

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Саржевский В.О., Федотов Д.Ю.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова,
Москва

УДК: 616.37-006.6-079.1

RATIONAL SERUM TUMOR MARKER USE IN DIAGNOSTICS OF PANCREAS CANCER

Stojko Yu.M., Levchuk A.L., Sarzhevskij V.O., Fedotov D.Yu.

В клинической практике применяется серологическая диагностика рака поджелудочной железы. Положительными сторонами ее является неинвазивность и относительно низкая стоимость. Существует 5 типов серологических маркеров: муцинпроизводные гликопротеиновых структур (СА 19-9), онкофетальные гликопротеины (РЭА), эпителиальные мембранные антигены, ферменты (эластаза 1), гормоны [2]. В современной клинике наиболее широко применяется изучение уровня СА 19-9 в плазме крови, чувствительность которого составляет 83%, специфичность – 82%. Повышенный уровень СА 19-9 в панкреатическом соке выявляется почти в 80% случаев, что сопоставимо с результатами исследования плазмы крови. Данные опухолевые маркеры применяют для мониторинга и прогнозирования течения заболевания. Увеличение уровня маркеров свидетельствует о рецидиве заболевания. Средняя продолжительность жизни больных, у которых уровень маркеров (СА 19-9) нормализуется после оперативного вмешательства, составляет около 1,5 лет, против 7 месяцев в случаях, когда нормализации уровня не отмечается [8].

Использование другого онкомаркера – канцероэмбрионального антигена (РЭА) для определения наличия злокачественной опухоли показано в меньшей степени, т.к. его чувствительность не превышает 33% при специфичности 95%. Высокий уровень РЭА в сочетании с повышением уровня СА19-9 является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Существуют и более отдаленные перспективы использования онкомаркеров: более дифференцированный подбор химиотерапевтического лечения, а также разработка различных вариантов генной терапии [5].

Таким образом, комбинация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических методов диагностики опухолевого процесса имеет практическое значение в раннем выявлении рака поджелудочной железы, в более точном определении индивидуального прогноза течения онкологического процесса, что, несомненно, имеет значение в выборе адекватного метода лечения пациента, и в мониторинге заболевания с целью раннего выявления его рецидива.

Использование в клинической практике анализа на специфические компоненты опухолевой ткани – онкомаркеры представляется в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений при дифференциальной диагностике различных новообразований. Биохимический анализ, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет не только определить наличие в исследуемом материале клеток опухоли, но и очень часто прогнозировать ее развитие. В настоящее время известно большое количество тестов на онкомаркеры, характерных для разных типов опухолей.

Несомненно, идеальный маркер должен быть компонентом клетки, без которого невозможен рост опухоли, в то же время он должен отсутствовать в нормальной клетке поджелудочной железы, для которой количество делений ограничено. Все это в целом дает гарантию того, что тест на данный онкомаркер будет максимально эффективным в отношении правильной постановки диагноза на злокачественность. Одним из наиболее современных многообещающих онкомаркеров, отвечающих вышеуказанным требованиям, – является теломераза. Высокая теломеразная активность не характерна для ткани доброкачественных новообразований поджелудочной железы, однако показатели ее возрастают при переходе от группы папиллярно-муцинозных опухолей к группе злокачественных, что позволяет рассматривать теломеразу как высокоспецифичный маркер, в 100% наблюдений свидетельствующий о раке поджелудочной железы [3, 7]. При обоснованном подозрении на рак поджелудочной железы и нормальных значениях онкомаркеров (СА 19-9, РЭА), параллельно с морфологическим исследованием, полученного из пункционной гистобиопсии тканевого материала, целесообразно проводить также и анализ теломеразной активности в указанном образце ткани [6].

Заболеваемость раком поджелудочной железы составляет 10 случаев на 100 тыс. человек в год и прогрессивно растет во всем мире [5]. Ко времени постановки диагноза, более чем у 85% больных рак поджелудочной железы распространяется за пределы органа, поэтому выполнение радикальной операции невозможно. Особенно сложна диагностика рака поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита. Онкомаркером вы-

бора в этом случае является СА 19-9, чувствительность которого, независимо от степени дифференцировки опухоли, составляет 86%, а специфичность – 91%. Свыше 60% пациентов с операбельными опухолями поджелудочной железы имеют повышенный уровень СА 19-9, и он удваивается за период 1–4 месяца. Но повышение уровня маркера выявляется менее чем у 55% пациентов с размерами опухоли менее 3 см, т.е. нормальный уровень СА 19-9 не исключает наличие рака поджелудочной железы. Исходя из этого, по рекомендации Klapdor, у пациента старше 45 лет с эпигастральной симптоматикой, наряду с визуализирующими методами обследования (УЗИ, СКТ, МРТ, ЭндоУЗИ), рекомендуется определение СА 19-9 через 3 недели после болевого приступа, особенно если причина болевого приступа остается неясной, а беспокоящие клинические симптомы остаются. Уровень СА 19-9 при раке поджелудочной железы более 1000 Ед/мл обычно свидетельствует о вовлечении лимфатических узлов, а более 10000 Ед/мл указывает на гематогенную диссеминацию.

