

Церебральная эмболия

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ, ПРОБЛЕМЫ

Кузнецов А.Н.

Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова, Москва

Резюме.

Лекция посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной ангионеврологии - церебральной эмболии. Подробно освещены исторические аспекты проблемы, основные результаты, полученные к настоящему времени, а также определены основные перспективы дальнейшего развития. Материал сгруппирован в соответствии с тремя основными звеньями патогенеза церебральной эмболии: донорский источник, эмболический материал, реципиентная артерия. Наиболее подробно изложена информация, касающаяся потенциальных источников церебральной эмболии. Показаны особенности тромбообразования при различных типах источников, что позволило обоснованно изложить базовые подходы к профилактической антитромботической терапии. Продемонстрированы возможности хирургического устранения потенциальных источников эмболии. Подробно описан метод доплеровской детекции церебральной эмболии, являющийся единственным методом регистрации пассажа эмболического материала по сосудам головного мозга. Показана судьба эмболического материала в реципиентной артерии. Продемонстрированы особенности клинической картины и данных нейровизуализации в зависимости от размера и состава эмбола, а также динамики процесса реканализации. Особый акцент сделан на геморрагической трансформации эмболического инфаркта. Представлены подходы к тромболитической терапии. В ходе изложения использованы материалы собственных исследований. Настоящая лекция является первым систематизированным представлением данной проблемы в отечественной литературе.

Первооткрывателем эмболии по праву можно считать великого немецкого ученого Rudolf Virchow (1821-1902). В 1847 году, в возрасте всего 26 лет, он опубликовал работу под названием "Ueber die akut Entzündung der Arterien", в которой на основе патологоанатомических и экспериментальных исследований сформулировал основополагающий вывод: тромбы не обязательно формируются в том месте, где они обнаружены при вскрытии, а могут быть принесены из периферических или церебральных вен в легочные артерии, а также из ушка левого предсердия и клапанов сердца в периферические артерии. В 1854 году он ввел в научную медицинскую литературу термины "эмбол", "эмболия", "тромб", "тромбоз".

Открытие Virchow стало возможно благодаря накоплению суммы описанных в литературе отдельных клинических случаев, где причиной нарушений могла быть эмболия (в том числе, церебральная), но до Virchow отсутствовал фундаментальный подход к пониманию процесса эмболии. В течение длительного времени существенным препятствием являлось представление, что внутрисосудистые тромбы являются исключительно постмортальными. Затем в течение длительного времени постулировалась связь прижизненного образования тромбов с воспалением (флебит или артериит). Virchow

показал, что воспаление не является необходимым условием тромбообразования. Необходимо отметить, что в последние годы вновь активно изучается связь инфекционного и асептического воспаления с тромбообразованием и эмболией.

Незадолго до открытия Virchow была опубликована работа Carswell (1838), в которой было впервые показано, что размягчение мозга является формой некроза, вызванного облитерацией церебральных артерий (ранее размягчение мозга считали следствием воспаления). Virchow также представил несколько случаев церебрального эмболического размягчения. В дальнейшем случаи эмболического размягчения мозга были опубликованы целым рядом авторов (Ruhle, 1853; Cohn, 1860; Gowers, 1875).

Вплоть до начала 70-х годов XX века представления о церебральной эмболии базировались исключительно на результатах патологоанатомических и экспериментальных исследований. В качестве источника рассматривался лишь узкий круг заболеваний сердца - ревматическое поражение сердца с митральным стенозом и мерцательной аритмией, а также свежий инфаркт миокарда. В качестве диагностических критериев учитывались также внезапное развитие максимального в дебюте фокального неврологического дефицита и признаки системной эмболии. Сообщаемая частота церебральной эмболии среди причин инсульта не превышала 10%.

На данном этапе отечественные ученые также внесли вклад в развитие данной проблемы. Особенно продуктивными были исследования газовой (воздушной) эмболии при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (Акимов, 1971; Бураковский и соавт., 1972; Бадалян, 1975).

В дальнейшем развитие представлений о церебральной эмболии было достаточно бурным и имело тесную связь с прогрессом диагностических медицинских технологий. Внедрение в клиническую практику радиологических методов (церебральная ангиография и компьютерная томография головного мозга) привело к смещению акцента в диагностике от донорского источника к реципиентной артерии. Частота церебральной эмболии среди причин инсульта в регистрах конца 70-х - начала 80-х годов XX века (Harvard Stroke Registry, Michael Reese Stroke Registry) увеличилась до 25-30%. В качестве потенциального источника стали рассматриваться атеросклеротические бляшки в церебральных артериях (артерио-артериальная эмболия).

Прогресс ультразвуковых методов исследования и широкое внедрение трансторакальной эхокардиографии и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий вновь сместило акцент в сторону потенциального источника эмболии. Однако это привело к снижению сообщаемой частоты эмболического инсульта в крупных регистрах конца 80-х годов XX века (Stroke Data Bank, Lausanne Stroke Registry) в среднем до 20%.

Появление трансэзофагеальной эхокардиографии позволило повысить эффективность обнаружения потенциальных кардиальных источников эмболии. Среди больных ишемическим инсультом такие источники стали выявлять у 40-50% и более пациентов. Даже если учесть, что потенциальный источник эмболии не всегда может являться истинной причиной инсульта, эмболия в настоящее время рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма инсульта. По образному выражению Futrell (1998) "маятник качнулся в сторону эмболии как главной причины ишемического инсульта".

