сегмент ликворного пространства, что приводит к еще большему повышению ВЧД. При внутримозговом кровоизлиянии происходит либо разрыв измененного перфорирующего сосуда, либо геморрагическое пропитывание мозговой ткани. В развитии отека мозга имеет значение локализация и объем гематомы, которая со временем может увеличиваться в размерах. Механическая компрессия, а также выделение из очага кровоизлияния вазоконстрикторных веществ ведут к формированию вокруг гематомы зоны вторичной ишемии и отека, что клинически проявляется дальнейшим нарастанием неврологической симптоматики. Выраженность отека мозга находится в прямой зависимости от размеров инфаркта мозга, поэтому он более значителен при обширных атеротромботических и кардиоэмболических инсультах и отсутствует или минимален при лакунарном инсульте. Вызванное отеком мозга повышение давления во внесосудистом пространстве и переполнение сосудов может приводить к геморрагической трансформации инфаркта и дислокации с вклинением структур головного мозга.

Выяснено, что ишемия, гипоксия, метаболический ацидоз ткани, ацидемия, гиперкатехоламинемия ведут к очень быстрой активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [38, 39]. ПОЛ обуславливает конформационные изменения в мембранах клеток. Это может вести к нарушению реактивности расположенных в мембранах рецепторов и их способности связывать биологически активные вещества, что приводит к дизрегуляции клетки. Нарушение реактивности конформационно измененных рецепторов и их способности связывать фармакологические препараты может быть причиной неэффективности действия лечебных средств. В ишемизированной зоне нарушается реактивность мозговых сосудов, что ведет к развитию вазопаралича, обусловленного, главным образом, ацидозом и воздействием эмбола при эмболическом инсульте.

Хотя механизмы формирования геморрагической трансформации у больных с кардиоэмболическими инсультами еще полностью не раскрыты и по ряду позиций противоречивы, можно сказать, что значительную роль в возникновении геморрагической трансформации ишемического инсульта (ГТИИ) играет быстрое формирование обширных инфарктов мозга, особенно при наличии больших красных тромбоемболов. В этих случаях ГТ может происходить при различных изменениях церебральной гемодинамики, но чаще имеет место повышенное АД, фактор фрагментации и продвижения эмбола в дистальные отделы сосудистого русла. Высокое внутрисосудистое давление и быстро нарастающий уровень кровотока, а также быстрая реканализация тромбированного сосуда или его ветвей, в частности в условиях интенсивного притока крови в зону инфаркта через систему коллатералей, — факторы, способствующие возникновению кровоизлияний в ишемизированную ткань. Кровоизлияние в этом случае возможно из расширенных и избыточно проницаемых коллатеральных артериол и посткапиллярных вен по периферии зоны инфаркта.

Геморрагическая трансформация возможна и при резко замедленном кровотоке и явлениях ангиопареза в условиях ацидоза и нарушенной реактивности сосудов. Необходимо подчеркнуть, что важным условием, определяющим процесс ГТ, явля-

ется повышенная проницаемость стенок сосудов, являющаяся следствием сложного сочетания ряда патологических процессов. Сюда можно отнести высвобождение в пораженной зоне избыточных концентраций катехоламинов и других БАВ (биологически активных веществ), усиление процессов ПОЛ, резкое уменьшение уровня микроциркуляции и изменение реологических свойств крови, накопление продуктов нарушенного клеточного метаболизма в области формирующегося инфаркта и отека мозговой ткани. Особую роль в деструкции сосудистых стенок могут играть такие протеолитические ферменты, как матрикс металлопротеиназа-9, действие которой потенцируется свободными радикалами. При интенсивной ишемии возможно формирование различных степеней некроза стенок сосудов и вторичных кровоизлияний в ишемизированную ткань.

Как ранее нами было показано, наличие вторичной паренхиматозной гематомы нередко сопровождается смещением срединных структур мозга с усугублением вегетативно-висцеральных нарушений и дислокационных проявлений, представляющих серьезную угрозу для жизни больного. ГТИИ протекает, как правило, на фоне незамкнутого Виллизиева круга, что может нарушать компенсаторные гемодинамические механизмы. Дальнейшие исследования, проводимые в рамках клинической и фундаментальной неврологии, помогут углубить знания в области нейрофизиологии, нейрохимии, нейрогенетики сосудистых заболеваний головного мозга, в том числе КЭИ, особенно осложненного геморрагической трансформацией. Расширение знаний о механизмах развития данной патологии позволит проводить адекватное, патогенетически обоснованное лечение больных с КЭИ.

Литература

1. Хеннерици М. Г., Богуславски Ж., Сакко Р. Л. Инсульт: клин. руководство / под ред. чл.-корр. РАМН В. И. Скворцовой; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 224 с.
2. Khan F. S., Siddiqui M., Brohi H. et al. Stroke registry: a developing countrys perspective // International Journal of Stroke. 2010. Vol 5, N 3. P. 234–235.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
4. Кандыба Д. В., Сокуренок Г. Ю. Нарушения мозгового кровообращения при патологии экстракраниальных артерий. СПб.: Издательский центр «Золотая книга», 2003. 708 с.
5. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта // Неврологич. журнал. 2002. № 2. С. 8–11.
6. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии // Кардиология. 2002. № 7. С. 4–6.
7. Шукин Ю. В., Рубаненко А. О., Лимарева Л. В. Роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза в стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий // Медицинский альманах. 2011. № 3. С. 123–126.
8. Маджидов Н. М., Бахритдинов Ф. Ш., Урманова Ю. М., Мирджурев Э. М. Цереброваскулярная патология при неспецифическом аортоартериите // Журнал невропатологии и психиатрии. 1998. Т. 91, № 2. С. 47–52.
9. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Кардиогенные инсульты // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 1. С. 23–28.
10. Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., Латышева Е. В. и др. Больные с клапанными пороками сердца — лечение у терапевта до и после хирургической коррекции // Ж. сердечной недостат. 2002. № 6. С. 300–305.
11. Шевченко Ю. Л., Одинак М. М., Михайленко А. А. и др. Кардиоэмболический инсульт: учебное пособие. СПб., 1998. 66 с.