Помимо СА 19-9 при раке поджелудочной железы используется СА 242 и РЭА, обсуждается значение маркера СА 72-4. Преимуществом этих маркеров является то, что их уровень не зависит от проявлений холестаза. Однако, чувствительность СА 242 для диагностики онкологического процесса в поджелудочной железе варьируется от 41 до 75% при специфичности – 85–95%. При равной специфичности (90%) чувствительность СА 242 для дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы и хронического панкреатита выше, чем СА 19-9. Эти онкомаркеры являются значимыми независимыми прогностическими факторами: медиана выживаемости составляет 8 и 20 месяцев для пациентов с концентрацией СА 19-9 выше и ниже медианы [4, 7]. После операции медиана выживаемости возрастает при нормализации уровня СА 19-9. Прогноз для пациентов с дооперационным уровнем СА 242 менее 25 Ед/мл значительно более благоприятный, чем для тех, у кого концентрация СА 242 была выше, вне зависимости от стадии онкологического процесса. Снижение СА 19-9 более чем на 20%, по сравнению с исходной после восьми недель полихимиотерапии, считается лучшим индикатором ответа на лечение и выживаемость, чем компьютерная томография. Динамические определения уровня СА 19-9 у пациентов после химиотерапии предсказывают вероятность рецидива заболевания с чувствительностью 100% и специфичностью – 88% [1, 6].

В заключение следует отметить, что определение онкомаркеров дает возможность раннего выявления опухолей поджелудочной железы при скрининговых обследованиях пациентов групп высокого риска и их идентификации. Онкомаркеры оказывают реальную помощь при мониторинге течения заболевания, оценки эффективности комбинированного лечения (резекция поджелудочной железы, адьювантная или неоадьювантная противоопухолевая терапия, системная химиотерапия,

радиохимиотерапия, иммунотерапия) и прогноза. Последнее представляет интерес для подразделения пациентов на группы риска с целью последующего определения показаний к дополнению оперативного лечения химио-, гормоно- или лучевой терапии. Динамическое наблюдение за онкомаркерами СА 19-9 и СА 242 позволяет объективизировать ремиссию онкологического заболевания, выявить рецидивы задолго до их клинического манифестирования. Согласно рекомендациям ВОЗ, исследования должны проводиться не реже одного раза в месяц в течение первого года после хирургического лечения, один раз в два месяца в течение второго года и один раз в три месяца в течение третьего года наблюдения. Комбинация нескольких маркеров (СА 19-9, РЭА, СА 242, теломераза) может быть с успехом использована для выявления первичной локализации опухоли при ее метастазировании с ПЭТ-КТ. Динамическое исследование уровня онкомаркеров позволяет дифференцировать доброкачественное и злокачественное заболевание поджелудочной железы по скорости повышения уровня маркера, которая при доброкачественных заболеваниях крайне низка. Определение сывороточных маркеров (СА 19-9, СА 242) позволяет выявлять группы пациентов повышенного риска по развитию злокачественного заболевания поджелудочной железы, установить предполагаемый источник опухоли у пациентов до начала углубленного инструментального обследования, что помогает определиться с перечнем назначения действительно необходимых диагностических методов, определять первичный источник генерализованного злокачественного процесса у пациентов с запущенными формами заболевания, построить правильный алгоритм лечения рака поджелудочной железы в зависимости от стадийности онкологического заболевания.

Литература

1. Фатех-Магдам А. Рациональное использование опухолевых маркеров / А. Фатех-Магдам, П. Стиебер. – М.: Roche-Diagnostics, – 1993. – 54 с.
2. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях / В.В. Долгов [и др.]. – 2007. – С. 183–191.
3. Дати Ф. Лабораторные тесты и их клиническое применение / Ф. Дати, Э.М. Мецман. – 2007. – С. 91–94.
4. Еремина Е.Ю. – Значение сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварительной системы / Е.Ю. Еремина // Гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 32–37.
5. Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, РАМН. – 2008. – С. 91–92.
6. Perkins G.L. Serum tumor markers / G.L. Perkins, E.D. Stater, G.K. Sanders // American Family Physician. – 2003. – № 6. – С. 1075–1082.
7. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic // Clin Chem. – 2002. – N 48. – С. 1151–1159.
8. Rovlston G.E. Molecular diagnosis of cancer: methods and protocols / G.E. Rovlston, G.M. Bartlett // Human Press. – 2004. – 216 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДОППЛЕРОВСКОЙ ДЕТЕКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

Рыбалко Н.В.

*Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова,
Москва*

УДК: 616.831-005.7-073.432.1

CLINICAL USE OF DETECTION DOPPLER CEREBRAL EMBOLISM

Rybalko N.V.

Церебральный инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире. Согласно классификации TOAST (Trial of Org Acute Stroke Treatment) выделяют 3 основных этиопатогенетических варианта (подтипа) ишемического инсульта. Это кардиоэмболический инсульт, атеротромбоэмболический (церебральная макроангиопатия) и лакунарный инсульт (церебральная микроангиопатия). Кроме того, выделяют также инсульт с установленной редкой этиологией и инсульт с неустановленной этиологией [7]. Большинство подтипов ишемического инсульта являются результатом церебральной микро- и макроэмболии.

По результатам исследования Serena с соавт. микроэмболические сигналы (МЭС) в остром периоде ишемического инсульта регистрируются в 20.5% случаев артериальных источников эмболии; 17.1% кардиальных источников эмболии и 5% случаев криптогенного инсульта. Не выявляются МЭС в случае остро возникшей церебральной микроангиопатии [41].

Понятие церебральная эмболия – гораздо более широкое, чем эмболический инсульт. Острые манифестные формы, которые обозначаются как церебральные ишемические события (инсульты и транзиторные ишемические атаки), развиваются при попадании в сосуды головного мозга крупных эмболов (макроэмболия). Более частым событием, чем макроэмболизация, является микроэмболизация. В большинстве случаев она является асимптомной, но при длительном или массивном существовании может проявиться в виде разнообразной очаговой или рассеянной неврологической симптоматики [4, 9].

Диагностика церебральной эмболии является сложной задачей, поскольку ни один из клинико-диагностических признаков, связанных как с донорским источником, так и с реципиентной артерией, не является патогномичным. Транскраниальная доплерография (ТКДГ) – это единственная высокочувствительная неинвазивная методика для регистрации пассажа эмболического материала в церебральном сосудистом русле в реальном времени.

За последние двадцать лет было проведено огромное количество исследований, посвященных доплеровской детекции церебральной эмболии, в результате которых было доказано наличие микроэмболов в мозговом кро-

вооте. МЭС были выявлены при различных патологических процессах: атеросклеротическом стенозе каротидных артерий и дуги аорты, фибрилляции предсердий, остром инфаркте миокарда, искусственных клапанах сердца, открытом овальном окне, а также во время проведения операций на открытом сердце и сосудах (каротидная эндартерэктомия, ангиопластика со стентированием) и инвазивных диагностических мероприятий (ангиография и др). Пациенты, у которых были обнаружены МЭС, особенно в большом количестве, относились к группе с высоким риском развития инсульта. Кроме того, детекция МЭС необходима для локализации источника эмболии, мониторинга эффективности проводимой антитромботической и антикоагулянтной терапии, а также наблюдения во время проведения инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств.

Консенсус по доплеровской детекции церебральной эмболии в 1998 году установил, что МЭС может быть определен как коротко длящееся (< 0.01–0.03 с), однонаправленное повышение интенсивности сигнала (> 3 дБ) в пределах спектра доплеровской частоты. МЭС появляются вне зависимости от стадии сердечного цикла и продуцируют специфический «свистящий» или «щелкающий» звук при прохождении через «контрольный объем» [39].

Клинические состояния, сопровождающиеся наличием МЭС в церебральном сосудистом русле

Операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Патология мозга находится в центре внимания с момента возникновения кардиохирургии, поскольку операции на сердце, особенно в условиях искусственного кровообращения, как оказалось, обладают потенциальным мультифакторным риском для всех уровней нервной системы. Основной объект кардиохирургической агрессии – система мозгового кровообращения, нарушение деятельности которой предопределяет развитие разнообразной неврологической патологии. Поэтому первоочередной задачей является адекватная оценка церебральной гемодинамики в периоперационном периоде, а также прогнозирование результата агрессии [3].

Проведенные исследования подтверждают прямую зависимость количества регистрируемых МЭС во время проведения аортокоронарного шунтирования и тяжесть постоперационных неврологических осложнений [10, 14].

Массивная мозговая эмболия – важное, но относительно редкое осложнение при операциях на сердце. В то же время микроэмболия – практически неизбежное следствие обычных технологий искусственного кровообращения [45]. Поэтому повреждающие эффекты микроэмболов – постоянная причина беспокойства с первых дней его использования. В этом процессе участвуют многие агенты: пузырьки газа, капельки жира, антифомсилан, агрегаты тромбоцитов, денатурированный протеин и коагуляты фибрина, и даже облицовка пластиковых трубок, используемых в аппарате искусственного кровообращения [3].

Особое внимание обращается на такие повреждающие эффекты газовых микроэмболов как: разрушение эндотелия сосудов, разрыв гематоэнцефалического барьера, агрегация лейкоцитов, увеличение адгезии тромбоцитов, отложения фибрина в микроваскулярном русле [28].

Шевченко Ю.Л. с соавт. обобщили результаты обследования 209 пациентов кардиохирургического профиля [3]. Среди них 149 больных с пороками сердца различной этиологии, вида и степени тяжести и 60 – с ишемической болезнью сердца. Из числа обследованных больных были прооперированы 194: 88 пациентам было выполнено протезирование клапанов сердца, 60 пациентам аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, 46 пациентов подверглись закрытой митральной комиссуротомии.

Эмболия церебральных артерий во время операции на сердце в условиях искусственного кровообращения была зарегистрирована в 100% случаев. Подавляющее число микрочастиц имели «высокоэнергетический» спектр сигнала, сходный с паттерном газовой эмболии. Только при канюляции аорты регистрировались относительно «низкоэнергетические» частицы, сходные с паттерном материальной эмболии.

Основываясь на экспериментальных исследованиях критериев макроэмболии как высокоамплитудного сигнала длительностью более 100 мс, была определена частота регистрации микро- и макроэмболии на различных этапах операции в зависимости от типа оксигенатора (мембранный или пузырьковый). Было установлено, что применение мембранного оксигенатора значительно уменьшает уровень микроэмболии на всех этапах перфузии, в то же время количество макроэмболии оставалось относительно постоянным. Сравнение операций аортокоронарного шунтирования и хирургических коррекций пороков сердца показало значительное снижение частоты макроэмболии на этапе снятия с зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности у больных, полости сердца которых не вскрывались. Было установлено, что газовая микроэмболия преимущественно обусловлена

работой пузырькового оксигенатора, в то время как макроэмболия газовыми частицами происходит из скопившихся в полостях сердца пузырьками воздуха [3].