В соответствии с классификацией TOAST Stroke Subtype Classification, которая является общепризнанной в настоящее время, выделяют следующие патогенетические подтипы

ишемического инсульта:

- атеротромбоэмболический (церебральная макроангиопатия);
- кардиоэмболический;
- лакунарный (церебральная микроангиопатия);
- инсульт другой определенной этиологии;
- инсульт неопределенной этиологии.

Первый подтип объединил ранее рассматриваемые отдельно варианты артерио-артериальной эмболии и инсульта вследствие гемодинамически значимого стено-окклюзирующего поражения магистральной артерии головного мозга. Целесообразность такого объединения определяется сосуществованием эмболического и гемодинамического механизмов при развитии инсульта на фоне атеросклеротического поражения церебральных артерий и значительной сложностью определения ведущего механизма в большинстве клинических ситуаций, что продемонстрировано многочисленными исследованиями, в том числе нашими собственными (Кучеренко, 2004).

Если учесть, что часть лакунарных инсультов, инсультов другой определенной этиологии (например, при антифосфолипидном синдроме), а также инсультов неопределенной этиологии (например, при трудно диагностируемом атеросклеротическом поражении восходящей аорты) может иметь эмболический механизм развития, то доминирование церебральной эмболии среди причин инсульта становится очевидным.

Мы провели изучение частоты различных подтипов ишемического инсульта среди острых стационарных больных и получили следующие цифры (Кузнецов, 2001):

- кардиогенная эмболия - 40%;
- артерио-артериальная эмболия - 8%;
- инсульт вследствие гемодинамически значимого стено-окклюзирующего поражения магистральной артерии головного мозга - 14%;
- лакунарный инсульт - 14%;
- инсульт неясного генеза - 24%.

Таким образом, среди обследованных нами больных различные варианты церебральной эмболии отчетливо доминировали среди механизмов развития ишемического инсульта. Высокая частота кардиоэмболического инсульта, вероятно, обусловлена тщательным кардиологическим обследованием пациентов, в том числе с использованием трансэзофагеальной эхокардиографии, а относительно низкая частота лакунарного инсульта - с низкой госпитализируемостью таких пациентов вследствие достаточно доброкачественного течения заболевания.

В качестве диагностических критериев эмболического инсульта в настоящее время рассматриваются следующие (модификация Кузнецова, 2001).

1. Наличие потенциального артериального или кардиального источника эмболии.
2. Особенности клинической картины:
 - острое начало;
 - максимальный в дебюте неврологический дефицит;
 - быстрое сокращение неврологического дефицита;
 - симптомы поражения бассейна задних ветвей левой средней мозговой артерии и признаки системной эмболии (при кардиогенной эмболии).
3. Определенные типы церебральных инфарктов при нейровизуализации:

- территориальный инфаркт;
 - геморрагический инфаркт;
 - множественные инфаркты (при кардиогенной эмболии).
4. Характерные данные при ангиографии:
- окклюзия крупных интракраниальных артерий или их ветвей;
 - доказательства миграции эмбола или реканализации аффектированной артерии;
 - отсутствие атеросклеротического поражения соответствующей интракраниальной артерии.
5. Микроэмболические сигналы при транскраниальной доплерографии.

В процессе церебральной эмболии можно выделить три основных патогенетических звена: донорский источник, эмболический материал, реципиентная артерия.

В настоящее время известно более 30 потенциальных кардиальных источников эмболии. Их делят на три большие группы (классификация Hanna and Furlan, 1995): патология левых камер сердца, патология клапанов сердца, парадоксальная кардиальная эмболия. Такое деление определяется особенностями формирования и пассажа эмболического материала. Основным методом диагностики потенциальных кардиальных источников эмболии является эхокардиография, которая реализуется в двух основных вариантах - трансторакальном и трансэзофагеальном. Их диагностическая чувствительность значительно различается. Трансторакальная эхокардиография способна обнаружить потенциальный кардиальный источник церебральной эмболии у 10%-14% пациентов с ишемическим инсультом, и только у 1,5% пациентов без клинических признаков заболевания сердца (Delcker and Diener, 1991). Трансэзофагеальная эхокардиография имеет значительно более высокую чувствительность, особенно в отношении бессимптомных форм болезней сердца. По данным ряда исследователей она выявляет такой источник более чем у 40% и даже 50% пациентов с ишемическим инсультом, 27% которых не имеют клиники поражения сердца (Cujes et al, 1991).

Первая группа потенциальных кардиальных источников эмболии - патология камер сердца (левое предсердие и левый желудочек): мерцательная аритмия, аневризма межпредсердной перегородки, инфаркт миокарда, желудочковая аневризма, кардиомиопатии, миксома и другие. Основной фактор тромбообразования - нарушение движений стенки со стагнацией крови в камерах сердца, что ведет к активации каскадов коагуляции с формированием красного (фибрин-зависимого, богатого эритроцитами) тромба. Дополнительными факторами являются контакт с поврежденным эндокардом и гиперкоагуляция. Образование красного тромба характерно для участков сердечно-сосудистой системы с медленным потоком (например, венозный сектор).

Формирование красного тромба является достаточно протяженным во времени процессом. Эмболизацию следует рассматривать как относительно редкое событие, но в силу больших размеров красного тромба, чрезвычайно опасным для головного мозга. Эмболизация может быть спровоцирована изменением ритма сердца, например, восстановлением нормального синусового ритма у пациентов с мерцательной аритмией. Необходимо учитывать, что после выхода тромбоэмбола из камер сердца, эхокардиографическое исследование не позволяет в течение длительного времени обнаружить наличие тромботического материала в сердце, что лишает возможности получить прямые доказательства кардиальной природы церебрального ишемического события.

Формирование красного тромба блокируется антикоагулянтами. В остром периоде

инсульта могут быть использованы прямые антикоагулянты. Эффективность и безопасность этих препаратов для ранней вторичной профилактики инсульта остается предметом дискуссии. Показано, что подкожный гепарин, а также низкомолекулярные гепарины не способны предотвращать повторный инсульт и могут быть использованы лишь для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и малого таза и, следовательно, тромбоза легочной артерии, что особенно актуально для лежачих пациентов. Использование внутривенного гепарина в, так называемой, "полной дозе" рекомендуется European Stroke Initiative при некоторых вариантах инсульта, в частности, при кардиогенной эмболии с высоким риском повторного инсульта. В то же время, American Stroke Association не рекомендует использование гепарина в остром периоде инсульта. Необходимы дополнительные крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ).

Опасность использования гепарина заключается в риске развития церебральной и нецеребральной геморрагии, в частности геморрагической трансформации инфаркта с формированием геморрагического инфаркта. В ряде исследований показано, что гепарин не увеличивает частоту геморрагической трансформации, но может ухудшать клиническое течение у больных, имеющих такую трансформацию (Hornig, 1994). Использование гепарина в течение первых 14 дней инсульта не рекомендуется при объеме инфаркта более 50 см³, при наличии ранней гиподенсности на КТ, при выявлении масс-эффекта, а также при неконтролируемой артериальной гипертензии.

Для длительной профилактики инсульта используют непрямые (пероральные) антикоагулянты. Препаратом выбора, в силу особенностей фармакокинетики, является варфарин. Подбор дозы осуществляется под обязательным контролем международного нормализованного отношения (МНО). Особенно тщательно разработаны протоколы профилактики ишемического инсульта для неклапанной мерцательной аритмии. Они базируются на результатах многочисленных РКИ. Для выбора схемы профилактики необходима стратификация риска тромбоза в каждом конкретном случае. При высоком риске (например, при ишемическом инсульте в анамнезе) строго обязательно использование варфарина с МНО 2,0-3,0 (у пожилых 1,6-2,5). При среднем риске альтернативой может быть назначение клопидогреля или аспирина, особенно при противопоказаниях к варфаринотерапии. При низком риске некоторые пациенты могут воздержаться от приема антитромботических препаратов. При клапанной мерцательной аритмии использование варфарина строго обязательно, а при наличии механических искусственных клапанов сердца даже с более высокими значениями МНО. Необходимо отметить, что многие российские неврологи по-прежнему недооценивают необходимость профилактической варфаринотерапии у данной категории пациентов. Важным моментом является начало такой терапии у пациентов с острым инсультом. В большинстве случаев его необходимо отсрочить на 2-4 недели. При небольших инфарктах варфаринотерапия может быть начата в течение первых 5-7 дней инсульта.

Вторая группа потенциальных кардиальных источников эмболии - патология клапанов сердца (клапан аорты и митральный клапан): инфекционный эндокардит, искусственные клапаны сердца, клапанные пороки с кальцификацией или без нее и другие. Общим механизмом тромбообразования является нарушение потока в области пораженного клапана с образованием участков турбулентного потока, что ведет к повышению режущей нагрузки на тромбоциты с их активацией и формированием белого (фибрино-тромбоцитарного) тромба, характерного для участков сердечно-сосудистой системы с быстрым потоком. Формирование белого тромба блокируется антитромбоцитарными средствами.

Рост белого тромба сопровождается перманентным образованием тромбоцитарных агрегатов, которые вместе с небольшими фрагментами белого тромба могут осуществлять постоянную и достаточно интенсивную бомбардировку головного мозга.

При наличии искусственных клапанов сердца контакт с поверхностью протеза запускает процесс формирования красного тромба, а нарушения потока - белого тромба. Поэтому в основе профилактики должна находиться варфаринотерапия, которая может быть дополнена назначением антитромбоцитарных средств. Рекомендации по использованию варфарина при искусственных клапанах сердца базируются лишь на результатах небольших по объему выборки исследований и не подкреплены результатами РКИ. Строго обязательным является постоянный прием варфарина с МНО, по меньшей мере, 2,0-3,0 при наличии механических искусственных клапанов сердца, независимо от позиции и вида протеза. Пациенты с биологическими искусственными клапанами должны получать непрямые антикоагулянты в течение 3-6 месяцев после протезирования. Еще одной разновидностью эмболического материала являются микропузырьки, образующиеся по механизму кавитации при работе клапанного протеза (Georgiadis et al, 1998).

При инфекционном эндокардите тромботические массы, образующиеся на поверхности пораженных клапанов (вегетации), содержат микроорганизмы и могут быть причиной как септической, так и асептической эмболии. В результате может развиваться весьма пестрая картина неврологических осложнений инфекционного эндокардита: ишемический инсульт, внутричерепная геморрагия, микотическая аневризма, менингоэнцефалит, абсцесс мозга, диффузная энцефалопатия (Hart et al, 1987; Шевченко, 1995; Neiro et al, 2000). Профилактика и лечение неврологических осложнений весьма успешно реализуется при адекватной антимикробной терапии. Назначение антитромботических средств является опасным из-за повышенного риска геморрагии.

Парадоксальная кардиальная эмболия развивается при дефектах перегородок сердца. Как показали патоморфологические исследования, такие дефекты встречаются весьма часто. Открытое овальное окно обнаруживали почти у 30% популяции (Hagen et al, 1984). Реализация право-левого кардиального шунтирования возможна при определенных обстоятельствах в течение каждого кардиального цикла, поэтому парадоксальная кардиальная эмболия в настоящее время рассматривается в качестве весьма важной причины церебральных ишемических нарушений (Hanna and Furlan, 1995).

Протоколы профилактической пероральной антикоагулянтной терапии разработаны далеко не для всех потенциальных кардиальных источников эмболии. Наиболее интенсивно такая работа идет в отношении пациентов с открытым овальным окном.

Альтернативой медикаментозным методам профилактики выступают хирургические и эндоваскулярные методы. В последнее время широко внедряются малоинвазивные вмешательства: чрезкожная транскатетерная окклюзия ушка левого предсердия, чрезкожное транскатетерное закрытие открытого овального окна и другие. Однако, устраняя источник эмболии и причину гемодинамических нарушений, такие операции и манипуляции сами являются источником церебральной эмболии и расстройств церебральной гемодинамики, особенно при использовании технологии искусственного кровообращения. Многочисленные исследования, в том числе и наши собственные, убедительно доказали, что для предотвращения неврологических осложнений необходимо всестороннее периоперационное неврологическое обеспечение (Шевченко и соавт, 1997).

Среди причин кардиоэмболического инсульта первое место занимает неклапанная

мерцательная аритмия (45%), далее следуют острый инфаркт миокарда (15%), желудочковая аневризма, искусственные клапаны сердца, заболевания клапанов сердца, другие причины (по 10%). Таким образом, безусловным лидером является патология камер сердца.

Перспективными направлениями в дальнейшем улучшении профилактики кардиоэмболического инсульта являются следующие:

1. более тщательное определение вида источника эмболии (патология камер сердца, патология клапанов сердца, другие, их сочетание);
2. использование комбинации непрямых антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов (например, варфарин + дипиридамола);
3. использование хирургических методов лечения по "нейрологическим" показаниям (в том числе, малоинвазивных вмешательств).

Главным источником артерио-артериальной церебральной эмболии являются атеросклеротические бляшки в магистральных артериях головного мозга. Структура бляшки предопределяет ее эмбологенный потенциал. К морфологически нестабильным (то есть, эмбологенным) относят гипеохогенные ("мягкие"), гетерогенные и изъязвленные бляшки. Современные технологии ультразвукового сканирования с использованием дуплексного режима, цветного доплеровского картирования, а также триплексного режима являются методом выбора для выявления бляшки, оценки ее структуры, определения степени сужения артерии, а также изменений гемодинамики в области бляшки. Ведущим механизмом тромбообразования является активация, адгезия и агрегация тромбоцитов на поврежденном эндотелии с образованием белого тромба, а в последующем, в результате постстенотического замедления потока - красного тромба. Эмболизация может происходить в результате отрыва формирующегося тромба, а также за счет выхода компонентов атеромы (включая кальций) из кратера изъязвленной бляшки (Kessler, 1992; Kessler et al, 1995; Кузнецов, 2001).

Антитромбоцитарная терапия блокирует образование белого тромба и, тем самым, является средством профилактики артерио-артериальной эмболии. "Золотым стандартом" антитромбоцитарной терапии остается аспирин. Многочисленные РКИ, результаты которых были обобщены в ходе мета-анализа, показали эффективность аспирина для вторичной профилактики инсульта (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Снижение побочного действия аспирина (особенно ulcerогенного) достигается использованием малых доз препарата (вплоть до 50 мг в сутки), специальных кишечнорастворимых форм и комбинацией с гастропротекторами (например, с магнием). В то же время, побочные эффекты аспирина, а также случаи резистентности к препарату, обусловленные разнообразием механизмов активации тромбоцитов, заставили вести поиск других эффективных антитромбоцитарных препаратов. В настоящее время доказано преимущество над аспирином в отношении эффективности и безопасности вторичной профилактики двух альтернативных подходов. Первый - терапия клопидогрелем, который блокирует АДФ-индуцированную активацию тромбоцитов. Исследование CAPRIE показало, что клопидогрель является более эффективным и безопасным средством вторичной профилактики ишемического инсульта. Кроме того, клопидогрель обладает еще одним положительным свойством: он усиливает свой профилактический эффект при увеличении сосудистого риска. Поэтому, в соответствии с международными рекомендациями, клопидогрель является препаратом выбора у пациентов с непереносимостью аспирина, при резистентности к аспирину, а также у пациентов высокого риска. Другой подход - использование комбинации аспирина (50 мг в сутки) и пролонгированной формы дипиридамола (200 мг дважды в день). Исследование ESPS-2

продемонстрировало значительный прирост эффективности при использовании такой комбинации по отношению к изолированному использованию аспирина. В настоящее время проводится исследование PROFESS, которое позволит сопоставить эффективность комбинации аспирина с дипиридамом, с одной стороны, и комбинации аспирина с клопидогрелем, с другой. Активно развивающейся группой антитромбоцитарных препаратов являются блокаторы тромбоцитарных GP-рецепторов IIb/IIIa. Аспирин в качестве средства ранней вторичной профилактики может быть назначен с первых суток ишемического инсульта любого подтипа. Первичная профилактика с помощью антитромбоцитарных средств остается в стадии разработки.