12. Кузнецов А. Н. Кардиогенная и артерио-артериальная церебральная эмболия: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМА, 2001. 32 с.
13. Bogousslavsky J., Garazi S., Jeanrenaud X. et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study // *Neurology*. 1996. Vol. 46. P. 1301–1305.
14. Инсульт: практическое руководство для ведения больных / Ч. П. Варлоу, М. С. Деннис, Ж. ван Гейн и др.; под ред. А. А. Скоромца, В. А. Сорокоумова; пер. с англ. СПб.: Изд. «Политехника», 1998. 629 с.
15. Adams R. J., Albers G., Alberts M. J. et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1647–1652.
16. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Коваленко А. В., Соколов М. А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // *Журн. неврологии и психиатрии*. 1999. Т. 99, № 2. С. 65–70.
17. Шевелев В. И. Эхокардиографические предикторы ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, возможности профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2007. 22 с.
18. Семенова В. В. Артерио-артериальные эмболии в сосуды головного мозга у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 20 с.
19. Дуданов И. П., Субботина Н. С., Абу Азаб Беляль Сулайман. Неврологические осложнения при ревазуляризации головного мозга в ходе каротидной эндартерэктомии // *Сердечно-сосудистая хирургия. Проблемы послеоперационного периода: материалы научно-практического семинара*. Петрозаводск, 1999. С. 14.
20. Baron J. S. Positron emission tomography studies in ischemic stroke // *Stroke. Pathophysiology. Diagnosis and management*. 2nd ed. New York, 1992. P. 111–123.
21. Виленский Б. С. Неотложные состояния в неврологии: руководство для врачей. СПб.: Изд-во «Фолиант», 2006. С. 90–338.
22. Батищцева Е. И. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. Факторы риска и клиничко-нейровизуализационные проявления // *Сосудистые заболевания нервной системы: тез. докл. Всеросс. науч.-практич. конф.* СПб., 2011. С. 21–22.
23. Скоромец А. А., Ковальчук В. В. Эпидемиология инсультов, организация медицинской помощи и практические рекомендации по ее совершенствованию // *Сосудистая патология нервной системы: тез. докл. науч.-практич. конф.* СПб., 1998. С. 216–218.
24. Fieshi C., Falconi A., Sacchetti M. L. et al. Pathogenesis, diagnosis and epidemiology of stroke // *CNS Drugs*. 1998. Vol. 9, N 1. P. 1–9.
25. Keli S., Bloemberg B., Kromhout D. Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: The Zutphen Study // *Stroke*. 1992. Vol. 23, N 3. P. 347–351.
26. Симоненко В. Б., Арефьев Е. Ю. Использование неинвазивного мониторинга артериального давления в диагностике и лечении артериальной гипертензии // *Клиническая мед.* 1998. Т. 96, № 5. С. 44–47.
27. Ярош А. А., Рудковская Н. А. Гипотония как фактор формирования цереброваскулярной патологии // *Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний: тез. докл. науч.-практич. конф.* СПб., 2000. С. 352–354.
28. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Основы кардионеврологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001. 238 с.
29. Hallenbeck J. M. Mechanisms of Secondary Brain Damage in Cerebral Ischemia and Trauma. New York, 1996. P. 27–31.
30. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
31. Москаленко Ю. Е. Проблемы регуляции мозгового кровообращения и их связь с ликвородинамикой // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2001. Т. 1. С. 78–82.
32. Лаврентьев А. В., Пирцхалаишвили З. К., Морозов К. М. и др. Патофизиология ишемии головного мозга применительно к оперативной ревазуляризации головного мозга // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2001. Т. 1. С. 32–38.
33. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. М.: МИК, 2004. 496 с.
34. Фоякин А. В., Суслина З. А., Гераскина Л. А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: Инкарт, 2005.
35. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 2002. 396 с.
36. Мchedlishvili Г. И. Ишемический отек головного мозга // *Отек головного мозга*. Тбилиси, 1986. С. 149–150.

37. Мchedlishvili Г. И., Сервос-Наварро Й. Участие циркуляторных факторов в механизме развития отека головного мозга: введение в дискуссию // Отек головного мозга. Тбилиси, 1986. С. 16–20.

38. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.

39. Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. 512 с.

Статья поступила в редакцию 16 декабря 2013 г.

Контактная информация

Тибекина Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор; lmtibekina@mail.ru

Дорофеева Мария Сергеевна — клинический ординатор

Щербук Юрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии медицинских наук

Tibekina Lyudmila M. — Doctor of Medicine, Professor; lmtibekina@mail.ru

Dorofeeva M. S. — residence

Scherbuk Yuriy A. — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences