

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МИКРОЭМБОЛЫ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКИМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Рыбалко Н.В., Борщев Г.Г., Виноградов О.И., Кузнецов А.Н.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.831-005.7-06:616.126.3

CEREBRAL MICROEMBOLI AND ACUTE CEREBRAL ISCHEMIC SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Rybalko N.V., Borshhev G.G., Vinogradov O.I., Kuznecov A.N.

Искусственные клапаны сердца относятся к кардинальным источникам эмболии высокого риска [1]. Частота возникновения тромбоемболических осложнений у пациентов с механическими клапанами сердца составляет 1-4% в год и зависит от локализации клапана и проводимой антитромботической терапии [2-3]. У пациентов с механическим клапаном аорты ежегодная частота системной эмболии составляет 4%. Если механический клапан сердца расположен в митральной позиции, то риск тромбоемболии (без антикоагулянтной терапии) возрастает до 5% в год. Применение антикоагулянтной терапии позволяет только редуцировать вдвое частоту эмболии, но не исключить ее полностью [4].

Большинство из тромбоемболических событий вовлекают церебральную циркуляцию и приводят к возникновению транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов [5-6]. Риск возникновения повторных церебральных ишемических событий имеет кумулятивный эффект и возрастает с течением времени.

По данным разных авторов церебральные микроэмболические сигналы (МЭС) выявляются при проведении транскраниальной доплерографии у пациентов с искусственными клапанами сердца в 35-97% случаев [7-12]. Большая вариабельность в частоте регистрации МЭС обусловлена различиями в типах искусственных клапанов, длительностью протезирования, дизайне исследования, оборудовании и критериях детекции МЭС. Клиническая значимость МЭС у пациентов с механическими клапанами сердца остается до конца не определенной. Некоторые авторы обнаруживают связь между наличием микроэмболов в интракраниальных артериях у пациентов с искусственными клапанами и кардиоэмболическим инсультом [7, 12-13], тогда как другие исследователи получают противоположные результаты [11, 14-16].

Одна из причин неоднородности полученной информации состоит в невозможности до последнего времени четко и достоверно выявить состав эмболического материала. Внедрение в клиническую практику методов дифференцировки микроэмболов на газовые и материальные (двухчастотный метод, индекс модуляции частоты) позволило подойти к проблеме церебральной

эмболии при протезированных клапанах сердца на качественно новом уровне [13, 17].

Для определения прогностической значимости доплерографической детекции МЭС у пациентов с механическими клапанами сердца существует необходимость комплексного подхода к данной проблеме, учитывая другие факторы риска развития кардиогенной эмболии. В связи с этим, весьма актуальна проблема выделения группы пациентов высокого риска развития острых церебральных ишемических событий, используя данные доплерографической детекции МЭС.

В исследовании принимали участие 56 пациентов (35 мужчин; 21 женщина) с механическими искусственными клапанами сердца в возрасте $52,4 \pm 3,8$ лет, которые проходили обследование и лечение в Пироговском Центре с 2012 по 2014 год.

Причинами поражения клапанов сердца, потребовавших кардиохирургического вмешательства, были: ревматизм – у 41 пациента, ВПС – у 10 больных, первичный инфекционный эндокардит – у 5 пациентов.

Исключались пациенты с потенциальными ангиогенными источниками церебральной эмболии (атеросклеротическое стенозирование правой и/или левой внутренней сонной артерии (ВСА) более 50%). Тридцать восемь (65%) клапанов были в аортальной позиции и 22 клапана (35%) – в митральной позиции. Четыре пациента подверглись двухклапанному протезированию (в аортальной и митральной позиции). Средняя давность протезирования составила $4,0 \pm 3,6$ лет.

Тридцать девять пациентов (65,4%) были специально не отобранными, а 25 (44,6%) больных обратились по поводу остро возникших церебральных ишемических нарушений.

Всем пациентам при поступлении проводилось дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, трансторакальная эхокардиография, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ. Двадцати одному пациенту была выполнена чрезпищеводная эхокардиография.