Как показали РКИ, использование непрямых антикоагулянтов для вторичной профилактики инсульта, вызванного предположительно артериальной причиной, недопустимо из-за высокого уровня геморрагических осложнений (исследование WARSS).

Особое место среди источников эмболии занимает атеросклеротическое поражение восходящей аорты. По своей сути это источник артерио-артериальной эмболии, но согласно большинству классификаций его относят к кардиальным источникам эмболии. Этот вариант очень сложен для диагностики. Единственным методом является трансэзофагеальная эхокардиография, но и она не во всех случаях позволяет выявить наличие такой патологии (Cohen, 1998).

В последние годы вновь усилился интерес к процессам воспаления при атеросклерозе и их роли в развитии нестабильности бляшки. Есть основания полагать, что как асептическое, так и инфекционное воспаление (например, при хламидийной инфекции) способствует активации бляшки, делает стабильную бляшку эмбологенной, и, таким образом, ведет к развитию артерио-артериальной эмболии. Поэтому аспирин и ряд других препаратов могут реализовывать свое профилактическое действие не только как антитромбоцитарные, но и как противовоспалительные средства.

Если антитромбоцитарные препараты позволяют лишь предотвратить тромбообразование в области атеросклеротической бляшки, то каротидная эндартерэктомия устраняет источник тромбообразования, источник поступления инородного эмболического материала (атероматозные массы, кальцификаты) в мозговой кровоток, а также устраняет связанные с наличием бляшки гемодинамические эффекты. В настоящее время показаниями к выполнению каротидной эндартерэктомии являются асимптомные стенозы более 60% просвета артерии, симптомные стенозы более 70% просвета артерии (а также, вероятно, 50-70% просвета артерии). При этом уровень серьезных периоперационных осложнений (смерть, инсульт, инфаркт миокарда) не должен превышать: при асимптомных стенозах - 3%, при симптомных - 6%. Периоперационные неврологические осложнения обусловлены, главным образом, эмболией и гемодинамическими нарушениями, то есть теми же патогенетическими факторами, против которых и направлена операция (Spencer, 1997). Поэтому, как и в случае кардиохирургических вмешательств, необходимо всестороннее неврологическое обеспечение операции. Согласно результатам специальных исследований показания к проведению каротидной эндартерэктомии должны быть расширены. Нами установлено, что эмболия является самостоятельным патогенетическим фактором развития церебральных ишемических нарушений, не зависящим от степени стенозирования артерии. То есть, даже небольшие, гемодинамически незначимые, но эмбологенные бляшки могут являться причиной ТИА или инсульта. Поэтому, при неэффективности антитромбоцитарной терапии наличие такой бляшки, с нашей точки зрения, может рассматриваться как показание к операции (Кузнецов, 2001). В последние годы серьезную конкуренцию открытой операции составляет каротидное стентирование.

Риск эмболизации, возникающей при раздувании баллона, устраняется за счет использования специальной ловушки, а в остальном стентирование является более безопасной процедурой. В настоящее время стентирование рекомендуется больным с наличием тяжелой соматической патологии, при локализации стеноза в недоступном для открытого вмешательства месте, а также по поводу рестеноза после каротидной эндартерэктомии. К сожалению, стентирование невозможно при сложной морфологии сонной артерии. У пациентов с ТИА вмешательство на сонной артерии может быть выполнено немедленно, а при инсульте его необходимо отсрочить на 4 недели.

Таким образом, в качестве перспектив улучшения профилактики артерио-артериальной эмболии можно назвать следующие направления:

1. более тщательный учет механизма развития артерио-артериальной эмболии;
2. использование различных новых комбинаций антитромбоцитарных средств;
3. расширение показаний к использованию хирургических и эндоваскулярных методов лечения.

Второе патогенетическое звено в процессе церебральной эмболии это эмболический материал и его пассаж по сосудам головного мозга. Вследствие разнообразия источников эмболический материал весьма гетерогенен. Это могут быть красные и белые тромбы, агрегаты тромбоцитов, фрагменты клапанных вегетаций, атероматозные массы и жир, кальцификаты, фрагменты опухолей, синтетические материалы, пузырьки газа и другие варианты. Клиническое значение различного материала неодинаково. Проведенные нами специальные экспериментальные исследования показали, что газовые эмболы способны вызвать клинически манифестное повреждение головного мозга лишь в случае массивного и/или длительного поступления. Это связано с растворением пузырьков в потоке крови, с их фрагментацией и возможностью транзитного прохода в венозный сектор с последующей циркуляцией и растворением или накоплением в органах и тканях организма (Шевченко и соавт, 1997). Твердые (солидные) частицы значительно более опасны, особенно те, которые не растворяются в кровотоке (кальцификаты, синтетический материал и другие). Размер эмболов определяет возможность клинической манифестации и ее вариант.

Единственным методом, позволяющим зарегистрировать пассаж эмболического материала по сосудам головного мозга является ультразвуковая доплерография. Для увеличения вероятности детекции микроэмболических сигналов используется транскраниальный доплеровский мониторинг, который выполняется в течение не менее чем 1 часа (при искусственных клапанах сердца - в течение 30 минут) и может достигать 8 часов. Наиболее важной проблемой, сдерживающей широкое распространение данного метода, является необходимость обеспечения автоматической дифференцировки истинных микроэмболических сигналов и артефактов. Современные зарубежные системы обладают такой возможностью, реализованной на основе многоглубинной детекции. Дальнейшее развитие метода многоглубинной детекции привело к созданию М-режима ультразвуковой доплерографии (Moehring and Spencer, 2002). С помощью данной технологии возможно получение информации о кровотоке в широком диапазоне глубин, что позволяет улучшить эмболодетекцию, диагностику интракраниальных стенозов, а также мониторировать процессы реканализации интракраниальных артерий. К сожалению, в настоящее время не существует хорошо апробированных технологий определения состава и размеров эмболического материала, что является принципиально важным для определения клинической значимости выявленных микроэмболических сигналов.

Что касается клинического значения обнаружения микроэмболических сигналов, то доминирующей точкой зрения является следующая: микроэмболические сигналы, являясь асимптомными, представляют собой маркеры и предикторы клинически значимой церебральной макроэмболии. Отсутствие сигналов не исключает церебральную эмболию, а их наличие является предвестником макроэмболии и требует проведения профилактических мероприятий. Длительная и массивная микроэмболизация может вызывать развитие диффузной энцефалопатии, что также предопределяет необходимость выполнения лечебных мероприятий (Futrell, 1998).

Метод доплеровской детекции церебральной эмболии позволяет:

1. установить эмболическую природу церебральных ишемических нарушений;
2. определить локализацию источника эмболии;
3. оценить риск развития церебральных ишемических нарушений при потенциальных кардиальных и каротидных источниках эмболии;
4. определить эмболическую нагрузку на головной мозг при операциях на сердце и сосудах мозга;
5. оценить эффективность антитромботической терапии (Кузнецов, 2001).

Перспективами дальнейшего развития метода являются:

1. более широкое использование систем автоматической доплеровской детекции церебральной микроэмболии;
2. создание систем, позволяющих дифференцировать состав и размеры микроэмболов;
3. использование метода для контроля эффективности антитромбоцитарной терапии.

Третье основное звено патогенеза церебральной эмболии - это процессы, связанные с реципиентной артерией. Эмбол, обтурировавший церебральную артерию, может иметь различную дальнейшую судьбу. Он может подвергнуться спонтанному или индуцированному лизису с частичной или полной реканализацией артерии. В зависимости от длительности обтурации степень повреждения мозга, а также выраженность клинической манифестации может быть различной, вплоть до варианта транзиторной ишемической атаки без формирования инфаркта мозга. Быстрое сокращение остро возникшего и максимального в дебюте неврологического дефицита считается симптомом, патогномичным для церебральной эмболии. Эмбол может фрагментироваться и проходить в более мелкие ветви первоначально обтурированной артерии, что также вызывает сокращение неврологического дефицита. Эмбол также может продолжать перманентно обтурировать артерию, и в этом случае объем повреждения и клиническое течение будет определяться включением коллатеральных путей кровоснабжения (Minematsu et al, 1992; Kaps, 1994; Hornig, 1994).

Другие особенности клинической картины церебральной эмболии, помимо быстрого сокращения дефицита, слабоспецифичны для церебральной эмболии. Среди них: потеря сознания, судороги, головная боль, тошнота и рвота, подъем артериального давления в дебюте. Для кардиогенной церебральной эмболии характерны признаки поражения бассейна задних ветвей левой средней мозговой артерии, поражения нескольких сосудистых бассейнов, а также признаки системной эмболии.

Размеры эмбола, а также эффективность коллатерального кровообращения предопределяют вариант инфаркта мозга. Крупный эмбол, обтурирующий основной ствол артерии основания мозга, вызывает развитие крупного территориального инфаркта,

который может ограничиться подкорковой областью (стриакапсулярный вариант) при хорошо работающих корковых анастомозах. Менее крупный эмбол может обтурировать одну из ветвей артерии основания мозга с развитием небольшого инфаркта корковой локализации. Наконец, наиболее мелкие частицы (менее 200 мкм) могут вызывать появление лакунарных инфарктов вследствие обтурации пенетрирующих артерий. Множественные небольшие инфаркты корковой и подкорковой локализации характерны для инфекционного эндокардита. Эмболы размером около 200 мкм способны привести к развитию "инфарктов водораздела", имитируя гемодинамический вариант инсульта. Таким образом, результаты КТ- и МРТ-визуализации не могут обеспечить диагностику этиопатогенетического подтипа инсульта с достаточной специфичностью (Mast et al, 1994; Schwartz et al, 1998; Takano et al, 1998; Rapp et al, 2000; Кузнецов, 2001).

Эмболический инсульт имеет особое предрасположение к геморрагической трансформации, которая ведет к ухудшению клинического течения заболевания. Частота геморрагической трансформации по данным КТ составляет 58%, а по данным МРТ - 70%, но преобладают петехиальные геморрагии. Причиной трансформации может быть отсроченная реканализация артерии, а также быстрое открытие коллатерального кровообращения на фоне компенсаторно повышенного артериального давления (Ogata et al, 1989; Hornig, 1994). Интересно, что именно геморрагический инфаркт (сначала в легких, а затем в головном мозге) длительное время считался патогномичным для эмболии.

Проведение тромболиза при эмболической обтурации магистральных артерий головного мозга является реальным шансом добиться реканализации и быстро улучшить состояние пациента. Тромболизис существует в двух основных вариантах - системный (внутривенный) и локальный (внутриартериальный). Системный тромболизис может выполняться только с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA). Относительно безопасным является введение препарата в течение первых 3 часов инсульта после выполнения КТ для исключения церебральной геморрагии, признаков злокачественного инфаркта мозга, а также после исключения других противопоказаний. В период от 3 до 6 часов после начала инсульта системный тромболизис может быть выполнен только после проведения МРТ с диффузионным и перфузионным режимом для выявления наличия несоответствия зоны диффузионных и перфузионных нарушений, а также МР-ангиографии для подтверждения сохраняющейся артериальной окклюзии (Ringleb et al, 2002). В настоящее время проходят клинические испытания препарата десмотеплаза, для которого предположительное "терапевтическое окно" составляет 9 часов. Локальный тромболизис требует использования эндоваскулярной техники и может быть выполнен с помощью rtPA, а также про-урокиназы. "Терапевтическое окно" является более широким: до 6 часов при окклюзии средней мозговой артерии, до 9 часов при окклюзии основной артерии. Такой вид тромболизиса является более безопасным. С помощью эндоваскулярной техники возможны и другие варианты реканализации, обычно дополняемые выполнением стентирования.

Новым вариантом тромболизиса является неинвазивный сонотромболизис. Обтурированная артерия озвучивается низкочастотным ультразвуком, что само по себе может вызвать реканализацию, но обычно используется в сочетании с медикаментозным тромболизисом и почти вдвое повышает его эффективность.

Перспективными направлениями в развитии технологий реканализации являются:

1. широкое использование тромболизиса;
2. расширение терапевтического окна для использования тромболизиса

- (дополнительные диагностические тесты, новые препараты, сочетание с нейропротекцией);
- использование новых методов реканализации (сонотромболизис, эндоваскулярные процедуры).

Таким образом, церебральная эмболия остается одним из наиболее актуальных и активно развивающихся направлений в современной ангионеврологии. Российским специалистам необходимо более активно использовать достижения мировой медицины, а также проводить собственные изыскания в этом направлении.

Материалы, использованные при подготовке лекции, являются результатом длительной совместной работы неврологов и сердечно-сосудистых хирургов Национального медико-хирургического центра имени Н.И.Пирогова Минздрава России и Военно-медицинской академии. Выражаю искреннюю признательность академику РАМН профессору Шевченко Ю.Л., профессору Одинаку М.М., профессору Михайленко А.А., а также сотрудникам кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ НМХЦ (Виноградов О.И.), кафедры сердечно-сосудистой хирургии ИУВ НМХЦ (Борисов И.А.), кафедры нервных болезней ВМА (Вознюк И.А., Кучеренко С.С., Колбин Ю.Ю., Лупеев А.В.), кафедры сердечно-сосудистой хирургии ВМА (Хубулава Г.Г., Ерофеев А.А., Шихвердиев Н.Н., Прокофьев А.В., Пырьев В.Б., Арсенова Н.А.).

Источники:

- Акимов Г.А. Нервная система при острых нарушениях кровообращения.- Л.: Медицина, 1971.- 263 с.
- Бадалян Л.О. Неврологические синдромы при болезнях сердца.- М.: Медицина, 1975.- 336 с.
- Кузнецов А.Н. Кардиогенная и артерио-артериальная церебральная эмболия: Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. : д-ра мед. наук.- СПб., 2001.- 32 с.
- Кучеренко С.С. Клинико-инструментальные паттерны патогенетических вариантов ишемического инсульта: Автореф. дис. : канд. мед. наук.- СПб., 2004.- 20 с.
- Осложнения при операциях на открытом сердце: Основы реаниматологии в кардиохирургии / В.И.Бураковский, Я.Л.Рапопорт, Г.Г.Гельштейн и др.- М.: Медицина, 1972.- 304 с.
- Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита.- СПб.: Наука, 1995.- 229 с.
- Шевченко Ю.Л., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг: Церебральная гемодинамика и неврологические исходы операций на сердце.- СПб.: Наука, 1997.- 152 с.
- Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н. Кардиоэмболический инсульт.- СПб., 1997.- 66 с.
- Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke.- 1993.- Vol. 24.- P. 35-41.
- Antiplatelet Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy // Brit. Med. J.- 1994.- Vol. 308.- P. 81-106; P. 159-168; P. 235-246.
- Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance / Ed. by Caplan L.R.- London, etc.: Springer-Verlag, 1995.- 380 p.
- Caplan L.R. Brain embolism revisited // Neurology.- 1993.- Vol. 43.- P. 1281-1287.
- Caplan L.R. Clinical diagnosis of brain embolism // Cerebrovasc. Dis.- 1995.- Vol. 5.- P. 79-88.

14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*.- 1996.- Vol. 348.- P. 1329-1339.
15. Cardiogenic brain embolism // *Arch. Neurol.*- 1986.- Vol. 43.- P. 71-84.
16. Cohen A. Atheroma of the aortic arch and embolic risk // *Ann. Cardiol. Angeiol.*- 1998.- Vol. 47.- P. 683-689.
17. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals // *Stroke*.- 1995.- Vol. 26.- P. 1123.
18. Cujec B., Polasek P., Voll C., Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients // *Stroke*.- 1991.- Vol. 22.- P. 727-733.
19. Delcker A., Diener H.C. Neurologische Diagnostik und therapeutische Massnahmen bei zerebralen Embolien // *Herz*.- 1991.- Jg. 16.- S. 434-443.
20. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., et al. European Stroke Prevention Study: 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.*- 1996.- Vol. 143.- P. 1-13.
21. Futrell N. Pathophysiology of acute ischemic stroke: New concepts in cerebral embolism // *Cerebrovasc. Dis.*- 1998.- Vol. 8, suppl. 1.- P. 2-5.
22. Georgiadis D., Baumgartner R.W., Karatschai R., et al. Further evidence of gaseous embolic material in patients with artificial heart valves // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*- 1998.- Vol. 115.- P. 808-810.
23. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association // *Stroke*.- 2003.- Vol. 34.- P. 1056-1083.
24. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts // *Mayo Clin. Proc.*- 1984.- Vol. 59.- P. 17-20.
25. Hanna J.P., Furlan A.J. Cardiac disease and embolic sources // Caplan L.R., ed. *Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance*.- London, etc.: Springer-Verlag, 1995.- P. 299-315.
26. Hart R.G., Kagen-Hallet K., Joerns S.E. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infectious endocarditis // *Stroke*.- 1987.- Vol. 18.- P. 1048-1056.
27. Heiro M., Nikoskelainen J., Engblom E., et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: A 17-year experience in a teaching hospital in Finland // *Arch. Intern. Med.*- 2000.- Vol. 160.- P. 2781-2787.
28. Herrschaft H. Herzkrankheiten als Ursache zerebraler Symptome und Syndrome // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*- 1990.- Jg. 58.- S. 287-300.
29. Hornig C.R. Risk evaluation of anticoagulant therapy in cardioembolic stroke // Dorndorf W., Marx P., eds. *Stroke prevention*.- Basel, etc.: Karger, 1994.- P. 165-179.
30. Kaps M. Detection of embolic events by ultrasound // Dorndorf W., Marx P., eds. *Stroke prevention*.- Basel, etc.: Karger, 1994.- P. 153-164.
31. Kessler C.M. Intracerebral platelet accumulation as evidence for embolization of carotid origin // *Clin. Nucl. Med.*- 1992.- Vol. 17.- P. 728-729.
32. Kessler C., von Maravic M., Bruckmann H., Kompf D. Ultrasound for the assessment of the embolic risk of carotid plaques // *Acta Neurol. Scand.*- 1995.- Vol. 92.- P. 231-234.
33. Mast H., Thompson J.L., Voller H., et al. Cardiac sources of embolism in patients with pial artery infarcts and lacunar lesions // *Stroke*.- 1994.- Vol. 25.- P. 776-781.
34. Minematsu K., Yamaguchi T., Omae T. "Spectacular shrinking deficit": Rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus // *Neurology*.- 1992.- Vol. 42.- P. 157-162.
35. Moehring M.A., Spencer M.P. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral

- blood flow and tracking emboli // *Ultrasound Med. Biol.*- 2002.- Vol. 28.- P. 49-57.
36. Mohr J.P. Classification of strokes: Experience from Stroke Data Banks // Dorndorf W., Marx P., eds. *Stroke prevention.*- Basel, etc.: Karger, 1994.- P. 1-13.
 37. Ogata J., Yutani C., Imakita M. et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke // *Stroke.*- 1989.- Vol. 20.- P. 876-883.
 38. Rapp J.H., Pan X.M., Sharp F.R., et al. Atheroemboli to the brain: Size threshold for causing acute neuronal cell death // *J. Vasc. Surg.*- 2000.- Vol. 32.- P. 68-76.
 39. Ringleb P.A., Schellinger P.D., Schranz C., Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: Useful or harmful? // *Stroke.*- 2002.- Vol. 33.- P. 1437-1441.
 40. Schwartz A., Gass A., Hennerici M.G. Is there a need to reclassify acute stroke patients? // *Cerebrovasc. Dis.*- 1998.- Vol. 8, suppl. 1.- P. 9-16.
 41. Spencer M.P. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy // *Stroke.*- 1997.- Vol. 28.- P. 685-691.
 42. Takano K., Yamaguchi T., Minematsu K., et al. Differences in clinical features and computed tomographic findings between embolic and non-embolic acute ischemic stroke: A quantitative differential diagnosis // *Int. Med.*- 1998.- Vol. 37.- P. 141-148.
 43. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: Update 2003 // *Cerebrovasc. Dis.*- 2003.- Vol. 16.- P. 311-337.
 44. *The heart and stroke* / Ed. by Furlan A.J.- London, etc.: Springer-Verlag, 1987.- 380 p.
 45. Virchow R. Ueber die akut Entzündung der Arterien // *Virchows Arch Path Anat.*- 1847.- Vol. 1.- S. 272-378.