Послеоперационный мониторинг мозгового кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца и аневризмой восходящей аорты, оперированных в условиях искусственного кровообращения проводился в исследовании Сандрикова и соавт. Микроэмболы газового происхождения регистрировались в течении двух часов, в то время как материальные до 4-х часов послеоперационного периода [2].

Значение микроэмболии как практически неизбежного следствия обычных технологий искусственного кровообращения было неоднократно подтверждено и в зарубежных исследованиях последних лет [10, 12, 27, 28, 33, 52].

Хирургическое лечение атеросклеротических поражений артерий каротидного бассейна

Эффективность проведения каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) у пациентов с симптомным и асимптомным стенозом каротидных артерий в большой степени зависит от постоперационных осложнений [36]. Допплеровский мониторинг играет значимую роль в минимизации случаев развития инсульта в послеоперационном периоде, так как является методикой, позволяющей выявлять и дифференцировать микроэмболические сигналы, периоды интраоперационной гипоперфузии и послеоперационной гиперперфузии [13].

Мета-анализ проведенных исследований выявляет прямую зависимость между количеством зарегистрированных в процессе проведения КЭЭ микроэмболических сигналов и высоким риском развития церебральных ишемических событий в послеоперационном периоде [6, 13, 44].

Установлено, что более десяти зарегистрированных в раннем постоперационном периоде за час МЭС являются предиктором возможного развития инсульта или ТИА на ипсилатеральной стороне [6] и ассоциируется с высоким риском развития постоперационных ишемических очагов в головном мозге по данным МРТ [13].

Частота развития смерти и летальных осложнений в группе пациентов, подвергшихся КАС, сопоставима с группой пациентов после КЭЭ, но основное количество МЭС регистрируются во время проведения эндоваскулярного хирургического вмешательства [18].

Ряд исследователей, использовавших билатеральный доплеровский мониторинг, обнаружили, что назначение моноантиагрегантной терапии (дипиридамол, аспирин или клопидогрель) после проведения КЭЭ не влияет на возникновение МЭС в постоперационном периоде, тогда как прием моно- или двойной антиагрегантной терапии (клопидогрель 75 мг или/и аспирин 75 мг) до, во время и после проведения КЭЭ значительно снижает возникновение эмболических осложнений после про-

веденного оперативного вмешательства [18]. Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистых хирургов КАС должна проводиться под контролем двойной антиагрегантной терапии (клопидогрель 75 мг и аспирин 325 мг) [26].

В исследовании Абузайд выявлено, что антиагрегантная терапия и хирургическое лечение (эндартерэктомия) приводят к достоверному уменьшению частоты церебральных микроэмболий у пациентов со стенозированием каротидных артерий [1].

Таким образом, операции на сердце в условиях искусственного кровообращения и операции (манипуляции) на артериях головного мозга должны проводиться с использованием транскраниального доплеровского мониторинга как средства минимизации интраоперационной эмболизации. При длительной микроэмболизации после операций на артериях головного мозга показаны усиление антитромботической терапии или повторная операция [3].

Церебральная микроэмболия изучена с помощью ультразвуковой доплерографии при многих патологических процессах. Имеются данные о частоте детекции микроэмболических сигналов у пациентов с потенциальными кардиальными и каротидными источниками эмболии [16].

При потенциальном нативном кардиальном источнике (общая частота – 23%)

1. При инфекционном эндокардите – 43%;
2. При левожелудочковой аневризме – 34%;
3. При внутрисердечном тромбе – 26%;
4. При дилатационной кардиомиопатии – 26%;
5. При неклапанной мерцательной аритмии – 21%;
6. При поражении клапанов сердца – 15%

При искусственных клапанах сердца (55%)

1. Механических – 58%
2. Свиных – 43%
3. Гомотрансплантных – 20%

При каротидном источнике (28%):

1. Симптомном – 52%
2. Асимптомном – 7%

Атеросклеротические стенозы экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий

Согласно проведенным за последнее десятилетие работам, стенозы каротидных артерий являются одним из доминирующих источников церебральной микроэмболии [4, 9, 16, 40, 41]. Частота регистрации МЭС составляет 43% у пациентов с симптомным каротидным стенозом и 10% пациентов с асимптомным каротидным стенозом [40].

Имеется ряд систематических исследований прогностической значимости МЭС у пациентов с атеросклеротическим стенозом каротидных артерий, по результатам которых наличие МЭС в церебральном потоке указывает на высокий риск развития цереброваскулярных событий.

В исследовании King с соавт. верифицированные МЭС являются предикторами повторного церебрального ишемического события у пациентов с симптомным каротидным стенозом в остром периоде инсульта. Для группы пациентов с асимптомным каротидным стенозом полученные данные не являлись статистически значимыми [22].

Другие работы, в которых проводилось определение МЭС у пациентов с асимптомным каротидным стенозом, показали противоположные значения.

Результаты исследования ACES (Asymptomatic Carotid Emboli Study), посвященное оценке риска развития инсульта у данной категории пациентов, подтвердило прогностическую значимость МЭС как «маркера» возможной церебральной макроэмболии [30].

Установлено, что максимальное количество микроэмболических сигналов регистрируется непосредственно после развившегося церебрального ишемического события, тогда как эмбологенная активность в течение шести недель прогрессивно уменьшается [20].

Большинство исследований, использовавших ТКДГ СМА, обнаружили, что наличие интралюминарного тромбоза, бляшки с нестабильной поверхностью и изъязвлениями ассоциировалось с очень высокой частотой возникновения МЭС у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий [1, 26, 47, 49]. МЭС регистрируются у 26% пациентов с симптомным каротидным стенозом и морфологически нестабильной атеросклеротической бляшкой [49]. Подтверждено, что сочетание таких двух факторов как ультразвуковые характеристики атеросклеротической бляшки (эхопозитивность) и выявленные МЭС увеличивают ежегодный риск развития инсульта до 8% [47]. По мнению авторов, подобная схема может применяться при решении вопроса о проведении хирургической профилактики инсульта. Связь между количеством доплерографически регистрируемых МЭС и процессом воспаления в атеросклеротической бляшке подтверждена результатами проведенной позитронно-эмиссионной томографии [34].

Имеется также сообщение об отсутствии корреляции между частотой регистрации МЭС, ультразвуковыми и морфологическими характеристиками атеросклеротической бляшки [53].

Несмотря на существующие стандарты антиагрегантной терапии, церебральная микроэмболия встречается у 30% пациентов с симптомными каротидными стенозами [53]. Проведение билатерального доплеровского мониторинга пациентам с симптомным каротидным стенозом и получавшим антиагрегантную терапию в 32.0% случаев позволило выявить МЭС в СМА на стороне стенозирования, и в 4.5% МЭС на асимптомной стороне [53].

В случае процесса рестенозирования, атеросклеротические бляшки, появившиеся в течении года после проведенной КЭЭ, имеют сходную по ультразвуковым характеристикам структуру и эмбологенный потенциал подобный первичным стенозам [46].

Атерома дуги аорты

Атерома дуги аорты в течение длительного времени не рассматривалась в качестве самостоятельного источника эмболии, а только как маркер системного атеросклероза [9]. Проведенные исследования установили, что данная патология может быть значимым риском развития инсульта [9, 40].

МЭС выявляются в 14,3% случаев у пациентов с атеромой дуги аорты более 4 мм. Несмотря на низкую распространенность данной патологии, существует связь атеромы дуги аорты с МЭС с церебральной эмболией [50].

Атеросклеротические стенозы интракраниальных артерий

Церебральная микроэмболия играет важную роль в генезе ишемического инсульта у пациентов с интракраниальным атерогенным стенозом [51]. Частота регистрации МЭС составляет 25% у пациентов с симптомным стенозом интракраниальных артерий. МЭС отсутствуют у пациентов с асимптомным стенозом интракраниальных артерий [22].

Исследования, посвященные прогностической значимости регистрации МЭС у пациентов со стенозами артерий Виллизиева круга, малочисленны. Lam с соавт. выявили, что частота встречаемости церебральных ишемических событий в группе МЭС позитивных пациентов составляла 38%; в МЭС негативной группе – 18% [24].

Метанализ проведенных с 1996 по 2012 годы работ позволил Wu с соавт. сделать выводы о значимой роли церебральной микроэмболии в генезе ишемического инсульта у пациентов с интракраниальными артериальными стенозами атеросклеротического происхождения. В работе подчеркивается необходимость использования доплеровской детекции церебральной микроэмболии для верификации источника эмболии, оценке тяжести инсульта, терапевтической эффективности проводимых мероприятий и риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения [51].

Тромболизис и регистрация МЭС в церебральном сосудистом русле

Тромболизис – общепринятая терапия ишемического инсульта в острейшем периоде. ТКДГ является необходимой методикой для оценки эффективности и безопасности проводимой реканализации. МЭС, выявленные при проведении на стороне артериальной обструкции, указывают на растворение тромба и реканализацию интракраниальной артерии, служат предиктором хорошего восстановления неврологического дефицита [15]. При проведении тромболитической терапии МЭС регистрируются в СМА в 19 % случаев по данным Alexandrov с соавт. [8]; в 37,1% случаев по данным Шлык [5].

Ангиография

МЭС, выявляемые во время проведения ангиографии могут быть обусловлены наличием газовых частиц

при инъекции контраста, или отрывом атероматозного материала из сформированного в катетере тромба.

В исследовании Bendszus с соавт. большинство МЭС имели характеристики газовых пузырьков и были клинически асимптомными. Количество детектируемых МЭС коррелировало с объемом введенного контраста, наличием сопутствующей церебральной сосудистой патологии и длительностью проведения процедуры [11].

Кардиальные источники церебральной микроэмболии

Около 15–30% всех ишемических инсультов имеют кардиогенную этиологию [4].

Проспективные исследования показывают, что частота повторного инсульта и системной эмболии у этой группы пациентов очень высока, и составляет около 20% [9].

Искусственные клапаны сердца

Искусственные клапаны сердца являются хорошо известным потенциальным кардиальным источником эмболии и достаточно частой причиной нарушений мозгового кровообращения [15]. В результате внедрения транскраниальной доплерографии, была выявлена высокая частота регистрации микроэмболических сигналов и их большое количество у данной группы пациентов. По данным разных авторов МЭС регистрируются до 90% случаев [4, 15, 16, 34].

В исследовании Шевченко Ю.Л. с соавт. МЭС были зарегистрированы у 11,4 % пациентов при проведении рутинной ультразвуковой доплерографии и у 22,7% пациентов при проведении 30-минутного транскраниального доплеровского мониторинга. Эмболическая нагрузка на головной мозг составила от 2 до 15 микроэмболических сигналов за 30 минут (в среднем – 6.9 ± 4.3), то есть не носила критического характера [4].

Skjelland M. с соавторами детектировали МЭС у 56% пациентов с механическими клапанами сердца. Для дифференцировки состава эмболического материала применялся мультиспектральный доплер. Твердые МЭС верифицировались в 35% случаев и ассоциировались с предшествующими ишемическими инсультами/ ТИА в анамнезе [34].

Фибрилляция предсердий

Распространенность фибрилляции предсердий составляет до 1,7% в популяции 60–64 года и 6% в популяции старше 75 лет [48]. Распространенность инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий составляет 4,5% в год [3]. В случае, когда фибрилляция предсердий сочетается со стенозом митрального клапана, риск инсульта составляет в 17 раз больше [48]. Большинство инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий эмболической этиологии; МЭС регистрируются в 21% случаев [16].

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий подробно изучалась многими исследователями. Развитие методов малоинвазивной хирургии с

целью коррекции ритма сердца, таких как радиочастотная абляция (РЧА), привела к предпосылке исследования эффективности и безопасности применения данных методик.

В исследовании Nagy-Baló с соавт. [35] проводилась сравнительная оценка безопасности двух методов РЧА сердца у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. МЭС газовой природы регистрировались во всех случаях проведения РЧА.

Инфаркт миокарда

У 2.5% пациентов острый инфаркт миокарда осложняется развитием инсульта в пределах 2-4 месяцев [9]. В проспективном исследовании у пациентов с инфарктом миокарда передней стенки МЭС были зарегистрированы в 21% случаев [9].

Инфекционный эндокардит

Инфекционный эндокардит является чрезвычайно тяжелым заболеванием с летальностью, достигающей при консервативном лечении 80% [4]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении инфекционного эндокардита частота неврологических осложнений заболевания остается в последние десятилетия на высоком уровне. Инсульт является наиболее частой неврологической манифестацией инфекционного эндокардита. МРТ головного мозга демонстрирует в большинстве случаев множественные ишемические очаги [37].

Ряд авторов изучали микроэмболизацию церебрального русла у пациентов с инфекционным эндокардитом с помощью транскраниального доплеровского мониторинга. Georgiadis и соавт. выявили МЭС у 43% пациентов данной категории [14].

Неврологические осложнения регистрировались у 83.3% МЭС позитивных пациентов и у 33.3% пациентов без МЭС [25].

Дилатационная кардиомиопатия

Распространенность эмболических осложнений у пациентов с дилатационной кардиомиопатией составляет 4% в год, МЭС детектируются у одной трети пациентов [12].

Системные заболевания

МЭС в церебральном сосудистом русле выявляются при первичном антифосфолипидном синдроме, синдроме Снеддона, системной красной волчанке, болезни Бехчета, артериите Такаясу и значительно влияют на количество цереброваскулярных инцидентов у данной категории пациентов [23].

Диссекция каротидных артерий

У половины пациентов с диссекцией, осложнившейся инсультом или ТИА, регистрируются МЭС. При клинически латентной диссекции каротидных артерий МЭС отмечаются в 13% случаев [32].

Необходимо подчеркнуть, что большинство МЭС являются асимптомными, и указывают на высокий риск развития острого цереброваскулярного события.

Имеются также сообщения о связи длительно существующей церебральной микроэмболии с высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний и деменции.

Спонтанная церебральная микроэмболия, не связанная с каротидными источниками, выявляется у 40% пациентов с болезнью Альцгеймера и 37% пациентов с сосудистой деменцией [25]. Авторы подчеркивают значимость МЭС в церебральном сосудистом русле как дополнительного этиопатогенетического фактора в генезе деменции при болезни Альцгеймера и сосудистых церебральных нарушений и считают борьбу с церебральной эмболией терапевтической тактикой для курации данной категории пациентов [25].

По мнению Goldberg с соавт. [17] микроэмболические сигналы, как сосудистого так и кардиального генеза, ассоциируются со структурными изменениями головного мозга («немой» ишемией) и развитием когнитивных нарушений. Нейровизуализационные технологии (КТ, МРТ, диффузионно-взвешенная МРТ) позволяют подтвердить наличие микроэмболического материала в церебральном сосудистом русле и выявить клинически «немые» зоны церебральной ишемии, но ТКДГ является решающей диагностической методикой, позволяющей верифицировать МЭС в церебральном сосудистом русле.

Помимо клинической значимости регистрации МЭС в артериях основания головного мозга как «предиктора» или «маркера» возможного острого или хронического нарушения мозгового кровообращения и когнитивных нарушений, не менее важной функцией данного метода является контроль за проведением и оценка объема антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

МЭС были зарегистрированы у 1.5% пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших варфарин, и у 6.3% пациентов без антитромботической терапии. После проведенной в динамике (через семь дней) ТКДГ МЭС регистрировались в 1.5% и 11.9% случаев, соответственно [48].

В работе Kerasnoudis метод доплеровской детекции МЭС рассматривается в качестве маркера для контроля эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с симптомным каротидным стенозом.

Первое мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) использовало детекцию МЭС в качестве конечного результата для оценки эффективности антиагрегантной терапии [22]. Результаты исследования выявили преимущество двойной антитромботической терапии для редукции МЭС у пациентов с симптомным каротидным стенозом и доказали возможность применения ТКДГ с регистрацией МЭС для оценки эффективности антиагрегантной терапии [22].

Таким образом, транскраниальная доплерография является единственной неинвазивной методикой, позволяющей достоверно оценить наличие МЭС в церебральном сосудистом русле при наличии потенциального источника церебральной эмболии.

Для оценки эффективности проводимой антиромботической терапии у пациентов с кардиальными и ангиогенными источниками церебральной микроэмболии необходимым является проведение дополнительных крупных рандомизированных исследований с применением методики доплеровской детекции микрочастиц.

Литература

- Абузайд С.М.А. Нейрохирургические аспекты эмбоогенных атеросклеротических бляшек в сонных артериях: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005 г.
- Сандриков В.А., Садовников В.И., Федулова С.В., Алиев С.М. Мониторинг микроэмболических сигналов в сосудах головного мозга в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2010. — № 5. — С. 54.
- Шевченко Ю.Л., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. — Спб.: Наука, 1997. — С. 77–81.
- Шевченко Ю.Л., Одинак А.Н., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2006. — С. 272.
- Шлык Е.В. Микроэмболия в церебральные артерии в остром периоде ишемического инсульта (комплексное ультразвуковое исследование): Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2012 г.
- Abbott A.L., Levi C.R., Stork J.L., Donnan G.A. Timing of clinically significant microembolism after carotid endarterectomy // *Cerebrovascular Diseases*. — 2007. — Vol. 5. — P. 362–367.
- Adams H.P., Bendixen V.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute stroke: Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 35–41.
- Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Felberg R.A., Grotta J.C. Intracranial clot dissolution is associated with embolic signals on transcranial Doppler // *Journal of Neuroimaging*. — 2000. — Vol. 10. — P. 27–32.
- Aly A., Babikian V.L., Barest G. et al. Brain microembolism // *Journal of Neuroimaging*. — 2003. Vol. 13. — P. 140–146.
- Barbut D., Lo Y.W., Gold J.P. et al. Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 998–1002.
- Bendszus M., Koltzenburg M., Burger R. et al. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study // *The Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — № 9190. — P. 1594–1597.
- Blauth C.I. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 59. — № 5. — P. 1300–1303.
- Cantelmo N.L., Babikian V.L., Samaraweera R.N. et al. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy // *J Vasc Surg.* — 1998. — Vol. 27. — № 6. — P. 1024–1030.
- Clark R.E., Brillman J., Davis D.A. et al. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 1995. — Vol. 109. — № 2. — P. 249–257.
- Cruz-Flores S. Neurologic complications of valvula heart disease. *Handbook Clin Neurol.* — London.: Elsevier, 2014. — P. 61–73.
- Georgiadis D., Lindner A., Manz M. et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls // *Ibid.* — 1997. — Vol. 28. — P. 1203–1207.
- Goldberg I., Auriel E., Russel D., Korczyn A.D. Microembolism, silent brain infarcts and dementia // *J Neurol. Sci.* — 2012. — Vol. 15. — P. 250–253.
- Gossetti B., Gattuso R., Irace L. et al. Embolism to the brain during carotid stenting and surgery // *Acta Chir Belg.* — 2007. — Vol. 107. — P. 151–154.
- Gortler D., Schlösser F.J., Muhs B.E. et al. Periprocedural drug therapy in carotid artery stenting: the need for more evidence // *Vascular.* — 2008. — Vol. 6. — P. 303–309.
- Hutchinson S., Riding G., Coull S., McCollum C.N. Are spontaneous cerebral microemboli consistent in carotid disease? // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — № 3. — P. 685–688.
- Kerasnoudis A., Meves S.H., Gold R., Krogias C. Correlation between frequency of microembolic signals and efficacy of antiplatelet therapy in symptomatic carotid disease // *J Neuroimaging*. — 2013. — Vol. 23. — P. 484–488.
- King A., Markou H.S. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3711–3717.
- Kumral E., Evyapan D., Aksu K. et al. Microembolus detection in patients with Takayasu's arteritis // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 712–716.
- Lam T.D., Lammers S., Munoz C. et al. Diabetes, intracranial stenosis and microemboli in asymptomatic carotid stenosis // *Can J Neurol Sci.* — 2013. — Vol. 40. — P. 177–181.
- Lepur D., Barsić B. Incidence of neurological complications in patients with native-valve infective endocarditis and cerebral microembolism: an open cohort study // *Scand J Infect Dis.* — 2009. — Vol. 41. — P. 708–713.
- Liapis C.D., Bell P.R., Mikhailidis D. et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* — 2009. — Vol. 37(4 Suppl). — P. 1–19.
- Liu Y.H., Wang D.X., Li L.H., Wu X.M. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery // *J. Anesth Analg.* — 2009. — Vol. 109. P. 1013–1022.
- Lou S., Ji B., Liu J. et al. Generation, detection and prevention of gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass procedure // *Int J Artif Organs.* — 2011. — Vol. 34. — № 11. — P. 1039–1051.
- Markus H.S., Droste D.W., Kaps M. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — № 17. — P. 2233–2240.
- Markus H.S., King A., Shipley M. et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study // *The Lancet Neurology*. — 2010. — Vol. 9. — № 7. — P. 663–671.
- Marcus H.S., Thompson N., Droste D.W. et al. Cerebral embolic signals in carotid artery stenosis and their temporal variability // *Cerebrovascular Diseases*. — 1994. — Vol. 4. — P. 27–29.
- Molina C.A., Alvarez-Sabin J., Schonewille W. et al. Cerebral microembolism in acute spontaneous internal carotid artery dissection // *Neurology*. — 2000. — Vol. 55. — № 11. — P. 1738–1740.
- Moody D.M., Bell M.A., Challa V.R., Johnston W.E. Brain microemboli during cardiac surgery of aortography // *Ann Neurol*. — 1990. — Vol. 28. — P. 477–486.
- Moustafa R.R., Izquierdo-Garcia D., Fryer T.D. et al. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study // *Circulation*. — 2010. — P. 536–541.
- Nagy-Baló E., Tint D., Clemens M., Beke I. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during pulmonary vein isolation: a comparison of two ablation techniques // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 473–480.
- Pennekamp C.W., Moll F.L., de Borst G.J. The potential benefits and the role of cerebral monitoring in carotid endarterectomy // *Curr Opin Anaesthesiol.* — 2011. — Vol. 24. — № 6. — P. 93–97.
- Pruitt A.A. Neurologic complications of infective endocarditis // *Curr Treat Options Neurol.* — 2013. — Vol. 15. — P. 465–476.
- Purandare N., Burns A., Daly K.J. et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study // *BMJ*. — 2006. — Vol. 13. — № 332. — P. 1119–1124.
- Ringelstein R.B., Droste D.W., Babikian V.I. et al. Consensus on microembolus detection by TCD: international consensus group on microembolus detection. — *Stroke*. — Vol. 29. — P. 725–729.
- Ritter M.A., Dittrich R., Thoenissen N. et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism: a systematic review of the literature // *Journal of Neurology*. — 2008. — Vol. 255. — № 7. — P. 953–961.
- Serena J., Segura T., Castellanos M., Dávalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study // *Cerebrovasc Dis.* — 2000. — Vol. 10. — P. 278–282.
- Sharpe R.Y., Dennis M.J.S., Nasim A. et al. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces post-operative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial doppler monitoring is now unnecessary // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. — 2010. — Vol. 40. — P. 162–167.
- Skjelland M., Michelsen A., Brosstad F., Svennevig J.L. Solid cerebral microemboli and cerebrovascular symptoms in patients with prosthetic heart valves // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 1159–1164.