Исследование являлось проспективным, период наблюдения за пациентами составил 1 год, в течение которого всем пациентам проводился билатеральный

доплеровский мониторинг СМА с регистрацией МЭС в начале исследования, через 10 дней, 6 и 12 месяцев.

Длительность исследования составляла 1 час. Использовался доплерограф СОНОМЕД-300М фирмы Спектрмед (Россия). Инсонация СМА проводилась на глубине $50,3 \pm 0,5$ мм датчиком 2 МГц. Детекция МЭС осуществлялась в соответствии с критериями, принятыми на 9-м Международном Симпозиуме по вопросам церебральной гемодинамики [18]. Ультразвуковой доступ к лоцируемой СМА осуществлялся через височное акустическое окно. Автоматическая дифференцировка МЭС и артефактов проводилась двухглубинным методом. После окончания исследования вся запись анализировалась для дифференцировки МЭС в режиме off-line. Дифференцировка состава эмболического материала проводилась с помощью вычисления индекса модуляции частоты (ИМЧ) [17].

В зависимости от возникновения острых церебральных ишемических событий в течение года наблюдения все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов ($n = 9$; 16,5%) с выявленными кардиоэмболическими церебральными осложнениями, и 2-я группа ($n = 47$; 83,5%) группа пациентов без инсульта и/или ТИА.

Диагноз ишемического инсульта подтверждался или опровергался путем проведения неврологического осмотра и КТ/МРТ головного мозга. Диагноз ТИА подтверждался отсутствием острых ишемических изменений при проведении нейровизуализации и регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение суток.

Признаки инфекционного эндокардита протезированного клапана были обнаружены у одного пациента, перенесшего в анамнезе повторные кардиоэмболические инсульты в бассейнах правой и левой ВСА.

Кроме того, обнаружены другие непрямые потенциальные кардиальные источники эмболии: спонтанный эхо-контраст в левых камерах сердца – 2 пациента; дилатационная кардиомиопатия – 3 пациента; кальцификация митрального кольца – 5 пациентов.

Большинство пациентов двух групп принимали непрямые антикоагулянты, из них только у (65%) значение МНО достигало целевых (2,5–4,0), пять пациентов получали дополнительно терапию ацетилсалициловой кислотой в виду наличия предшествующих цереброваскулярных синдромов и/или ИБС (таблица 1).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы SPSS 13 с использованием бинарной логистической регрессии (ROC- анализа), многомерного пошагового анализа, коэффициента Стьюдента и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

За весь период наблюдения МЭС были обнаружены у 29 (51%) пациентов. В 1-ой группе пациентов признаки церебральной микроэмболии регистрировались во всех случаях (100,0%). В группе пациентов без острых цереброваскулярных осложнений частота регистрации МЭС составила 42,5% (табл. 1).

Табл. 1. Базовые анамнестические и клинично-диагностические характеристики пациентов

Анамнестические и клинично-диагностические характеристики	Количество пациентов (%)	
	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 47)
Мужской пол	5 (55,5%)	21 (44,6%)
Возраст старше 50	3 (33,3%)	31 (65,9%)
Неклапанная фибрилляция предсердий в анамнезе	3 (33,3%)	11 (23,4%)
Сахарный диабет в анамнезе	1 (11,1%)	5 (10,6%)
ИБС в анамнезе	2 (22,2%)	18 (38,3%)
Аортальная позиция клапана	4 (44,4%)	32 (68,0%)
Давность протезирования более года	9 (100,0%)	19 (40,4%)
Антикоагулянтная терапия в анамнезе	9 (100,0%)	45 (96,4%)
Антиагрегантная терапия в анамнезе	2 (22,2%)	3 (6,3%)
Признаки инфекционного эндокардита по данным эхокардиографии (вегетации на протезе)	1 (11,1%)	0 (0,0%)
Наличие МЭС в церебральных артериях	9 (100,0%)	20 (42,5%)

За весь период наблюдения за пациентами было детектировано 725 МЭС: 64 МЭС (9%) из них были классифицированы как материальные и 661 МЭС (91%) как газовые.

Все материальные МЭС были зарегистрированы в 1-ой группе пациентов. Не было обнаружено ни одного материального МЭС у пациентов 2-ой группы. В 1-ой группе пациентов с острыми церебральными сосудистыми осложнениями в течение года среднее число материальных эмболов составило 3(1–4) и среднее число газовых 8(3–9). Во 2-ой группе пациентов среднее количество материальных МЭС составило 0(0–0) и среднее количество газовых эмболов 4(2–4) (таблица 2).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$), прослеживается тенденция в увеличении общего количества МЭС, количества материальных и газовых МЭС у пациентов 1-ой группы с перенесенными цереброваскулярными заболеваниями (таблица 2).

Для определения прогностической значимости материальных МЭС в сочетании с другими факторами риска развития кардиогенной эмболии из механических протезированных клапанов сердца нами был выполнен многомерный пошаговый анализ. В дискриминантный анализ кроме фактора регистрации материальных МЭС в церебральном сосудистом русле были включены следующие показатели: пол, возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, неклапанная фибрилляция предсердий, ИБС и острые церебральные ишемические события в

Табл. 2. Распределение частоты регистрации МЭС материального и газового происхождения у пациентов двух групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
МЭС общее кол-во	27(18-52)	13(7-19)	0,240
Из них материальных	3(1-4)	0(0-0)	0,100
Из них газовых	8(3-9)	4(2-4)	0,301

Примечание: количественные переменные описывались медианой, 25-ой и 75-ой перцентилиями.

анамнезе, давность протезирования клапана, признаки инфекционного эндокардита по данным эхокардиографии, терапия антитромботическими препаратами на догоспитальном этапе (таблица 3).

При проведении данного анализа были получены корреляции факта регистрации материальных микроочагов (критерий Спирмена 0,5; $p < 0,05$) и кардиоэмболического инсульта и/или ТИА в анамнезе (критерий Спирмена 0,5; $p < 0,05$) с повторными острыми сосудистыми событиями в течение года (ипсилатеральный инсульт или ТИА) (таблица 3). Для каждого показателя был вычислен соответствующий обобщенный коэффициент функции классификации (таблица 4)

Для определения комплексного влияния факта детекции МЭС в совокупности с другими выявленными показателями было разработано дискриминантное неравенство, позволяющее выявить группу лиц среди пациентов с искусственными клапанами сердца, имеющих высокий риск развития острых церебральных сосудистых событий в течение года ($p < 0,001$): $1,807 \cdot \text{МЭС материальные (нет-0; есть-1)} + 1,065 \cdot \text{острое ишемическое церебральное сосудистое событие (нет - 0; ТИА - 1; инсульт - 2; инсульт и ТИА - 3)} > 3,3$.

Для подтверждения возможности использования модели в клинической практике была выполнена оценка чувствительности и специфичности с использованием ROC-анализа (рисунок 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,904; доверительные интервал (0,79–1,0), точность – 79,5%. Была вычислена наиболее оптимальная точка разделения 3,3 определяющая чувствительность 71% и специфичность 81%.

Таким образом, пациентов с вычисленным коэффициентом более 3,3 можно отнести к группе высокого риска развития таких повторных ишемических церебральных событий как кардиоэмболический инсульт и/или ТИА. Пациенты с коэффициентом менее 3,3 относятся к группе низкого риска данных событий.

В последние годы вопросу гетерогенности эмболического материала уделяется особое значение, поскольку именно она предопределяет характер клинических проявлений, а также особенности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий [19–21]. Проведенные исследования показывают, что при заболеваниях клапанов сердца эмболы могут состоять из красных тромбов, белых тромбов (или агрегатов тромбоцитов) и газа. Красные тромбы (фибрин-эритроцитарные) вследствие больших размеров представляют основную угрозу для головного мозга, они не связаны с МЭС. Белые тромбы (фибрин-тромбоцитарные) также могут быть причиной кардиоэмболического инсульта и хорошо детектируются при проведении транскраниального доплеровского мониторинга. Кавитационные пузырьки хорошо определяются методом доплеровской детекции и не представляют угрозы для головного мозга. Искусственные клапаны сердца ассоциируются как с тромбоцитарными, так и

Табл. 3. Ассоциация между факторами риска развития ИИ или ТИА и зарегистрированными осложнениями эмболического характера

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена
МЭС материальные	0,5670
Мужской пол	0,0254
Возраст старше 50 лет	0,0391
Курение в анамнезе	0,2086
Артериальная гипертензия в анамнезе	0,1488
Сахарный диабет в анамнезе	0,2049
Инсульт и/или ТИА в анамнезе	0,5980
Длительность протезирования	0,3909
Антиромботическая терапия в анамнезе	0,2370

Табл. 4. Функции классификации

показатели	группы		коэффициент
	без осложнений	с осложнениями	
МЭС материальные	0,61338	2,42060	1,807
Инсульт и/или ТИА в анамнезе	0,71443	1,77981	1,065
Константа	-1,08091	-4,42063	3,340

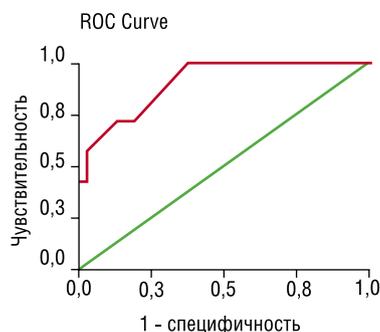


Рис 1. Рокс-кривая чувствительности и специфичности модели

с красными тромбами, а также воздушными микропузырьками [4, 10].

Результаты проведенных исследований показали, что большинство МЭС у пациентов с механическими клапанами сердца относятся к газовым, и не связаны с кардиоэмболическим инсультом [16, 22–23]. В нашем исследовании частота детекции газовых микропузырьков в СМА составляет 91%. Появление пузырьков связывают с образованием областей низкого давления (областей кавитации) во время работы механического протеза, что провоцирует выход газов крови из раствора [22–25]. Газовые микроочаги в связи с маленьким размером (3–40 нм) обладают возможностью нивелироваться в микроциркуляторном русле (7–10 нм) и не провоцируют появление острой или диффузной неврологической симптоматики [23]. Существуют также доказательства взаимодействия между кавитационными пузырьками и компонентами крови (например, активированными

тромбоцитами), которое может привести к их стабилизации, достаточного для достижения церебрального артериального русла [22].

Материальные микрочастицы обладают большими размерами (более 200 мкм) и могут вызывать клинически значимое поражение мелких и средних сосудов артериального русла [13, 15]. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с перенесенным кардиоэмболическим инсультом и/или ТИА в структуре эмболического материала преобладали как газовые, так и материальные микрочастицы, по сравнению в группой без острой цереброваскулярной симптоматики. Материальные МЭС выявлялись у 9% пациентов с механическими искусственными клапанами сердца.

Выводы

1. Церебральная эмболия у пациентов с механическими клапанами сердца имеет смешанный характер, при этом преобладающее количество МЭС (91%) имеют газовую природу.
2. МЭС материального генеза обнаруженные у пациентов с механическими клапанами сердца не являются значимым независимым фактором развития кардиогенной церебральной эмболии, но в сочетании с наличием у пациента ишемического инсульта и/или ТИА в анамнезе определяют развитие повторных острых фокальных ишемических поражений головного мозга.
3. Полученное дискриминантное неравенство позволяет выделить среди пациентов с механическими клапанами сердца группу высокого риска развития повторного острого церебрального ишемического события. Критерий отнесения пациентов к данной группе – коэффициент дискриминантного неравенства более 3,3.

Литература

1. Adams H.P., Bendixen B.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.
2. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses//*Circulation*. – 1994. – Vol.89. – P. 635–641.
3. Edmunds L.H. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves // *Ann Thorac Surg*. – 1987. – Vol. 44. – P. 430–445.
4. Chesebro J.H., Fuster V. Valvular heart disease and prosthetic heart valves//*Thrombosis in cardiovascular disorders*// Eds V. Fuster, M. Verstraete.- Philadelphia: W.B.Saunders, 1992. – P. 191–214.
5. Piper C., Hering D., Langer C., Horstkotte D. Etiology of stroke after mechanical heart valve replacement—results from a ten-year prospective study // *J Heart Valve Dis*. – 2008. – Vol. 17. – № 4. – P. 413–417.
6. Cruz-Flores S. Neurologic complications of valvula heart disease. *Handbook Clin Neurol*. – London.: Elsevier, 2014. – P. 61–73.
7. Braekken S.K., Russell D., Brucher R., Svennevig J.L. Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve // *Stroke*. – 1995.-Vol. 26. – P. 1225–1230.
8. Georgiadis D., Kaps M., Berg J., Mackay T.G. et al. Transcranial Doppler detection of microemboli in prosthetic heart valve patients: dependency upon valve type//*Eur J Cardiothorac Surg*. – 1996. – Vol. 10. – P. 253–257.
9. 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.
10. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – С. 272.
11. Dalinin V., Lingaas P.S., Hatteland K., Svennevig J.L. Carotid Doppler microembolic signals in patients one year after heart valve surgery // *Perfusion*. – 2003. – Vol. 18. – P. 333–337.
12. Deklunder G., Roussel M., Lecroart J.L., Prat A., Gautier C. Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 1821–1826.
13. Skjelland M., Michelsen A., Brosstad F., Svennevig J. et al. Solid cerebral microemboli and cerebrovascular symptoms in patients with prosthetic heart valves // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1159–1164.
14. Kofidis T., Fischer S., Leyh R., Mair H. et al. Clinical relevance of intracranial high intensity transient signals in patients following prosthetic aortic valve replacement//*Eur J Cardiothorac Surg*. – 2002. – Vol. 21. – P. 22–26.
15. Nadareishvili Z.G., Beletsky V., Black S.E., Fremes S.E. et al. Is cerebral microembolism in mechanical prosthetic heart valves clinically relevant?//*J Neuroimaging*. – 2002. -Vol. 12. – P. 310–315.
16. Sliwka U., Georgiadis D. Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves: analysis of 580 cases // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 140–143.
17. Рыбалко Н.В., Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. Применение индекса модуляции частоты для определения состава эмболического материала// *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2015. – Т. 10, № 1, С. 6–9.
18. Consensus Committee of Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium / Basic identification criteria of Doppler microembolic signals // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26. – P. 11–23.
19. Джибладзе Д.Н., Ким А.В. Церебральная эмболия у пациентов с протезированными механическими клапанами сердца// *Журнал неврологии и психиатрии*. Инсульт, 2004. – N 11. – С. 13–19.
20. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J.M. et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves//*N Engl J Med*.-1995.-Vol.333.-P.11–17.
21. Суслина З. А., Фоякин А. В. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемических инсультов// *Креативная кардиология*, No 1–2, 2007. – С. 220–230.
22. Dautat M., Deklunder G., Aidis A. et al. Gas bubble emboli detected by transcranial Doppler sonography in patients with prosthetic heart valves: A preliminary report// *J. Ultrasound. Med*. – 1994. – Vol.13. – P. 129–135.
23. Kaps M., Hansen J., Weiher M. et al. Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 322–325.
24. Milano A., D'Alfonso A., Codecasa R., De Carlo M. et al. Prospective evaluation of frequency and nature of transcranial high-intensity Doppler signals in prosthetic valve recipients // *J Heart Valve Dis*. – 1999. – Vol. 8. – P. 488–494.
25. Telman G., Kouperberg E., Sprecher E., Yarnitsky D. The nature of microemboli in patients with artificial heart valves//*J Neuroimaging*. – 2002. – Vol. 12. № 1. – P. 15-8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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