Рыбалко Н.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДОППЛЕРОВСКОЙ ДЕТЕКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ

44. Stork J.L., Levi C.R., Chambers B.R. et al. Possible determinants of early micro-embolism after carotid endarterectomy // *Stroke*. – 2002. P. 2082–2085.
45. Taylor K.M. Cardiac surgery and the brain: An introduction// *Cardiac surgery and the brain*. – London.: Edward Arnold, 1993. – P.1-14.
46. Telman G., Kouperberg E., Hlebtovsky A. et al. Embolic potential and ultrasonic characteristics of plaques in patients with severe unilateral carotid restenosis more than one year after surgery // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2009. – Vol. 2-85. – P. 85–87.
47. Topakian R., King A., Kwon S.U., Schaafsma A. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77. – P. 751–758.
48. Tinkler K., Cullinane M., Kaposzta Z., Markus H.S. Asymptomatic embolisation in non-valvular atrial fibrillation and its relationship to anticoagulation therapy // *Eur J Ultrasound*. – 2002. – Vol. 15. – P. 21–27.
49. Van Lammeren G.W., Van De Mortel R.H., Visscher M., Pasterkamp G. Spontaneous preoperative microembolic signals detected with transcranial Doppler are associated with vulnerable carotid plaque characteristics // *J Cardiovasc Surg*. – 2014. – Vol. 55. – P. 375–380.
50. Viguier A., Pavy le Traon A., Massabuau P. et al. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with acute cerebral ischaemia and severe aortic arch atherosclerosis//*Journal of Neurology*. – 2001. – Vol. 248. – P. 768–771.
51. Wu X.J., Xing Y.Q., Wang J., Liu K.D. Clinical utilization of microembolus detection by transcranial Doppler sonography in intracranial stenosis-occlusive disease // *Chin Med J*. – 2013. – Vol. 126. – № 7. – P. 1355–1359.
52. Zanatta P., Forti A., Bosco E., Salvador L. Microembolic signals and strategy to prevent gas embolism during extracorporeal membrane oxygenation // *J Cardiothorac Surg*. – 2010. – Vol.5. – P. 5.
53. Zuromskis T., Wetterholm R, Lindqvist J. et al. Prevalence of micro-emboli in symptomatic high grade carotid artery disease: a transcranial Doppler study//*European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 35. – № 5. – P. 534–540.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru