

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ
И Н С У Л Ь Т

Учебное пособие

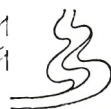
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
1997



К 200-летию
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ



К 100-летию
КЛИНИКИ
НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



В пособии обобщены и систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе, классификации, клинике, диагностике, лечении и профилактике одного из наиболее частых этиопатогенетических вариантов острого нарушения мозгового кровообращения — кардиоэмболического инсульта. Пособие рассчитано на слушателей I и VI факультетов, а также клинических ординаторов по специальности неврология и терапия.

Издается согласно редакционно-издательскому плану, утвержденному начальником медицинской службы ВС РФ.

ВВЕДЕНИЕ

Кардионеврология в настоящее время переживает период стремительного развития и привлекает пристальное внимание специалистов различного профиля. Исследования взаимосвязей головного мозга и сердца в клинической практике идут по следующим направлениям.

1. Кардиальные повреждения или дисфункции, которые являются причиной вторичного повреждения нервной системы.

2. Патология нервной системы, которая вызывает вторичные кардиоваскулярные дисфункции.

3. Заболевания, которые параллельно или последовательно аффектируют головной мозг и сердце.

4. Ятрогенные ситуации, при которых терапевтическая или хирургическая коррекция нарушений в одной системе может индуцировать повреждение другой.

Однако наибольшее количество информации накоплено по первому направлению, в частности, по проблеме кардиогенной церебральной эмболии.

В настоящем пособии представлен современный взгляд на проблему кардиоэмболического инсульта. Первоочередное внимание уделено вопросам диагностики, которые и сегодня остаются центральными. Уточнение клинико-инструментальных маркеров уже привело к изменению представлений о частоте кардиоэмболического инсульта, однако окончательное суждение о критериях диагностики еще не сформировалось. В пособии подробно рассмотрены этиопатогенез и этиологические варианты кардиоэмболического инсульта, число которых растет. И, наконец, представлены подходы к профилактике и лечению кардиогенной мозговой эмболии, которые на сегодняшний день выработаны только в отношении узкого круга этиологических вариантов кардиоэмболического инсульта и не учитывают некоторых аспектов патогенеза.

ЧАСТОТА

Доля кардиогенной эмболии среди причин развития ишемических инсультов, по данным разных авторов, составляет от 10 до 20% (Cerebral Embolism Task Force, 1989; Herrschaft, 1990; Yaşaka et al, 1990; Delcker and Diener, 1991; Linhartova and Fridl, 1991; Rey et al., 1992; Millaire et al., 1993). У молодых пациентов с ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками инцидентность эмболии кардиальной природы увеличивается до 23—36% (Delcker and Diener, 1991).

Представления о частоте существенно изменились на протяжении последних нескольких десятилетий. Так, в двух больших исследованиях в середине 20-го столетия к кардиогенной эмболии были отнесены только 3% (Aring and Merritt, 1935) и 8% (Whisnant et al., 1971) инсультов. В исследовании же, завершнном в 1978 году, то есть незадолго до введения в клиническую практику эхокардиографии, кардиоэмболический генез инсультов верифицирован в 31% наблюдений (Mohr et al., 1978). Первоначально три критерия считались необходимыми для того, чтобы можно было достоверно диагностировать кардиогенную эмболию. Они включали установленное кардиальное повреждение с высоким эмбологенным потенциалом (практически общепризнаны тогда были только острый инфаркт миокарда и ревматический митральный стеноз с мерцательной аритмией), внезапное появление максимальных по выраженности неврологических симптомов и системная эмболия. Сейчас хорошо известно, что многие другие кардиальные повреждения также могут служить источниками эмболов.

Представленные выше цифры частоты кардиоэмболического инсульта (10%—20% ишемических инсультов) были получены после внедрения в широкую клиническую практику эхокардиографии, когда основным критерием кардиоэмболического генеза инсульта стало наличие потенциального кардиального источника этиологии без указаний на имеющееся стенозирующее цереброваскулярное заболевание или иные потенциальные этиологические факторы.

После появления трансэзофагеальной эхокардиографии и ее внедрения в клиническую практику ситуация драматическим образом изменилась, поскольку это исследование позволяет выявлять потенциальный источник кардиальной эмболии

более чем у 40% и даже 50% пациентов с ишемическим инсультом; в свою очередь, 27% из них не имеют клиники поражения сердца (Cujes et al., 1991; Millaire et al., 1993).

Кроме того, почти четверть пациентов с потенциальным кардиальным источником эмболии имеет сопутствующую артериальную причину инсульта (стеноз крупной артерии мозга более 50% ее просвета или поражение мелких сосудов мозга) (Bogousslavsky et al., 1991).

Особняком стоит вопрос об эмболии из атеросклеротически измененной аорты. Церебральная атероэмболия из аорты сегодня рассматривается в качестве серьезной причины развития инфаркта головного мозга. Отношение к этому источнику церебральной эмболии также изменилось после внедрения в практику транзэзофагеальной эхокардиографии, обладающей значительно более высокой чувствительностью. Ряд авторов считает атеросклеротически измененную аорту одним из потенциальных кардиальных источников эмболии (Carlan, 1995). Если суммировать частоту кардиогенной (в том числе из аорты) и артерно-артериальной эмболии при цереброваскулярном атеросклеротическом поражении, то около 50% ишемических инсультов могут иметь эмболическую природу (Mohr, 1994).

Таким образом, вопрос о частоте кардиоэмболического инсульта на сегодняшний день остается открытым.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В соответствии с классификацией Hanna и Furlan (1995) существуют три основных типа кардиоэмболических источников инсульта: патология камер сердца, патология клапанов сердца, а также варианты парадоксальной кардиоэмболии. Во всех этих случаях имеются определенные особенности этиопатогенеза.

Камеры сердца являются источником большинства кардиоэмболических инсультов. Неклапанная мерцательная аритмия, инфаркт миокарда и аневризмы желудочка дают приблизительно 45%, 15% и 10% кардиоэмболических инсультов, соответственно (Cerebral Embolism Task Force, 1986).

Более ста лет назад Rudolph Virchow определил триаду условий, predisposing к интракардиальному тромбозу: область циркуляторного стаза, эндотелиальное повреждение и гиперкоагуляционный статус (Virchow, 1856). После

образования тромба взаимодействие гидравлических сил потока крови и адгезивных сил тромба определяют риск последующей эмболизации (Hanna and Furlan, 1995).

В области стаза, вызванного фокальной или глобальной акинезией или дискинезией, например, при инфаркте миокарда или мерцательной аритмии низкая режущая нагрузка способствует активации коагуляционных каскадов (Hanna and Furlan, 1995).

Эндотелиальные изменения являются очагом для запуска каскада коагуляции, активации тромбоцитов и их адгезии. После инфаркта миокарда, например, поверхность эндотелия оголяется до базальной пластинки на несколько дней (Johnson et al., 1979), что подвергает циркулирующую кровь действию лежащего в основе базальной пластинки коллагена типа II, вызывая активацию и адгезию пластинок (Baumgartner and Haudenschild, 1972). Эндокардиальные поверхности сердца при дилатационной кардиомиопатии и желудочковых аневризмах также были изучены. Аутопсические исследования лиц с дилатационной кардиомиопатией также показали наличие множественных пятнистых областей фиброза на месте эндотелия в 57% секций левого желудочка (Roberts et al., 1987). Пациенты с левожелудочковыми аневризмами имеют два разных типа эндокардиальной патологии. Первый тип, обозначаемый как тип I, заключается в обширном эндокардиальном фиброэластозе. С этой патологией ассоциируются маленькие тромбы или их отсутствие. Однако пациенты этой подгруппы склонны к желудочковым аритмиям. Тип II аневризм имеет незначительный фиброэластоз или его нет вовсе. В этом случае эндотелиальная поверхность содержит организованный тромб, который плотно соединен с тонкой стенкой аневризмы. Тромб со временем ведет к изменению нормальной конфигурации полости желудочка (Hochman et al., 1984).

Наиболее спорным компонентом триады является наличие гиперкоагуляционного состояния. Однако локальное гиперкоагуляционное состояние несомненно участвует в образовании тромба. Резидуальный тромб, как и поверхность свежего тромба, высоко тромбогенны (Francis et al., 1983). Тромб создает внутрисполостные неровности, ведущие к возникновению регионов повышенной турбулентности и последующему повышению режущей нагрузки, что способствует активации и отложению тромбоцитов. Установлено, что отложение тром-

боцитов на резидуальном тромбе в два-четыре раза выше, чем на глубоко поврежденной сосудистой стенке (Lassila et al., 1990). Кроме того, фибрин-связанный тромбин, расположенный на поверхности резидуального тромба, подвергается действию циркулирующей крови, вызывая активацию и тромбоцитов, и каскадов коагуляции. Фибрин-связанный тромбин, однако, отличается от свободно циркулирующего тромбина по некоторым клинически важным моментам. Во-первых, связанный тромбин не является легко доступным для больших комплексов гепарина-антитромбина III (Weitz et al., 1990). Во-вторых, полимер фибрин II, образующийся из фибриногена с помощью активированного тромбина, является натуральным ингибитором гепарина (Hogg and Jackson, 1989). И последнее, активированные пластинки освобождают тромбоцитарный фактор 4, другой натуральный ингибитор гепарина. Эти факторы могут ограничивать эффективность гепарина в предупреждении дальнейшего накопления тромба. Гепарины и гепариноиды низкого молекулярного веса могут являться приемлемой альтернативой гепарину в ситуациях с сохраняющимся тромбом вследствие их миниатюрного размера и отсутствия эндогенных ингибиторов (Hanna and Furlan, 1995).

Внутриполостные тромбы имеют разный эмбологенный потенциал. Так, левожелудочковые тромбы при остром инфаркте миокарда, которые согласно эхокардиографии выступают в полость желудочка и являются мобильными, имеют высокую склонность к системной эмболизации (Visser et al., 1985), тогда как хронические левожелудочковые аневризмы содержат тромбы, которые редко эмболизируют (Lapeyre et al., 1985). Таким образом, свежие тромбы более эмбологенны вследствие их рыхлости и мобильности, а тромбы внутри хронических желудочковых аневризм менее склонны к эмболизации по трем основным причинам: во-первых, тромб имеет широкое прикрепление к стенке желудочка; во-вторых, отсутствие контрактильных волокон внутри аневризмы предупреждает движение тромба в просвет желудочка и нарушение его прикрепления; и последнее, тромб вследствие его расположения внутри аневризмы изолирован от гидравлических сил внутри просвета желудочка (Cabin and Roberts, 1980).

Заболевание клапанов сердца связано с 10%—20% риском кардиоэмболического инсульта. Оно часто сочетается с другими источниками эмболии, делающими оценку ассоции-

рованного риска сложной. Клапанные эмболы обычно состоят или из белого, богатого тромбоцитами тромба, или из дистрофических кальцификатов. Размер клапанных тромбоэмболов обычно меньше, чем у тромбоэмболов muralной природы, делая клинический спектр несколько отличным (Hoffman et al., 1990; Nanna and Furlan, 1995).

Прохождение крови из камеры сердца сквозь ее выходное отверстие зависит от площади поперечного сечения отверстия, гибкости лепестков клапана и правильности его поверхности. Клапанный стеноз связан с прогрессивной комиссуральной адгезией и дистрофической кальцификацией лепестков клапана. Прогрессивная обструкция отверстия клапана ведет к увеличенной турбулентности. Хотя турбулентность низкой интенсивности имеет место и в нормальных клапанах, особенно при увеличенном сердечном выбросе, интенсивность турбулентности заметно увеличивается в потоке крови дистальнее стенозированного клапана (Stein and Sabbah, 1976). В областях повышенной турбулентности и режущего напряжения происходит активация тромбоцитов, а турбулентность в отверстии клапана, в свою очередь, прямо зависит от величины формирующегося тромба (Stein and Sabbah, 1974).

Паттерн потока в области стенозированного клапана состоит из центрального потока, окруженного кольцевым вихревым движением, образующимся между стенками путей оттока и основным течением (Macagno and Hung, 1967). Эти вихревые движения позволяют элементам крови оставаться в контакте с клапанными поверхностями дольше, чем в регионах ламинарного потока. Поэтому тромбоциты, активирующиеся в турбулентном потоке, имеют пролонгированный контакт с дистрофическими клапанными поверхностями, что приводит к их адгезии, дальнейшей активации и образованию тромба (Stein et al., 1977).

Клапанная недостаточность ведет к пролонгированному пребыванию крови в области клапана. Если структуры клапана поражены, то тромбоциты в течение длительного периода подвергаются воздействию тромбогенной ткани. Клапанная недостаточность часто сочетается со стенозом, что обуславливает дальнейшую эскалацию риска активации тромбоцитов и образования тромба. Клапанные поверхности обладают особым значением в процессе образования тромба. Искусственные клапаны ограничены в своей эффективности

вследствие тромбогенности их поверхностей. Несмотря на нормальную динамику потока, при контакте с искусственными поверхностями происходит активация тромбоцитов (Наппа and Furlan, 1995).

Этиопатогенез парадоксальной кардиоэмболии будет рассмотрен в соответствующем разделе.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Принципиальная схема диагностического алгоритма у пациентов с подозрением на кардиоэмболический инсульт представлена на рис. 1. При рутинном неврологическом обследовании выявляются клинические признаки, характерные для кардиоэмболического инсульта, а также симптомы, указывающие на наличие других возможных механизмов инсульта. Исследование соматического статуса дает информацию о том, имеются ли кардиальные условия, предрасполагающие к системной и, в частности, к церебральной эмболии. Дополнительные исследования общемедицинской, неврологической и кардиологической направленности предпринимаются для подтверждения кардиоэмболического генеза инсульта, а также для исключения других возможных механизмов его развития.

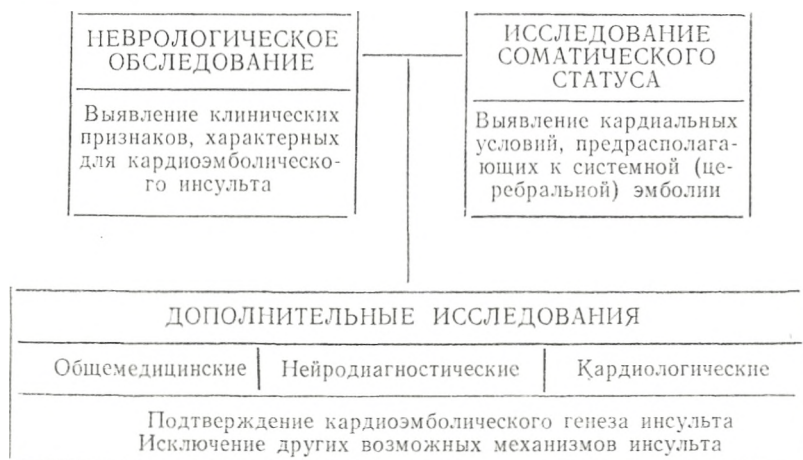


Рис. 1. Диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на кардиоэмболический инсульт

Клиническая картина

Существует целый ряд клинических особенностей, которые считаются характерными для кардиоэмболического инсульта. Сами по себе они не являются достаточно специфичными и чувствительными индикаторами, но в случае их сочетания можно предполагать кардиоэмболический инсульт. К числу таких особенностей относят (Mohr et al., 1978; Easton et al., 1980):

- внезапное начало и максимальный неврологический дефицит в дебюте (наблюдается у 25%—82% пациентов с потенциальными кардиоэмболическими источниками, но также у 14%—66% пациентов с другими причинами ишемического инсульта) (Caplan et al., 1983; Ramirez-Lassepas et al., 1987; Bogousslavsky et al., 1988);

- отсутствие предшествующих транзиторных ишемических атак (встречаются в 11%—30% случаев кардиоэмболических инсультов) (Caplan et al., 1983; Ramirez-Lassepas et al., 1987; Bogousslavsky et al., 1988; Foulkes et al., 1988);

- изменение уровня сознания в дебюте (редко — у 20%) непатогномонично (Delcker and Diener, 1991);

- судороги в дебюте (редко, непатогномонично) (Caplan et al., 1983; Ramirez-Lassepas et al., 1987; Bogousslavsky et al., 1988; Foulkes et al., 1988);

- головная боль в дебюте (непатогномонично) (Caplan et al., 1983; Ramirez-Lassepas et al., 1987; Bogousslavsky et al., 1988; Foulkes et al., 1988);

- афазия типа Вернике или глобальная афазия, идеомоторная апраксия, гомонимная гемианопсия без гемипареза или гемисенсорных нарушений (также наблюдаются при инсультах генеза) (Fisher, 1986; Harrison and Marshall, 1987; Legatt et al., 1987; Pessin et al., 1987; Bogousslavsky et al., 1988, 1991; Knepper et al., 1988; Cachin et al., 1990; Delcker and Diener, 1991).

Единственным патогномоничным симптомом считают быстрое сокращение неврологического дефицита (начало с полного гемисферного синдрома, регрессирующего до изолированной легкой афазии в течение нескольких дней или недель), связанное с быстрой миграцией эмбола, что подтверждается посредством церебральной ангиографии (Minematsu et al., 1992; Mohr, 1994).

Дополнительными клиническими факторами являются следующие (Sandok, 1987).

1. Расположение инфаркта. Распределение сосудистых бассейнов, вовлекаемых при кардинальной эмболии, следующее: бассейн левой средней мозговой артерии — 42,9%, правой — 23,8%, вертебрально-базиллярный бассейн — 19%, бассейн глазничной артерии — 14,2% случаев. Однако это распределение существенно не отличается от такового при эмболии из сосудов мозга, пораженных атеросклерозом (Oder et al., 1991). Чаше других — это бассейн задних ветвей левой средней мозговой артерии (Cachin et al., 1990; Mohr, 1994).

2. Возраст пациента. У более молодых пациентов (а именно, менее 45 лет) имеется меньшая вероятность атеросклеротического механизма инсульта и более часто идентифицируются кардинальные механизмы сосудистой мозговой катастрофы.

3. Наличие других свидетельств системной эмболизации. Хотя и редко (около 3%) (Caplan et al., 1983; Ramirez-Lassepas et al., 1987; Wojcouslavsky et al., 1988; Foulkes et al., 1988), в группе пациентов с цереброваскулярными заболеваниями имеются свидетельства предшествующей эмболизации головного мозга или других частей тела, но если они представлены в клиническом профиле, то это заставляет думать о кардиоэмболическом механизме.

4. Отсутствие признаков экстракраниального каротидного окклюдизирующего заболевания, ипсилатерального к ишемии, безапелляционно не подразумевает наличия кардинального источника, но увеличивает его вероятность. Наоборот, наличие таких признаков не исключает кардиоэмболический механизм.

5. Наличие общих кардинальных симптомов, сопутствующих церебральной ишемии (а именно, боли в грудной клетке, сердцебиение, тахикардия, дисритмия и др.), заставляет предполагать кардинальный механизм.

6. Наличие кардинальных симптомов, известных как ассоциирующихся с системной эмболией, делает убедительным суждение о кардиоэмболическом инсульте. Следует быть осмотрительным, так как у одного пациента могут сосуществовать несколько механизмов.

Отсутствие специфичности неврологических признаков может в значительной мере быть следствием частичного совпадения клинической картины при эмболии из кардинального

источника и при «локальной» артерио-артериальной эмболии из проксимальных артериальных источников (Caplan et al., 1983; Fisher, 1986; Ott et al., 1986; Pessin et al., 1987). Однако остается неясным, как часто локальная артериогенная эмболия является причиной инсульта у пациентов с проксимальным цереброваскулярным атеросклерозом. Вероятно, размер и состав артериогенных эмболов отличается от кардиогенных эмболов, хотя эмболы из последнего источника также далеки от однородности (Cerebral Embolism Task Force, 1989).

Общемедицинские исследования

Патология, найденная при начальных исследованиях, включающих ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, а также гематологические и биохимические исследования, уже может насторожить в отношении механизма, лежащего в основе инсульта (Sandok, 1987).

Нейродиагностические исследования

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

КТ (МРТ) обычно выполняется у пациентов с подозрением на кардиоэмболический инсульт. КТ (МРТ) может предполагать кардиоэмболию, если визуализируются территориальные инфаркты, множественные области инфарктов, особенно концентрирующиеся в бассейне средней мозговой артерии. Геморрагический инфаркт при КТ (МРТ), хотя и заставляет думать об эмболической причине, но является более редким и неспецифичным (Sandok, 1987).

Инфаркты при кардиогенной церебральной эмболии являются в подавляющем большинстве (92%) территориальными, кортикальными или субкортикальными, пятая часть из них — множественные, значительно реже инфаркты лакунарные (8%); «инфаркты водораздела» не регистрируются (Ringelstein and Weiller, 1994). Большинство кардиоэмболических инсультов локализируются в коре головного мозга (Fisher, 1986; Harrison and Marshall, 1987; Legatt et al., 1987; Pessin et al., 1987; Bogousslavsky et al., 1988; Кнеппер et al.,

1988). Субкортикальные инфаркты имеют место в 16%—22% предполагаемых кардиоэмболических инсультов (Santamaria et al., 1983; Weisberg, 1985; Hart et al., 1987; Bogouslavsky et al., 1988). Большинство субкортикальных инфарктов, ассоциирующихся с признаками возможного кардиоэмболического инсульта, большие по размеру ($>1,5$ см) и предполагают обструкцию более чем одной близлежащей пенетрирующей артерии. Однако и маленькие субкортикальные инфаркты в бассейне одной пенетрирующей артерии (лакунарный инсульт) также могут иметь кардиоэмболический генез (Hart et al., 1987). Транзиторная монокулярная слепота, достаточно часто выявляемая при заболеваниях сердца, является следствием эмболизации конгломератами маленькой величины (Jackson et al., 1984; Bogouslavsky et al., 1986; Kapila and Hart, 1986; Hart et al., 1987). Некоторые исследователи говорят о том, что ассоциация КТ (МРТ)-паттернов с возможным механизмом инсульта слаба, и КТ (МРТ) у пациентов с кардинальными источниками эмболии показывает множество морфологических паттернов (Mast et al., 1994).

Кроме того, КТ часто показывает острые красные тромбы, которые эмболизировали крупные интракраниальные артерии, такие как средняя мозговая, посредством визуализации увеличенной плотности внутри сосуда на снимках без усиления (Yock, 1981; Gacs et al., 1983; Tomsick et al., 1990; Wolpert et al., 1993). Этот феномен обычно называют симптомом гиперденсной средней мозговой артерии. Также наблюдают кальций на КТ интракраниальных артерий, подтверждающей вероятность кальцифицированных эмболов (Carlan, 1995).

МРТ, как и КТ, открывает перспективы в дифференцировке природы эмболов, так как магнитные резонансы частиц различаются. В будущем, вероятно, врачи будут способны выбирать рациональную терапию для пациентов с эмболией в зависимости от природы материала, а не только по органу-источнику (Carlan, 1991, 1993).

Церебральная ангиография

Решение выполнить церебральную ангиографию является индивидуальным; оно стало даже более трудным с введением внутривенной цифровой субтракционной ангиографии

(ДСА). Эта относительно безопасная процедура обычно дает удовлетворительную визуализацию экстракраниальных сосудов и способна идентифицировать атеросклеротический стеноз и окклюзию. Однако ее способность визуализировать детали интракраниальных сосудов намного ниже. Преимущества, обеспечиваемые ДСА, должны быть сбалансированы с недостатками неполной визуализации интракраниальных сосудов. Исследования, выполненные через 1 или 2 дня после инфаркта, могут показать наличие внутрипросветного тромба, в то время как ангиография, выполненная несколькими днями позже, может быть нормальной. Большинство интракраниальных сосудистых окклюзий, особенно если они наблюдаются в системе средней мозговой артерии, считаются имеющими эмболическую природу, и их визуализация должна возбуждать подозрения в отношении этого механизма (Gacs et al., 1982).

Ультразвуковые исследования

Непрерывно-волновая доплеросонография доказала свою высокую ценность для классификации инсульта, детектируя экстракраниальное окклюзирующее заболевание (Vogousslavsky et al., 1988) и степень атеросклеротического изменения сонной артерии. Однако сейчас лишь незначительное внимание обращается на большой потенциал ультразвука в отношении подтверждения эмболической природы инсульта. Речь идет о дуплексной сонографии, транскраниальной доплерографии (ТКД), а также о совсем новых методах — транскраниальной цветной сонографии (ТКЦС) и доплеровском мониторинге.

Дуплексная сонография. Дуплексная сонография широко используется для неинвазивной детекции экстракраниального каротидного заболевания, определения морфологии бляшки и оценки риска артерио-артериальной эмболии. По сравнению с этим лишь незначительное внимание уделяется возможности детекции флотирующих сгустков в сонной артерии, которые являются высоко показательными в отношении эмболической природы инсульта. При серийных исследованиях, как правило, обнаруживается реканализация или адгезия тромбоэмбола. Однако в каждом таком случае структуры артерially-

ной стенки должны обследоваться очень тщательно, чтобы исключить подлежащую атерому, которая может также продуцировать флотирующие тромбы (Arning and Herrmann, 1988; Kaps, 1994).

Транскраниальная доплеросонография. Реканализация окклюзированных артерий в бассейне средней мозговой артерии (СМА) является типичным признаком эмболии головного мозга. Этот феномен может быть достоверно диагностирован в острой фазе инсульта посредством ТКД у пациентов с окклюзией основного ствола СМА, когда ангиография имеет высокий риск. Серийные ТКД-обследования, проведенные у пациентов с окклюзией СМА, показывают реперфузию в большинстве случаев (Kaps et al., 1990).

Значимое увеличение (разница сторон $>25\%$) линейной скорости кровотока при инициальном ТКД-исследовании во время острого инсульта также может отражать постишемическую гиперемию вследствие реканализации (Zhu and Norris, 1992). Эта гиперемия является транзиторной и регрессирует в течение нескольких дней (в противном случае должен быть исключен стеноз СМА). Поэтому следует подчеркнуть, что ТКД должна быть выполнена как можно раньше после начала предполагаемой церебральной эмболии, и интерпретация гемодинамических находок должна быть привязана по времени к иктальному событию. С этой точки зрения, повторные ТКД-обследования могут давать действительные патогенетические ключи к эмболическому инсульту (Kaps, 1994).

Транскраниальная цветная сонография. Появление цветной доплеровской визуализации (Namegawa et al., 1982; Omoto et al., 1983) было решающим шагом к ТКЦС, которая позволяет получить изображение базальных церебральных артерий в контексте паренхиматозных структур. ТКЦС может преодолеть некоторые ключевые недостатки ТКД, поскольку она облегчает дифференцировку базальных артерий, особенно в патологических условиях, и повышает точность и воспроизводимость измерений линейной скорости кровотока. Отсутствие сигнала потока в менингеальных структурах, близких к ма-лому крылу клиновидной кости и сильвеновой борозде, где обычно располагается главный ствол СМА, является диагностически значимым признаком окклюзии артерий. Визуализация в последующем аффектированного артериального сегмен-

та отражает процесс реканализации. Дальнейшие ТКЦС-исследования в ближайшем будущем объяснят значение этого нового неинвазивного метода в отношении классификации и лечения инсульта (Kaps, 1994).

ТКД-мониторинг. Совсем недавно в клиническую практику введена автоматическая детекция артериальных эмболов с помощью доплерографии (Spencer et al., 1990; Russel et al., 1991; Klepper et al., 1992). Эмболы при своем прохождении вызывают появление доплеровского сигнала значительно большей интенсивности, чем таковой, отраженный от клеток крови. Амплитуда ультразвуковой мощности зависит от размера и акустического импеданса частиц, несущихся в потоке крови. Этот феномен был впервые обнаружен в церебральной циркуляции во время искусственного кровообращения и каротидных эндартерэктомий (Ries and Eicke, 1987; Thiel et al., 1988). Недавно клинически немая микроэмболизация была мониторируема у пациентов с искусственными аортальными клапанами (Berger et al., 1992), у больных, страдающих проходящей слепотой (Russel, 1992), а также у пациентов с инсультом и мерцательной аритмией в анамнезе (Tegeler et al., 1992).

ТКД-мониторинг интракраниальных артерий, а именно СМА, дает и количественные, и качественные данные об эмболии. Доза эмболов оказалась более высокой, чем ожидалось. Большинство неврологов и кардиологов полагали, что освобождение эмболического материала является очень редким событием с высоким коэффициентом поражения. Недавние исследования с использованием ТКД в разных ситуациях показали, что инокулят очень велик, часто составляя много частиц в минуту (Padayachee et al., 1986; Spencer et al., 1990; Tegeler et al., 1991; Caplan, 1993), и очень редко эмболы вызывают повреждение (Caplan, 1995).

Получение качественной информации также возможно. Параметры звукового сигнала, отражающегося и детектируемого при исследовании, зависят от природы и размера эмболического материала и длительности его нахождения в каком-либо месте. В экспериментальных моделях различные размеры и типы эмболов могли достоверно детектироваться (Russell et al., 1991; Russell, 1992; Markus and Brown, 1993).

Эти успехи в технологии доплеровского мониторингирования открывают обнадеживающие перспективы. Дальнейшие ис-

следования в клинике покажут его практичность и его воздействие на понимание механизма инсульта, на оценку риска в подгруппах и, таким образом, на первичную и вторичную профилактику инсульта.

Эхо-контрастная эмболизация. Детекция парадоксальной церебральной эхо-контрастной эмболизации при транскраниальной доплерографии раскрывает механизм инсульта, который заслуживает упоминания, особенно у молодых пациентов с инсультом и у больных с инфарктом мозга неясной этиологии. Сгустки из венозной циркуляции могут мигрировать в системную циркуляцию при наличии дефектов перегородки, легочной гипертензии, маневрах Вальсальвы, АВ-фистуле и геморрагической телеангиэктазии (Kaps, 1994).

Открытое овальное окно может быть детектировано после инъекции микрокавитационного контраста (генерируемого посредством взбалтывания смеси крови пациента, нормального физиологического раствора и воздуха) в антекубитальную вену при монитореинровании сигнала линейной скорости кровотока в СМА. Результаты этих исследований показывают, что ТКД является чувствительным методом для детекции парадоксальной эмболии (Chimowitz et al., 1991). Транскраниальная контрастная доплеросонография с использованием трансэзофагеальной эхокардиографии как референтного метода показывает чувствительность 87% и специфичность 100% (Karnik et al., 1992).

Современные доступные ультразвуковые методы могут давать дополнительную информацию о механизмах эмболического инсульта. Подгруппы, несущие повышенный риск эмболического инсульта, могут быть идентифицированы более точно посредством мониторинговой системы, что будет иметь большое влияние и на первичную, и на вторичную профилактику. Эти методы поэтому должны использоваться более широко в качестве ключа к пониманию церебральных ишемических эпизодов (Kaps, 1994). Ультразвуковые методы позволили уточнить два чрезвычайно важных признака кардиогенной мозговой эмболии, еще недавно казавшихся абсурдными, — ее перманентный характер и нестабильность эмболического материала, то есть исчезновение эмбола в течение минут или часов после окклюзии вследствие реканализации и фибринолиза (Tohgi et al., 1990).

Кардиологические исследования

Длительный ЭКГ (холтеровский)-мониторинг

Он используется как дополнительная процедура, выполняемая у пациентов с фокальной церебральной ишемией. Хотя все еще имеются некоторые разногласия в том, какие типы кардиальных аритмий ассоциируются с системной эмболизацией, исследования пациентов с фокальной церебральной ишемией показало, что при длительном мониторинге 44% пациентов имеют перманентные или эпизодические предсердные аритмии тех типов, которые известны как причины церебральной эмболии, и только 45% из них представлены на ЭКГ покоя (Abdoh et al., 1982). Пролонгированный электрокардиографический мониторинг следует зарезервировать для пациентов группы высокого риска (с тахикардией и с подозрительными электрокардиограммами) и для пациентов без определенного механизма инсульта, имеющих клинические признаки, согласующиеся с кардиоэмболическим инсультом (Cerebral Embolism Task Force, 1986).

Эхокардиография

Эхокардиография способна продемонстрировать внутрисердечный тромб, а также некоторые кардиальные повреждения с эмболическим потенциалом, то есть потенциальный кардиальный источник мозговой эмболии, и поэтому широко используется в оценке пациентов с церебральной ишемией для детекции скрытых кардиальных источников эмболии без явного заболевания сердца и для анатомической верификации источников эмболии у лиц с известным заболеванием сердца. Идентификация тромба является редкой, но отсутствие визуализации тромба при эхокардиографии отнюдь не исключает кардиоэмболический источник (Sandok, 1987). Проведение эхокардиографии рекомендуется у пациентов с угрожающим или произошедшим инсультом, у которых цереброваскулярные механизмы считаются маловероятными (Shuaib et al. 1988).

Существует два основных вида эхокардиографии — трансторакальная и трансэзофагеальная — в зависимости от рас-

положения датчика. Трансторакальная эхокардиография может 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); по данным других авторов — только у пациентов с клинически манифестным поражением сердца (Cujec et al., 1991). Трансэзофагеальная эхокардиография имеет значительно более высокую чувствительность, особенно в отношении бессимптомных форм болезней сердца (Soares Franco et al., 1990; Cujec et al., 1991; Delcker and Diener, 1991; Linhartova and Fridl, 1991; De Belder et al., 1992; De Roodk et al., 1992; Espinola Zavaleta et al., 1993). 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 (Cujec et al., 1991; Millaire et al., 1993).

На сегодняшний день имеется высокая частота ложнонегативных результатов при эхокардиографии. Три объяснения могут иметь место для большинства неудачных исследований:

1) сейчас хорошо известно, что трансэзофагеальные исследования имеют намного более высокую производительность, чем трансторакальные эхокардиограммы; если не используется контраст, дефекты межпредсердной перегородки и открытое овальное окно могут быть не выявлены (Caplan, 1995);

2) эмболия — это динамический процесс: тромбы формируются и затем покидают сердце; поэтому после того, как эмбол уносится потоком циркулирующей крови, тромб кратко-временно в сердце наблюдаться не будет (De Witt et al., 1988; Caplan, 1991, 1993);

3) эмболы часто очень малы (Caplan, 1995).

Потенциальные кардиальные источники эмболии, детектируемые при эхокардиографии, делятся на прямые, когда причинно-следственная связь имеет высокую вероятность, и непрямые, когда обнаруженный источник является предположительной причиной эмболии (Cohen and Chauvel, 1996) (рис. 2).

В данном разделе будут рассмотрены только два специфических эхокардиографических феномена, а остальные источники освещены в разделе «Этиологические варианты кардиоэмболического инсульта».

ПРЯМЫЕ	НЕПРЯМЫЕ	ДРУГИЕ
Внутрисердечный (лево-желудочковый, левопредсердный) тромб Внутрисердечная опухоль Клапанные вегетации Атерома дуги аорты	Левопредсердный спонтанный эхо-контраст Аневризма межпредсердной перегородки Открытое овальное окно Пролапс митрального клапана	Искусственные клапаны Кальцификация митральной локализации Клапанные трабекулы

Рис. 2. Потенциальные кардиальные источники эмболии, детектируемые при эхокардиографии

В связи с появлением трансэзофагеальной эхокардиографии относительно частой находкой стало выявление спонтанного эхо-контраста (Zenker et al., 1988; Linhartova and Fridl, 1991; De Belder et al., 1992), который, как считается, представляет собой микроагрегаты тромбоцитов и эритроцитов, формирующихся в области внутрисердечного циркуляторного стаза (Mahoney et al., 1989). Наличие левопредсердного спонтанного эхо-контраста коррелирует с 1,6-кратным увеличением инцидентности эмболии (Black et al., 1991). Пациенты с неклапанной мерцательной аритмией могут иметь повышенный риск инсульта, если имеется спонтанный эхо-контраст (Chimowitz et al., 1993). Его наличие также коррелирует с увеличением размера левого предсердия (Castello et al., 1990; Lee et al., 1991). Хотя не имеется проспективных исследований у лиц с увеличением левого предсердия со спонтанным эхо-контрастом или без него, индивидуумы с увеличением левого желудочка и наличием спонтанного эхоконтраста, вероятно, имеют увеличенный риск кардиоэмболического инсульта (Hanna and Furlan, 1995).

Еще одна специфическая эхокардиографическая находка — это трабекулы митрального клапана. Исследование индивидуумов с инсультом и неопределенным эмболическим источником при трансторакальной эхокардиографии показало, что 22% имели трабекулы митрального клапана, которые сильно коррелировали с утолщением или кальцификацией митрального клапана (Lee et al., 1991). Гистология трабекул митрального клапана неизвестна. Возможные варианты включают фибринные трабекулы, тромбы и оторвавшиеся хорды. Клиническая значимость трабекул митрального клапана пока нуждается в уточнении (Hanna and Furlan, 1995).

Суммируя представленные выше литературные данные,

также результаты наших собственных наблюдений, мы предлагаем использовать следующий комплекс диагностических критериев кардиоэмболического инсульта (рис. 3).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА Внезапное начало Максимальный неврологический дефицит в дебюте Быстрое сокращение неврологического дефицита Отсутствие предшествующих транзиторных ишемических атак Изменение уровня сознания в дебюте Судороги в дебюте Головная боль в дебюте Афазия Вернике или глобальная афазия, идеомоторная апраксия, гомонимная гемипанопсия без гемипареза или гемисенсорных нарушений Признаки системной эмболизации Наличие кардинальных симптомов Отсутствие признаков каротидного окклюзирующего заболевания	В ассоциации
КТ или МРТ Территориальный (кортикальный или субкортикальный) инфаркт, множественные инфаркты, инфаркт с геморрагической трансформацией (особенно в бассейне средней мозговой артерии)	В отсутствие признаков окклюзирующего цереброваскулярного заболевания
ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АНГИОГРАФИЯ Окклюзия церебральной артерии (особенно — средней мозговой артерии или ее ветвей)	
ДУПЛЕКСНАЯ СОНОГРАФИЯ Флотирующий тромб в сонной артерии	
ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ Высокоинтенсивные «эмболические» сигналы	
ЭКГ (+ холтеровское мониторирование) Аритмии, ассоциирующиеся с системной эмболией	
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ Потенциальные кардиальные источники эмболии	

Рис. 3. Критерии диагностики кардиоэмболического инсульта

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Трудно найти такое заболевание сердца, которое не могло бы являться причиной эмболического инсульта. Существует несколько классификаций кардиоэмболических источников инсульта (рис. 4—6).

Далее будут рассмотрены различные этиологические варианты кардиоэмболического инсульта с изложением их частоты, патогенеза, патоморфологии, особенностей течения, диагностики и прогноза.

Кардиальные условия, ассоциирующиеся с системно-церебральной эмболией

I. Нарушения, аффлектирующие стенку сердца

- А. Острый инфаркт миокарда
- Б. Отдаленный инфаркт миокарда—акинетические сегменты, аневризмы
- В. Застойная сердечная недостаточность
- Г. Кардиомиопатия
- Д. Миксома предсердия
- Е. Врожденный порок сердца — парадоксальная эмболия

II. Заболевания клапанов сердца

- А. Митральный стеноз/регургитация (ревматическое заболевание сердца)
- Б. Протрузия митрального клапана
- В. Искусственные клапаны сердца
- Г. Инфекционный эндокардит
- Д. Небактериальный тромботический эндокардит

III. Дисфункция сердечного ритма

- А. Мерцательная аритмия
- Б. Брадикардия/тахикардия

IV. Осложнения манипуляций на сердце

- А. Кардиальная катетеризация
 - Б. Операция на сердце
-

Рис. 4. Кардиальные условия, ассоциирующиеся с системной и церебральной эмболией (по Sandok, 1987)

Кардиоэмболические источники инсульта

Камеры сердца

Желудочек

- фокальная патология движений стенки
- инфаркт миокарда
- левожелудочковая аневризма
- миксома и другие опухоли
- глобальная патология движений стенки
- кардиомиопатии

Предсердие

- фокальная патология движений стенки
- миксома и другие опухоли
- аневризма межпредсердной перегородки
- глобальная патология движений стенки
- мерцательная аритмия
- синдром слабости синусного узла
- дилатированное левое предсердие

Клапаны

Аортальный

- кальцинированный аортальный стеноз

Митральный

- митральный стеноз и недостаточность
- пролапс митрального клапана
- кальцификация митрального кольца
- трабекулы митрального клапана

Искусственные

Все

- эндокардит

Парадоксальная кардиальная эмболия

- открытое овальное окно
- дефект межжелудочковой перегородки
- дефект межпредсердной перегородки

Рис. 5. Кардиоэмболические источники инсульта с учетом эхокардиографических находок (по Hanna и Furlan, 1995)

Церебральные эмболии кардиальной природы с учетом данных эхокардиографии

Заболевание сердца	Инцидентность церебральной эмболии, %
1. Митральный стеноз с мерцательной аритмией	90
2. Митральный стеноз	15
I. Заболевания клапанов сердца с более высокой вероятностью эмболии	Все по 20
3. Протлап митрального клапана с митральной недостаточностью и увеличением левого предсердия	
4. Кальцификация митрального кольца с митральной недостаточностью и увеличением левого предсердия	
5. Митральная недостаточность с увеличением левого предсердия	
6. Протлап митрального клапана, пациент моложе 45 лет	
7. Клапанные отложения при эндокардите	
8. Аневризма левого желудочка	
9. Тромб в левом предсердии или левом желудочке	
II. Заболевания клапанов сердца с более низкой вероятностью эмболии	Все по 2
1. Аортальный стеноз	
2. Утолщение или кальцификация аортального клапана	
3. Кальцификация митрального кольца без митральной недостаточности	
4. Изолированное увеличение левого предсердия	
5. Ограничение экскурсий перегородки или нижней стенки с увеличением желудочка	
6. Протлап митрального клапана, пациент старше 45 лет	
Заболевание мышцы сердца	
1. Инфаркт миокарда	5
2. Миокардит	
3. Первичные кардиомиопатии	5

Рис. 6. Церебральные эмболии кардиальной природы с учетом данных эхокардиографии и инцидентности эмболии (по Herrschaft, 1990)

Мерцательная аритмия

Мерцательная аритмия является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators, 1990; Kalman and Tonkin, 1992; Fogoros, 1993). С ней ассоциируется от 6% до 24% всех ишемических инсультов (Nishide et al., 1983; Harrison and Marshall, 1984; Kelley et al., 1984; Kuramoto et al., 1984; Olsen et al., 1985; Norrving and Nilsson, 1986; Foulkes et al., 1988). У больных с мерцательной аритмией риск цереброваскулярных атак в пять-шесть раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом (Wolf et al., 1978, 1991; Tanaka et al., 1985; Flegel et al., 1987; Opundarson et al., 1987; Petersen, 1990; Linhartova and Fridl, 1991; Kalman and Tonkin, 1992), а при мерцательной аритмии, связанной с ревматическим поражением митрального клапана, — в 18 раз (Wolf et al., 1978; Halperin and Hart, 1988; Koenig et al., 1992). Пациенты с хронической неклапанной мерцательной аритмией имеют инцидентность инсульта в 5% в год (Wolf et al., 1978; Dunn et al., 1989). Риск эмболии может быть особенно высоким в течение первых месяцев после начала постоянной мерцательной аритмии (Hart et al., 1983; Wolf et al., 1983; Petersen and Godtfredsen, 1986). Пароксизмальная мерцательная аритмия несет более низкий риск инсульта, чем хроническая (Petersen and Godtfredsen, 1986; Petersen et al., 1989; Petersen, 1990).

Риск инсульта при мерцательной аритмии весьма подвержен влиянию сопутствующих условий. Факторами, ассоциирующимися с повышенным риском тромбоза при неклапанной мерцательной аритмии, являются возраст, левопредсердный тромб, дилатация левого предсердия, увеличение левого желудочка, предшествующий инфаркт миокарда, высокое артериальное давление и спонтанный эхоконтраст в левом предсердии (Hinton et al., 1977; Ruocco and Most, 1986; Flegel et al., 1987; Hall et al., 1987; Maisch et al., 1987; Tegeler and Hart, 1987; Wiener, 1987; Halperin and Robert, 1988; Ardnaw et al., 1989; Petersen et al., 1990; Hirabayshi, 1991). В одном из исследований пациентов с неклапанной мерцательной аритмией были найдены три независимых фактора, увеличивающих риск эмболии: размер левого предсердия больше 4 см, женский пол и органическое заболевание сердца.

Вероятность тромбоэмболии в 13 раз выше, если имеют место все три фактора по сравнению с наличием только одного из них (Cabin et al., 1990). По данным другого исследования, пять факторов риска, три клинических и два эхокардиографических, самостоятельно ассоциируются с повышенным риском инсульта при неклапанной мерцательной аритмии: свежая застойная сердечная недостаточность (последние 3 месяца), гипертензия, предшествующая тромбоэмболия, левожелудочковая дисфункция и расширение левого предсердия. Каждая из этих трех клинических особенностей несет более чем 7%-ный годовой риск инсульта. Индивидуумы с двумя или более из этих клинических особенностей имеют 17,6%-ный годовой риск инсульта (SPAF Investigators, 1992).

Однако не все инсульты, ассоциирующиеся с мерцательной аритмией, являются прямым следствием аритмии: только у 18% пациентов с мерцательной аритмией она является единственной их потенциальной причиной (Bogousslavsky et al., 1990). У многих же пациентов имеются сопутствующий атеросклероз соответствующей локализации или другие кардинальные источники эмболии (Weinberger et al., 1988; Bogousslavsky et al., 1990).

Идиопатическая мерцательная аритмия обычно определяется как мерцательная аритмия, не связанная с клиническим, электрокардиографическим или рентгенографическим доказательством заболевания сердца, имеющая место, главным образом, у молодых пациентов, преимущественно у мужчин. Она несет низкую частоту ассоциированной кардиоэмболии, которая имеет место лишь у 1,3% пациентов за 15 лет (Korecky et al., 1987). Эта удивительно низкая инцидентность кардиоэмболии заставляет думать, что мерцательная аритмия может быть только маркером других менее явных причинных условий (Chesebro et al., 1990; Kalman and Tonkin, 1992).

Истинная инцидентность церебральных инфарктов, ассоциирующихся с мерцательной аритмией, часто недооценивается ввиду значительной частоты асимптомной ишемии головного мозга. От 26% до 45% пациентов с мерцательной аритмией без анамнестического инсульта переносят «немые» инфаркты головного мозга (Petersen et al., 1987; Feinberg et al., 1990).

Инфаркт миокарда

Важная причина мозговой эмболии при заболеваниях сердца — это инфаркт миокарда (Beau et al., 1949; Bernsmeier et al., 1962; Blackwood et al., 1969; Friedberg, 1966; Friedman et al., 1968; Adams and Braunwald, 1974; Thompson and Robinson, 1978). Церебральная эмболия может быть его первым симптомом (Schimmert, 1953; Hauss, 1964; Heron and Anderson, 1965; Friedberg, 1966). Аутопсические исследования показывают наличие тромбоэмболов приблизительно у 1 из 4 пациентов, не получавших антикоагулянты (Cooperative Clinical Trial, 1973). Симптомный инфаркт головного мозга развивается у 2,5%—4,9% пациентов, не получающих антикоагулянты (Wright et al., 1954; Working Party on Anticoagulant Therapy in Coronary Thrombosis, 1969; Haugland et al., 1984; International Collaborative Study Group, 1984; Johannessen et al., 1984, 1988; Komrad et al., 1984; Puletti et al., 1986, 1987). Риск эмболии наиболее высок в первые 3 месяца, и особенно, в течение первых 10 дней (Haugland et al., 1984; Komrad et al., 1984; Weinreich et al., 1984; Chesebro and Fuster, 1986; Meltzer et al., 1986; Puletti et al., 1986, 1987; Arvan and Boscha, 1987; Johannessen et al., 1988). Определенные факторы известны как увеличивающие риск эмболии. Пациенты с острым инфарктом миокарда являются угрожающими в отношении возможной тромбоэмболии, если инфаркт обширный, трансмуральный, локализуется на передней стенке, если появляется левожелудочковый тромб или имеет место тяжелая сердечная недостаточность и мерцательная аритмия (Hornig et al., 1990). Инсульт осложняет около 6% (4%—12%) инфарктов передней стенки в течение острого периода и только 1% — инфарктов нижней стенки (Johannessen et al., 1984, 1988; Nordrehaug et al., 1985; Gueret et al., 1986; Arvan and Boscha, 1987; Domenicucci et al., 1987). Следует подчеркнуть, что число тромбоэмболических осложнений при свежем инфаркте миокарда, в том числе и церебральной эмболии, в настоящее время значительно уменьшилось вследствие ставшей общеупотребительной антикоагулянтной терапии (Wright et al., 1954; Friedberg, 1966). Исследования большого числа пациентов с острым инфарктом миокарда показали 60%-ную редукцию риска раннего инсульта при антикоагулянтной терапии (Cerebral Embolism Task Force, 1986; Kaplan, 1986).

Большое значение для прогноза и определения лечебной тактики имеет диагностика левожелудочковых тромбов. Трансторакальная эхокардиография помогает в их прижизненной идентификации (Starling et al., 1983; Visser et al., 1983; Domenicucci et al., 1987). Тромбы почти всегда обнаруживаются в месте нарушенной двигательной активности стенки желудочка. Серийная эхокардиография идентифицирует практически все тромбы в течение 2 недель после инфаркта миокарда (Kupper et al., 1989). Согласно данным одного из исследований, пристеночные тромбы идентифицируются в 34% случаев инфарктов миокарда передней стенки и только в 1,5% — нижней стенки (Weinreich et al., 1984). Наличие тяжелой верхушечной дискинезии или акинезии (Asinger et al., 1981) и персистирующего патологического паттерна левожелудочкового потока (Delemarre et al., 1990) предсказывает будущее образование тромба.

Левожелудочковые тромбы обычно отсутствуют, если эхокардиография выполняется в течение первых 24 часов после начала острого инфаркта миокарда. Большинство тромбов формируется между первым и седьмым днями, а большая часть оставшихся появляется в течение второй недели после острого инфаркта миокарда (Cerebral Embolism Task Force, 1989). Левожелудочковые тромбы, которые образуются в первые две недели после инфаркта, могут персистировать в течение месяцев, лишь изредка они появляются через несколько месяцев после инфаркта (Visser et al., 1984, 1985; Spirito et al., 1985; Domenicucci et al., 1987). Среди левожелудочковых тромбов около одной трети имеют протрузию в полость желудочка, в то время как остальные являются пристеночными и не имеют протрузии (Nordrehaug et al., 1985; Gueret et al., 1986; Arvan and Boscha, 1987; Domenicucci et al., 1987; Johannessen et al., 1988).

Пациенты с острым инфарктом миокарда, имеющие левожелудочковые тромбы, обладают более высоким риском эмболии (Keating et al., 1983; Johannessen et al., 1984, 1988; Visser et al., 1984; Arvan and Boscha, 1987; Domenicucci et al., 1987). Риск эмболии достигает наивысшей точки в течение первых недель после острого инфаркта миокарда и значительно снижается в последующие месяцы, несмотря на персистирование большинства тромбов (Cerebral Embolism Task Force, 1989). Эмболический потенциал тромбов, базирующийся на их эхокардиографической конфигурации, также изве-

стен. Так, по данным одного из исследований, мобильность тромба несет 85%-ное положительное предсказательное значение и 89%-ное негативное предсказательное значение для эмболии. Отсутствие внутрисосудистой протрузии является 96%-ным предиктором отсутствия будущей эмболии (Visser et al., 1985).

Инцидентность образования левожелудочковой аневризмы после инфаркта миокарда составляет 7%—10%, и половина из них содержит тромб (Schlichter et al., 1954; Dubnow et al., 1965). Инцидентность эмболии составляет около 5%, и в 80% случаев она имеет место в течение 6 недель после инфаркта миокарда (Darling et al., 1967). Ретроспективный анализ пациентов с хроническими левожелудочковыми аневризмами, не принимавших антикоагулянты, показал частоту эмболий только 0,35% в год (Lapeyre et al., 1985). Низкая инцидентность эмболии обусловлена тем, что тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета, и имеют широкое прикрепление к стенке аневризмы. Отсутствие контрактильных волокон внутри аневризматического мешка также предупреждает проталкивание содержимого в пути оттока (Cabin and Roberts, 1980).

Миокардит

Все формы тяжелого миокардита бактериального или вирусного генеза, если они протекают с дилатацией сердца или недостаточностью мышцы сердца, могут вести к пристеночному тромбозу и эмболии. Источниками эмболии являются тромбы между трабекулами камер или, реже, в дилатированных предсердиях. При этом она особенно часта при развитии нарушений ритма сердца (Adams and Braunwald, 1974).

Кардиомиопатия

Кардиомиопатии делят на три подтипа: а) дилатационные; б) гипертрофические; в) рестриктивные. Гипертрофическая кардиомиопатия обычно приводит к кардиоэмболии вторично за счет присоединения мерцательной аритмии

(Furlan et al., 1984). Дилатационная и рестриктивная кардиомиопатии ведут к тромбозу и последующей тромбоэмболии в результате нарушения сократимости миокарда, дилатации полостей сердца, образования завихрений между трабекулами, а также — застойной сердечной недостаточности и присоединяющихся нарушений ритма (Cosnett and Pudifin, 1964; Harvey et al., 1964; Dye, 1965; Mattingley, 1965; Kuhn and Loogen, 1981; Kuhn, 1985; Hanna and Furlan, 1995). У большинства пациентов в основе лежит глобальное ухудшение желудочковой сократимости, а риск эмболии обычно параллелен тяжести кардиомиопатии, хотя инсульт может предшествовать клиническому проявлению дисфункции желудочков (Kyrle et al., 1985; Botker and Rasmussen, 1986; Nespeca and Townsend, 1987). Более 60 % индивидуумов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией при эхокардиографии обнаруживают пристеночный тромб, и свыше 60 % из них имеют клинические или некропсические признаки системной эмболии (Roberts et al., 1987). Клиницисты, однако, оценивают инцидентность эмболии при идиопатической кардиомиопатии приблизительно в 4 % в год (от 0 % до 12 % в год) (Fuster et al., 1981; Gottdiener et al., 1983; Tobin et al., 1984). Она ниже у детей (Taliencio et al., 1985) и, по-видимому, редуцируется при антикоагуляции (Fuster et al., 1981; Kyrle et al., 1985). Причина достаточно высокой частоты тромбоэмболии не известна. Вероятно, играют роль обычно плохое прикрепление тромба и воздействие внутрисердечных гидравлических сил (Hanna and Furlan, 1995).

Кардиальная миксома и другие опухоли сердца

Первичные сердечные опухоли являются достаточно редкой причиной инсульта. Вследствие успехов эхокардиографии они сейчас детектируются лучше. Кардиальная миксома составляет 40 %—65 % первичных опухолей сердца (Straus and Merliss, 1945; Dein et al., 1987). Чаще всего она располагается в левом предсердии. Однако описаны также правопредсердная, двупредсердная и левожелудочковая миксомы (Sutton et al., 1980; Marvasti et al., 1984; Dein et al., 1987).

Около 1% молодых пациентов с ишемическим инсультом имеют левопредсердную миксому (Hart and Miller, 1983; Adams et al., 1986).

Миксома обычно существует изолированно, и частота ее рецидивов после хирургического удаления низка (1%—3%). Однако имеются две особые подгруппы пациентов. В первой — пациенты обладают «комплексом» характерных признаков, включающих множественные пигментированные поражения кожи (лентигоноз), миксому кожи, миксоидную фиброаденому молочной железы и первичное пигментированное узловое адренокортикальное поражение. Пациенты с этим «миксомным комплексом» более молоды, часто обнаруживают мультицентрические опухоли (53%) и рецидивы (22%), и у 35% из них имеются родственники, по крайней мере, с одним видом поражения. Другая подгруппа пациентов с миксомой представлена мультифокальными поражениями. Эти индивидуумы также молоды и имеют достаточно высокую частоту рецидивов (33%) (McCarthy et al., 1986).

Риск системной эмболии у пациентов с кардинальной миксомой составляет 35%—45% (Silverman et al., 1962; Sandok et al., 1980), при этом 27% индивидуумов с левопредсердной миксомой имеют клинические признаки ишемии головного мозга (Sandok et al., 1980). Аутопсические и ангиографические исследования часто показывают множественные асимптомные эмболии (Price et al., 1970). Имеют место как опухолевые, так и тромботические эмболы. Рыхлость опухоли и выстояние ее в просвет, вероятно, способствуют высокой частоте системной эмболизации (Hanna and Furlan, 1995).

Наиболее частое неврологическое осложнение миксомы — это ишемия головного мозга вследствие эмболии. Миксоматозные эмболы могут окклюзировать просвет сосуда без инвазии в стенку, а также внедряться в стенку сосуда как со стенозированием просвета, так и с образованием аневризмы. Известно о разрывах аневризмы, хотя это происходит редко (Price et al., 1970). Наименее частая неврологическая манифестация кардинальной миксомы — лептоменингеальные и интрацеребральные метастазы (New et al., 1970; Rankin and Desousa, 1978).

Митральный стеноз и недостаточность

Ревматическое заболевание сердца несет наибольший риск эмболии при любых кардиальных условиях. Считается, что свыше 50% всех мозговых эмболий вызываются митральными пороками (Daley et al., 1951). Чрезвычайно важно помнить, что в 12% случаев мозговая эмболия является клиническим дебютом митрального стеноза (Wood, 1954).

Митральный стеноз и недостаточность часто сосуществуют, но одно из нарушений обычно клинически преобладает. Установлено, что 66% пациентов с поражением митрального клапана имеют доминирующий стеноз, 21% — недостаточность, а в 13% оба варианта патологии представлены в равной степени. Частота клинически детектируемой эмболии составляет 25%, две трети которой — в головной мозг, а 30% пациентов переносят множественные эмболии. Среди индивидуумов с клинически детектируемой эмболией 93% имеют доминирующий митральный стеноз, а 7% — митральную недостаточность. Таким образом, 35% индивидуумов с доминирующим митральным стенозом и 8% таковых с доминирующей недостаточностью переносят клинически идентифицируемую эмболию (Fleming and Bailey, 1971). Пациенты с митральными пороками часто имеют множество потенциальных источников эмболии. Так, в 90% случаев всех эмболий при митральном стенозе имеется мерцательная аритмия (Bernsmeier et al., 1964).

Аортальный стеноз

Прогрессирующий кальцифицированный аортальный стеноз может быть следствием врожденного двустворчатого аортального клапана или ревматического поражения сердца, а также быть идиопатическим по своей природе. При патологоанатомических исследованиях микротромбы обнаружены у 53% больных с аортальным стенозом. Тромбы состоят из гляненизированного фибрина с глыбами тромбоцитов, отдельных эритроцитов и лейкоцитов. Поверхность клапана демонстрирует некоторую степень фиброза с заметной кальцификацией (Stein et al., 1977). Из стенозированных аортальных клапанов происходят фибрино-тромбоцитарные

и кальцификатные эмболы. Большинство эмболов имеют небольшой размер и ведут к незначительной заболеваемости и смертности (Brockmeier et al., 1981; Lombard and Selzer, 1987; Davidson et al., 1988). Частота церебральной эмболии составляет 5% (Berlit, 1983). Имеют место и фатальные эмболии головного мозга (Mills et al., 1978).

Кальцификация митральной локализации

Кальцификация митрального кольца имеет место приблизительно у 10% пациентов (Simon and Liu, 1954); ее распространение выше у женщин и пожилых пациентов. Патологический механизм, вероятно, мультифакториален. Усиленное воздействие на митральный клапан, связанное с повышенной левожелудочковой постнагрузкой или обструкцией пути оттока, а также гипертрофия левого желудочка предрасполагают к развитию кальцификации митрального кольца. Ассоциация с синдромом Марфана и другими болезнями соединительной ткани подразумевают наличие первичных изменений кардинального скелета (Grossman et al., 1968). Нарушения кальций-фосфорного обмена также связаны с повышенной частотой кальцификации митрального кольца (Nestico et al., 1983).

Кальцификация митрального кольца ассоциируется с множественным кардинальным нарушением. Патология проведения включает дисфункцию синусного узла, атриовентрикулярную блокаду, мерцательную аритмию и блокаду ветвей пучка Гиса (Nestico et al., 1984). Кальцификация митрального кольца ассоциируется также с митральным стенозом, митральной недостаточностью и инфекционным эндокардитом. Вся эта патология имеет потенциал для возникновения кардиоэмболии (Hanna and Furlan, 1995).

Кальцификация митрального кольца может вызывать кардиоэмболический инсульт вторично в связи с кальцификатными эмболами (Ridolfi and Hutchins, 1976; Fulkerson et al., 1979). Ввиду ее частой ассоциации с другими причинами инфарктов головного мозга риск кардиоэмболического инсульта только вследствие кальцификации митрального кольца неизвестен. Однако складывается впечатление, что она более часто может быть маркером атеросклероза, мерцательной

аритмии и инфекционного эндокардита, чем первичным источником кардиоэмболии (Furlan et al., 1984; Cerebral Embolism Task Force, 1986; Jespersen and Egeblad, 1987; Lin et al., 1987).

Пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана встречается у 5%—10% популяции в целом (Brown et al., 1975; Proscacci et al., 1975). Эта частая кардиальная патология ассоциируется с инсультом, главным образом, у пациентов моложе 45 лет (Barnett et al., 1980) и является единственной детектируемой причиной инсульта у 5%—30% молодых пациентов (Barnett et al., 1980; Smith and McNight, 1981; Gagliardi et al., 1985; Kouvaras and Bacoulas, 1985; Adams et al., 1986; Bogousslavsky and Regli, 1987; Rothrock et al., 1988). Ишемия, ассоциированная с пролапсом митрального клапана, чаще является преходящей, связана главным образом с вовлечением сетчатки, чем инвалидизирующим инсультом, предполагая тем самым преобладание мелких эмболов, если отсутствует мерцательная аритмия (Cerebral Embolism Task Force, 1989). В то время, как пролапс митрального клапана является наиболее частым у молодых женщин, осложнения его более часты у пожилых пациентов и у мужчин (Baddour and Bisno, 1986; Devereux et al., 1986). У пациентов старше 45 лет причинная роль пролапса митрального клапана в развитии кардиоэмболического инсульта оспаривается (Hedley, 1940; McNulty et al., 1978; Barnett et al., 1980).

Патологоанатомически клапан выглядит мутным и утолщенным. Задняя створка обычно больше. Микроскопически аффектированные створки демонстрируют замещение фиброзной ткани миксоматозной и фиброэластическое утолщение эндокарда. Фибрино-тромбоцитарные тромбы обычно находят на предсердной поверхности заднего лепестка (Romance, 1969).

Субпопуляции индивидуумов с пролапсом митрального клапана имеют характерные различия в риске кардиоэмболического инсульта. Индивидуумы с пролапсом митрального клапана без аускультативных признаков среднесистолического щелчка или шума имеют низкий риск эмболических ос-

ложнений (Nishimura et al., 1985). Утолщенные, чрезмерные лепестки митрального клапана и миксоматозная дегенерация многих клапанов ведет к более высокой инцидентности эмболических осложнений (Chandraratna et al., 1983; Barletta et al., 1985; Nishimura et al., 1985).

Кинетика тромбоцитов также используется для предсказания кардиоэмболического потенциала у лиц с пролапсом митрального клапана. Время жизни тромбоцитов значительно уменьшено у индивидуумов, которые имеют клинически значимую эмболию (Steele et al., 1979).

Подобно мерцательной аритмии пролапс митрального клапана часто ассоциируется с другими потенциальными кардиоэмболическими источниками. Суправентрикулярные тахикардии имеют место у значительного числа пациентов с пролапсом митрального клапана (Winkle et al., 1975; Schwartz et al., 1977), риск инфекционного эндокардита приблизительно в пять раз выше (Clemens et al., 1982; MacMahon et al., 1987), открытое овальное окно и аневризма межпредсердной перегородки также имеют место с более высокой частотой (Schneider et al., 1990).

Искусственные клапаны сердца

Тромбоэмболия является причиной более половины осложнений искусственных клапанов (Edmunds, 1987). Центральная нервная система — место локализации 80%—90% всех клинически детектируемых тромбоэмболий (Edmunds, 1982), у 20%—30% индивидуумов возможна повторная эмболия, если они не будут получать адекватную антикоагулянтную терапию (Wilson et al., 1978; Kohler, 1982). Смертность при этом приближается к 15%—25% (Edmunds, 1987).

Искусственные клапаны имеют функциональные ограничения, связанные с их гемодинамическими характеристиками и тромбогенностью поверхностей. Биологические искусственные клапаны включают консервированные глутаральдегидом свиные клапаны и аллотрансплантатные клапаны. Преимуществами биологических искусственных клапанов являются их относительно естественная гемодинамика и низкая тромбогенность материала. Ограничением этого класса клапанов является короткое время их полужизни. Дегенерация клапана

замедляется с увеличением возраста (Antunes and Santos, 1984; Magilligan et al., 1985). Изнашивание клапана приводит к утрате эндотелия, незащищенности больших участков субэндотелиального коллагена, что увеличивает площадь тромбогенных поверхностей клапанов (Riddle et al., 1981).

Частота тромбоэмболий, обусловленных биологическими искусственными клапанами, хотя и низка, но пока больше, чем обусловленная эндогенными клапанами. Биологические искусственные аортальные клапаны имеют 1%-ные шансы тромбоэмболических осложнений в год. Если биологические искусственные клапаны расположены в митральной или в митральной, и в аортальной позициях, то риск тромбоэмболии (без антикоагулянтной терапии) повышается до 2% в год. При проведении антикоагуляции частота уменьшается до 0,5% и 1%, соответственно (Chesebro and Fuster, 1992).

Используемые в настоящее время механические клапаны имеют три варианта: в виде шарика внутри металлического каркаса, наклоняющегося диска или двух лепестков. Все три типа имеют разную гемодинамику, приводя к разным степеням турбулентности, обструкции и недостаточности потока. Эти недостатки вместе с повышенной несовместимостью материала и крови увеличивают частоту тромбоэмболий. Хотя они и более тромбогенные, недостаточность механических клапанов вследствие дегенерации является редкой (Whittlesey and Geha, 1991).

Инцидентность клинически детектируемой тромбоэмболии у пациентов с механическими клапанами также зависит от локализации клапана. Аортальные механические клапаны имеют 4%-ную ежегодную инцидентность системной эмболии, которая редуцируется до 2% в год при адекватной антикоагуляции. Митральные механические клапаны имеют 5% инцидентности системной эмболии в год, также уменьшающейся примерно наполовину при адекватной антикоагуляции (Chesebro and Fuster, 1992). Большинство ишемических поражений ЦНС у пациентов с механическими клапанами, принимающих антикоагулянты, являются преходящими, а риск инсульта с перманентным дефицитом у них составляет менее 2% в год для митральных и менее 1% в год для аортальных клапанов (Bloomfield et al., 1986; Arom et al., 1987; Olesen et al., 1987; Burckhardt et al., 1988; Butchart et al., 1988).

Патофизиологические процессы, предрасполагающие к тромбоэмболии, начинаются во время операции. Искусствен-

ные материалы и поврежденные перивальвулярные ткани вызывают активацию тромбоцитов сразу при возобновлении циркуляции. Дакрон для вшивания кольца, который используется для всех искусственных клапанов, формирует очаг активации и адгезии тромбоцитов (Dewanjee et al., 1984). Искусственные материалы также активируют фактор XII, фактор Хагеманна, иницируя внутренние пути коагуляционных каскадов (Edmunds, 1987). Конструкция и обработка клапана определяют выраженность турбулентности и стагнации потока, приводя к активации тромбоцитарные и коагуляционные каскады с последующим образованием тромба (Hanna and Furlan, 1995).

Активация тромбоцитов усиливается фактически при всех видах искусственных клапанов, возможно, за исключением аортальных аллотрансплантатных (Harker and Schlichter, 1970; Steele et al., 1975). И биологические искусственные, и механические клапаны снижают время жизни тромбоцитов (Harker and Schlichter, 1970). Механические шариковые протезы уменьшают травматизацию и, следовательно, адгезивность тромбоцитов (Dale, 1977).

Для предсказания образования тромба при искусственных клапанах оцениваются также плазменные протенины. Уровни бетатромбоглобулина, тромбоцитарного протенина, освобождаемого после активации тромбоцитов, повышаются у пациентов с искусственными клапанами. Они выше при пересадке нескольких механических клапанов, чем при пересадке одного, и при имплантации свиного клапана, чем при пересадке аллотрансплантатного клапана (Pumphrey and Dawes, 1981). Фибринопептид А, образующийся при активации фибриногена посредством тромбина, повышен у индивидуумов с механическими искусственными клапанами сердца. Уровни фибринопептида А обратно коррелируют с уровнем антикоагуляции и могут представлять более физиологичное средство для оценки дозы антикоагулянтов (Pengo et al., 1989).

Еще ряд факторов способствуют увеличению инцидентности тромбоэмболии у индивидуумов с искусственными клапанами сердца. Наиболее важный идентифицируемый фактор риска в большинстве исследований — это неадекватная антикоагуляция. Другие часто встречающиеся предрасполагающие условия включают недавнюю операцию, левожелудочковую недостаточность, мерцательную аритмию, тромб в левом предсердии и предшествующую эмболию (Farah et al., 1984;

Roux et al., 1984). Сопутствующая мерцательная аритмия увеличивает риск эмболии при всех видах искусственных клапанов. Вероятно, именно она обуславливает более высокий риск эмболии для искусственных митральных клапанов (Hart, 1987; Salgado et al., 1987; Delcker and Diener, 1991).

В настоящее время для детекции церебральной эмболии у пациентов с искусственными клапанами сердца активно используется транскраниальная доплерография, позволяющая выявлять субклиническую эмболию. При этом у пациентов с неврологической симптоматикой эмболы обнаруживаются более часто, чем у асимптомных пациентов. Транскраниальная доплерография подтвердила также значительно более высокую частоту эмболии при механических клапанах. Она рассматривается в качестве объективного метода, позволяющего модифицировать антитромботическую терапию для предотвращения церебральной катастрофы (Rams et al., 1993; Dauzat et al., 1994; Georgiadis et al., 1994; Markus et al., 1994).

В ряде исследований транскраниальная доплерография неожиданно показала отсутствие корреляции между количеством эмболов и активностью систем коагуляции крови, а также различными модификациями антикоагулянтной терапии, что позволило предположить, что основной эмболический материал имеет нетромботическую природу, и дальнейшее увеличение интенсивности антикоагулянтной терапии у пациентов с механическими клапанами не имеет смысла. Характерные доплерографические сигналы у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца объясняют прохождением пузырьков газа, которые образуются вследствие кавитации при открытии и закрытии механических клапанов (Dauzat et al., 1994; Georgiadis et al., 1994).

Инфекционный эндокардит

Неврологические осложнения имеют место приблизительно у 30%—40% пациентов с бактериальным эндокардитом, при этом удельный вес искусственных и эндогенных клапанов одинаков (Jones et al., 1969; Pruitt et al., 1978; Salgado et al., 1989).

Бактериальный эндокардит классически делится на острый, или молниеносный, и подострый в зависимости от агрес-

сивности возбудителя. Спектр наиболее частых возбудителей и предрасполагающих кардинальных повреждений к настоящему времени претерпел некоторые изменения. Ревматическое заболевание сердца было одним из наиболее распространенных заболеваний сердца, предрасполагающих к эндокардиту, но сейчас наиболее часто ассоциирующимися условиями у молодых являются пролапс митрального клапана, врожденный порок сердца и злоупотребление внутривенными агентами (Lachman et al., 1975; Johnson et al., 1975; Openshaw, 1976), в то время как у пожилых — это дегенеративные кальцифицирующие повреждения клапанов, включая аортальный стеноз и кальцификацию митрального кольца, и искусственные клапаны (Calderwood et al., 1985; McKinsey et al., 1987). Вместе с изменениями предрасполагающих условий изменились и возбудители эндокардита. Наиболее частыми остаются стрептококки и стафилококки (Terpenning et al., 1957), однако грибковые и энтеробактериальные возбудители становятся более частыми, вероятно, вследствие иммуносупрессии, изменения клапанного субстрата и использования антимикробных средств (Hanna and Furlan, 1995).

Характерный патологический признак бактериального эндокардита — это наличие вегетаций на створках или лепестках клапанов. Митральный клапан вовлекается наиболее часто. Одновременные вегетации на обоих (аортальном и митральном) клапанах также являются частыми (Hanna and Furlan, 1995). Предсказательное значение клапанных вегетаций, выявленных при эхокардиографии, в отношении развития эмболии остается предметом дискуссии (Cerebral Embolism Task Force, 1989).

Гистологически вегетации состоят из аморфного фибрина, тромбоцитов и эритроцитов вместе с возбудителями и воспалительными клетками. Возбудители часто локализуются глубоко внутри вегетации, что может объяснять трудности в диагностике и лечении этих инфекций. Вегетации отличаются по размеру от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Их размер и рыхлость определяют потенциал для эмболии (Vuja, 1987).

Неврологические осложнения инфекционного эндокардита связаны с количеством, размером, локализацией и инфицированностью эмболов. Пациенты с инфекционным эндокардитом могут переносить инфаркт головного мозга, интрацеребральную и субарахноидальную геморрагию, микотическую анев-

ризму, энцефалопатию, внутримозговой абсцесс, менингит и менингоэнцефалит (рис. 7). Приблизительно 70% неврологических осложнений развиваются до начала антимикробной терапии. Оставшиеся 30% пациентов обнаруживают неврологические осложнения в течение, в среднем, 4 дней (1—24) после начала антимикробной терапии (Stepan, 1954; Ziement, 1969; McAnulty et al., 1978; Gahl et al., 1984; Salgado et al., 1989; Hanna and Furlan, 1995).

Интрацеребральная геморрагия	Субарахноидальная геморрагия	Микотическая аневризма
Инфаркт головного мозга	НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИН- ФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА	Энцефалопатия
Интрацеребральный абсцесс	Менингит	Менингоэнцефалит

Рис. 7. Виды неврологических осложнений инфекционного эндокардита

Инсульт является наиболее частой (17%—26% индивидуумов) неврологической манифестацией инфекционного эндокардита (Pruitt et al., 1978; Salgado et al., 1989). Средние мозговые артерии и их ветви являются наиболее вероятным местом локализации эмболов (Jones et al., 1969; Pruitt et al., 1978). У других пациентов могут обнаруживаться симптомы вертебрально-базиллярной сосудистой дисциркуляции (Hanna and Furlan, 1995). Антимикробная терапия значительно снижает частоту эмболии (Cerebral Embolism Task Force, 1989).

Внутрипаренхиматозная геморрагия имеет место приблизительно у 5% индивидуумов с инфекционным эндокардитом (Pruitt et al., 1978; Salgado et al., 1989), чаще при поражении *Staphylococcus aureus* (Hart et al., 1978), и происходит вследствие трех отдельных патофизиологических механизмов. Церебральная септическая эмболия с последующим эрозивным артериитом является причиной и ранней внутрипаренхиматозной геморрагии, и образования микотических аневризм. Геморрагическая трансформация бледного церебрального инфаркта дополняет данную триаду (Hart et al., 1987).

Экспериментальные исследования церебральной септической эмболии документируют появление септического артериита в течение 1 дня после эмболии. Считается, что сосудистая деструкция возникает вследствие проникновения микроорганизмов из просвета сосуда в пространства Вирхова-Робена через *vasa vasorum* окклюзированного сосудистого сегмента. Микроорганизмы затем проникают в адвентицию сосуда, разрушая более меднальные слои до тех пор, пока не достигнут внутренне эластической пластинки. Вероятно, причиной внутрипаренхиматозной геморрагии, ассоциирующейся с эндокардитом, является изолированный эрозивный артериит (Hanna and Furlan, 1995).

Микотические аневризмы имеют место у 5%—12% индивидумов с эндокардитом (Middleton and Burke, 1939; Cates and Christie, 1951; Merzweiler et al., 1953; Stepan, 1954; Pankey, 1962; Kerr, 1964; Roach and Drake, 1965; Pruitt et al., 1978). Примерно половина микотических аневризм разрывается с развитием интрацеребральной геморрагии или субарахноидального кровоизлияния (Kerr, 1964; Bohmfalk et al., 1978; Cobbs and Livingston, 1981). Иногда разрыв аневризм происходит спустя месяцы после излечения эндокардита (Bamford et al., 1986; Hart et al., 1987). Более половины аневризм разрываются неожиданно (Salgado et al., 1987; Bamford et al., 1986; Hart et al., 1987). Летальность при микотических аневризмах составляет 30%, при разрывах с внутричерепными геморрагиями — достигает 80% (Bohmfolk et al., 1978). 45% пациентов с микотическими аневризмами умирают в первый год. У 30% больных при антибиотикотерапии аневризмы подвергаются обратному развитию (Herrschaft, 1990). При антимикробной терапии также менее вероятен разрыв аневризмы (Salgado et al., 1987). Микотические аневризмы при мягко протекающем эндокардите с незначительной лихорадкой или без нее могут при внезапно появляющейся церебральной симптоматике быть первым указанием на наличие эндокардита (Hanna and Furlan, 1995).

Геморрагический инфаркт составляет около 10% церебральных инсультов при эндокардите (Pruitt et al., 1978; Salgado et al., 1989). Патолофизиологический механизм, вероятно, связан с лизисом тромба и последующей реперфузией и геморрагией в некротическую ткань (Hanna and Furlan, 1995).

Острая энцефалопатия — второе по частоте неврологическое осложнение эндокардита (Jones et al., 1969; Pruitt et al.,

1978; Salgado et al., 1989). Мультифокальная септическая микроэмболия с последующим образованием микроинфарктов и микроабсцессов является патофизиологическим механизмом. Аутопсические исследования пациентов с неврологическими осложнениями эндокардита показывают множественные микроинфаркты у 23% и микроабсцессы у 26% (Pruitt et al., 1978). Большие абсцессы головного мозга редки. Они имеют место приблизительно в 1% случаев при эндокардите (Rabinowitz et al., 1932).

Таким образом, церебральные осложнения при бактериальном эндокардите представляют собой пеструю картину, которая определяется видом, числом и локализацией эмболических повреждений мозга и их последствиями. Спектр церебральных симптомов простирается от преходящих неврологических очаговых симптомов до персистирующих гемипарезов, гемипарестезий, гемипанопсий, афазий, нарушений сознания, органических психосиндромов всех степеней тяжести, а также фокальных и генерализованных судорожных припадков. В то время как диагностика неврологических симптомов и синдромов, как правило, не представляет трудностей, их этиологическое определение как осложнений эндокардита является проблематичным до тех пор, пока не будет диагностировано основное заболевание. Распознавание этиологической причастности церебрального синдрома затруднено еще и потому, что неврологические осложнения в большом проценте случаев могут быть первым симптомом эндокардита (Weinstein and Schlesinger, 1974).

Летальность при мозговой эмболии на фоне инфекционного эндокардита колеблется между 20% и 80%, составляя в среднем 50% (Herrschaft, 1990), а в доантибиотическую эру она составляла 100% (Rabinovich et al., 1965).

Небактериальный тромботический эндокардит

Небактериальный тромботический эндокардит также является источником церебральной эмболии. Его развитие ассоциируется с истощающими заболеваниями и раком: установлена 7%-ная инцидентность марантического эндокардита у индивидуумов со злокачественными новообразованиями (Croft and Wilkinson, 1963). Наиболее часто ассоциирующимися ви-

дами рака являются муцинсекретирующая легочная и желудочно-кишечная аденокарцинома (Hanna and Furlan, 1995).

Патологоанатомически небактериальный тромботический эндокардит характеризуется аккумуляцией маленьких вегетаций фибрина и элементов крови вдоль лепестков клапанов. Митральный и аортальный клапаны вовлекаются наиболее часто (Deppisch and Fayemi, 1976; Kooiker et al., 1976; Biller et al., 1982). Массы стерильны и малы (1—5 мм) в отличие от инфекционного эндокардита отсутствует воспалительная реакция (Hanna and Furlan, 1995).

Эмболия имеет место у 63% пациентов с небактериальным тромботическим эндокардитом. Из них в 53% случаев эмболы аффицируют центральную нервную систему, а большинство из этих пациентов имеют множественную эмболию головного мозга. Приблизительно половина инфарктов являются геморрагическими. Как и при других формах эмболии, основным местом локализации является бассейн средней мозговой артерии (Biller et al., 1982). Поскольку с небактериальным тромботическим эндокардитом ассоциируется системное протромботическое состояние, неясно, являются ли все окклюзии сосудов головного мозга эмболическими или представляют собой локальный тромбоз (Rogers et al., 1987).

Эндокардит Либмана-Сакса

Эндокардит Либмана-Сакса диагностируется у индивидуумов с системной красной волчанкой. На нижних поверхностях митрального и трикуспидального клапанов обнаруживаются вегетации размером 1—4 мм из аморфного материала. Эти вегетации могут эмболизировать и вызывать инфаркты головного мозга (Futrell and Millikan, 1989; Kitagawa et al., 1990).

Парадоксальная кардиоэмболия

Необходимыми компонентами парадоксальной эмболии являются наличие эмболов в системной венозной циркуляции и право-левого кардиального шунта. Наиболее частый источник парадоксальных эмболов — венозный тромбоз, который

часто труден для диагностики: даже у пациентов с документированными легочными эмболами венозный источник идентифицируется только у 50% (Rosenow et al., 1981). Миксома правого предсердия также ассоциируется с предполагаемой парадоксальной эмболией (Butler et al., 1986). Воздушная эмболия во время операций или удаление венозного интраваскулярного устройства при соответствующем расположении также могут являться причинами парадоксальной эмболии. Еще один источник — эмболия пузырьками азота при декомпрессии (Moon et al., 1989; Wilmshurst et al., 1989).

Классически считается, что право-левое шунтирование происходит только при постоянно повышенном давлении в правом сердце. Однако контрастная эхокардиография продемонстрировала наличие право-левого шунтирования и при других обстоятельствах. Ситуация, в которой происходит шунтирование, имеется в течение каждого кардиального цикла. Сокращение правого предсердия предшествует сокращению левого. Этот ведущий момент обуславливает транзитное появление позитивного градиента давления между правым и левым сердцем. Если существует сообщение между двумя камерами, то шунтирование имеет место транзитно из легочной в системную циркуляцию (Hanna and Furlan, 1995).

Другое частое обстоятельство, при котором происходит право-левое шунтирование крови, — это освобождение от маневров типа Вальсальвы (кашель, натуживание, мочеиспускание). Во время маневра Вальсальвы положительное давление в дыхательных путях вызывает снижение венозного возврата вследствие уменьшенного градиента давления между венозной циркуляцией и грудной полостью. После освобождения от положительного давления в дыхательных путях увеличение венозного возврата повышает давление в правом предсердии, вызывая транзитное изменение градиента давления между правым и левым предсердиями (Hanna and Furlan, 1995).

Объемное образование в правом предсердии может также вызывать шунтирование при обструкции потока крови в правое предсердие из нижней полой вены. Если путь к левому предсердию расположен ниже объемного образования, то может иметь место предпочтительное направление венозного возврата с появлением локального градиента давления и последующего шунтирования (Langholz et al., 1991).

Открытое овальное окно обнаруживается у 30% индивидуумов от 20 до 50 лет, которые попадают на аутопсию (Ha-

gen et al., 1984). Размер окна колеблется от 1 до 10 мм в диаметре (в среднем — 4,5 мм). Контрастная эхокардиография, использующая пузырьки, инъецируемые внутривенно, детектирует открытое овальное окно в 10%—15% случаев без провоцирующих маневров у молодых индивидуумов. Молодые пациенты с инсультом, если сравнивать с контролем, имеют 3,3—4-кратно увеличенную инцидентность открытого овального окна, детектируемого при контрастной эхокардиографии без провоцирующих процедур (Lechat et al., 1988; Webster et al., 1988).

Аневризма межпредсердной перегородки — это локальное выпячивание в области овальной ямки межпредсердной перегородки, которое идентифицируется в 1% аутопсий (Silver and Dorsey, 1978). Индивидуумы с аневризмами межпредсердной перегородки имеют увеличенную инцидентность инсультов (Pearson et al., 1991). Постулированы два механизма. Во-первых, в аневризме может формироваться тромб с последующей эмболизацией (Silver and Dorsey, 1978; Belkin et al., 1987; Di Pasquale et al., 1988). Эхокардиографические исследования (Schneidel et al., 1990) детектировали ассоциирующийся тромб только в 10% аневризм межпредсердной перегородки. Во-вторых, такие аневризмы ассоциируются с открытым овальным окном и право-левым шунтированием у 70%—83% пациентов (Schneider et al., 1990; Pearson et al., 1991). Это предполагает, что аневризма межпредсердной перегородки иногда является маркером открытого овального окна (Hanna and Furlan, 1995).

Пролапс митрального клапана также ассоциируется с открытым овальным окном. Когда пациенты с инсультом и пролапсом митрального клапана с открытым овальным окном сравнивались с таковыми без открытого овального окна, было найдено двукратное увеличение инцидентности инсульта (Lechat et al., 1988).

Дефекты межжелудочковой перегородки являются самой частой врожденной кардиальной аномалией, составляющей 20%—30% врожденных сердечных дефектов и имеющей место приблизительно у 1 из 1000 родившихся живыми (Keith et al., 1971). Они часто ассоциируются с другими структуральными дефектами. Мембранозная часть межжелудочковой перегородки является местом расположения 90% дефектов последней. Размер дефекта, хотя и очень вариабельный, помогает определить его функциональную значимость. Дефекты

более 1 см в диаметре могут обуславливать значительный лево-правый поток с последующим появлением легочной гипертензии. Со временем легочное давление увеличивается, вызывая увеличение давления в правом желудочке и изменение потока через шунт (Hoffman and Rudolph, 1965). Последовательность сокращения сердца может предрасполагать к право-левому шунтированию. Если правый желудочек сокращается раньше левого, то имеет место транзиторное изменение потока через шунт (Hanna and Furlan, 1995).

Инцидентность инсульта у индивидуумов с дефектами межжелудочковой перегородки, который может быть приписан парадоксальной эмболии, неизвестна. Помимо парадоксальной эмболии, другой кардиоэмболической причиной инсульта у индивидуумов с дефектами межжелудочковой перегородки является инфекционный эндокардит (Keith et al., 1971).

Дефекты межпредсердной перегородки относятся к наиболее частым врожденным аномалиям сердца с инцидентностью 5%—15%. Встречаются три типа дефектов: *ostium primum*, *ostium secundum* и *sinus venosus*. Расположение дефекта позволяет определить подтип. *Sinus venosus* локализуется вблизи входа верхней полой вены; *ostium secundum* являются среднеперегородочными; а *ostium primum* располагаются вблизи атриовентрикулярного стыка. *Ostium secundum* включают около 90% всех дефектов межпредсердной перегородки. Как и при открытом овальном окне, дефекты межпредсердной перегородки могут предрасполагать к парадоксальной эмболии. Хронические случаи эмболий при дефекте межпредсердной перегородки также имеют место (Nellessen et al., 1985), но ассоциированные предсердные аритмии и бактериальный эндокардит иногда делали идентификацию источника эмболии трудной (Hanna and Furlan, 1995).

ПРОФИЛАКТИКА

Почти все типы заболеваний сердца ассоциируются с повышенным риском инсульта, главным образом, вследствие эмболии из сердца. Поэтому основными методами первичной профилактики кардиоэмболического инсульта являются: с одной стороны, лечение основного заболевания и, с другой сто-

роны, антитромботическая терапия. В первом случае речь идет о хирургическом лечении кардиальной патологии, в частности, о протезировании пораженных клапанов, митральной комиссуротомии при митральном стенозе, ушивании дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок. При мерцательной аритмии выполняется электроимпульсная терапия, приводящая к восстановлению синусового ритма. Если мерцательная аритмия обусловлена тиреотоксикозом, то его лечение может привести к конверсии в устойчивый синусовый ритм.

Антитромботическая терапия как средство первичной профилактики кардиоэмболического инсульта активно изучается в настоящее время и остается предметом дискуссий. Появились новые подходы с различными уровнями интенсивности антикоагулянтной терапии и с комбинацией антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. Проводятся исследования, направленные на оценку того, является ли антикоагулянтная терапия более эффективной, чем гораздо более дешевое и более легко контролируемое лечение аспирином.

Основным рекомендуемым антитромботическим средством является пероральный непрямой антикоагулянт варфарин, действие которого основано на снижении активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови за счет создания препятствия витамин К-зависимому карбоксилированию в печени. Прием варфарина обычно начинают с 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 2 суток; в последующем для подбора дозы ориентируются на величину протромбинового времени. Протромбиновое время — это время образования кровяного сгустка после добавления тканевого тромбопластина к рекальцифицированной плазме. В норме оно составляет приблизительно 11—14 секунд, но может значительно колебаться и, в первую очередь, из-за различия в чувствительности используемых тромбопластиновых реагентов. Так, в Северной Америке используется кроличий мозговой тромбопластин, который значительно менее чувствителен, чем человеческий мозговой тромбопластин, который широко используется в Европе и Соединенном Королевстве. Поэтому для стандартизации антикоагулянтной активности варфарина было разработано международное нормализованное соотношение (International Normalized Ratio — INR), которое представляет собой отношение протромбинового времени пациента к среднему нормальному протромбиновому времени при использовании в

обоих случаях человеческого мозгового тромбопластина (так называемый препарат 67/40). Если применяются другие тромбопластиновые реагенты, то производится перерасчет с использованием международного индекса чувствительности (International Sensitivity Index — ISI).

При определении целесообразности проведения и интенсивности антикоагулянтной терапии ориентируются на риск тромбоэмболии при имеющейся кардиальной патологии в соответствии с классификацией Stein и соавторов 1989 года (Stein et al., 1989):

Высокий риск тромбоэмболии ($>6\%$ в год): нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда; состояние после тромболиза; ранняя фаза после перкутанной транслуминальной коронарной ангиопластики; ранняя фаза после аорто-коронарного шунтирования; мерцательная аритмия с наступившим инсультом; мерцательная аритмия с митральным стенозом; механические протезы клапанов старых типов; механические протезы клапанов с наступившим инсультом.

Средний риск тромбоэмболии ($2-6\%$ в год): хроническая, стабильная стенокардия; хроническая фаза инфаркта миокарда; хроническая фаза после перкутанной транслуминальной коронарной ангиопластики; хроническая фаза после аорто-коронарного шунтирования; мерцательная аритмия с другими органическими заболеваниями сердца; ранняя фаза после инфаркта передней стенки; дилатационная кардиомиопатия; механические протезы клапанов новых видов; биологические протезы клапанов с мерцательной аритмией.

Низкий риск тромбоэмболии ($<2\%$ в год): первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний; идиопатическая мерцательная аритмия; хроническая аневризма левого желудочка; биологические протезы клапанов с синусовым ритмом.

Следует заметить, что учитываемые здесь тромбоэмболические события включают острый инфаркт миокарда, системную эмболию, сосудистую смерть и инсульт. Их относительная частота варьирует при различных заболеваниях. Например, при мерцательной аритмии цереброваскулярные события составляют более 80% , в то время как при остром инфаркте миокарда наиболее частые события — это реинфаркт и смерть (Boysen et al., 1994).

Пациенты в группе высокого риска требуют интенсивной антитромботической терапии; промежуточная группа предпо-

лагает менее интенсивное лечение; лечение в группе с низким риском может иметь сомнительное значение (Boysen et al., 1994).

Диапазон удлинения протромбинового времени для мониторинга варфаринотерапии, который бы обеспечил оптимальный баланс антитромботического эффекта и геморрагических осложнений, окончательно не установлен. В настоящее время для профилактики церебральной эмболии при заболеваниях сердца как с высоким, так и со средним риском тромбоэмболии рекомендуется применение варфарина с диапазоном INR 2,0—3,0, то есть антикоагуляция низкой интенсивности. Проведенные исследования показали ее достаточный защитный эффект в отношении кардиогенной тромбоэмболии (Cerebral Embolism Task Force, 1989).

Наиболее полно изучена антитромботическая терапия при мерцательной аритмии. При клапанной и неклапанной мерцательной аритмии рекомендуется применение варфарина с INR 2,0—3,0. Редукция риска кардиоэмболического инсульта составляет 66% при риске внутричерепной геморрагии 0,3% в год (Cerebral Embolism Task Force, 1989; Petersen et al., 1989; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators, 1990, 1991; The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators, 1990; Albers et al., 1991; Connolly et al., 1991; Kahn, 1992; Atwood and Albers, 1993; The European Atrial Fibrillation Trial Study Group, 1995).

Были проведены исследования эффективности аспирина при неклапанной мерцательной аритмии. Показана эффективность 325 мг аспирина в день с редукцией риска тромбоэмболии на 42% (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators, 1990, 1991). Аспирин рекомендуется назначать лицам, имеющим противопоказания к лечению варфарином, а также молодым пациентам с идиопатической и пароксизмальной мерцательной аритмией (Kahn, 1992; Atwood and Albers, 1993; The European Atrial Fibrillation Trial Study Group, 1995).

При остро развившейся мерцательной аритмии применение антикоагулянтов не является необходимым до проведения электроимпульсной терапии, а при хронической мерцательной аритмии лечение антикоагулянтами должно начинаться за три-четыре недели до электроимпульсной терапии и продолжаться в течение четырех недель после возврата нор-

мального синусового ритма (Deantonio and Movahed, 1992; Atwood and Albers, 1993; The European Atrial Fibrillation Trial Study Group, 1995).

Механические искусственные клапаны требуют длительной интенсивной антикоагулянтной терапии варфарином (INR 2,6—4,5), хотя последующие исследования показали низкий риск тромбоэмболии и при меньших терапевтических дозах (Korpf et al., 1987; Butchart et al., 1988). Сочетание варфарина с антитромбоцитарными средствами (дипиридамолом) дополнительно снижает риск эмболии и позволяет уменьшить дозу антикоагулянта (Chesebro et al., 1986), в то время как попытки лечения только антитромбоцитарными средствами сопровождаются неприемлимым риском эмболии и тромбоза клапана (Mok et al., 1985; Hartz et al., 1986). Использование только антитромбоцитарных препаратов допустимо у детей с механическими искусственными клапанами вследствие их коагуляционно-фибринолитических отличий от взрослых, относительной редкости сопутствующей мерцательной аритмии, высокого сердечного выброса и более высокой частоты субклинической ишемии (Verrier et al., 1986; El Makhoul et al., 1987; Ilbawi et al., 1987). Для биологических искусственных клапанов сердца прием антикоагулянтов рекомендуется в течение первых трех месяцев после операции (Hart, 1987).

Для профилактики кардиоэмболического инсульта при остром инфаркте миокарда используют гепарин, который уменьшает риск осложняющего инсульта приблизительно на 60% (Cerebral Embolism Task Force, 1986; Kaplan, 1986). Гепарин является природным гликозаминогликаном, который активирует антитромбин III. Терапию гепарином начинают с насыщающей дозы 5000 МЕ внутривенно струйно, а затем переходят на поддерживающую дозу (1000—2000 МЕ/ч), вводимую в виде непрерывной внутривенной инфузии. Скорость инфузии регулируется по величине активированного частичного тромбопластинного времени, которое измеряют как время образования сгустка крови после добавления фосфолипидов к рекальцифицированной плазме, которая была протромбирована с инертными частицами, вызывающими контактную активацию внутреннего механизма свертывания. В норме оно составляет 22—36 с, а при применении гепарина должно превышать норму в 1,5—2,0 раза. Измерение проводится перед началом терапии и каждые 4—6 часов во время ее проведения.

Существуют два подхода к антикоагулянтной терапии при остром инфаркте миокарда. Первый — это ее проведение только у пациентов с левожелудочковыми тромбами. Ранняя серийная эхокардиография обеспечивает их раннюю детекцию. Большинство авторов эмпирически рекомендует антикоагуляцию в течение 3—6 месяцев, даже если левожелудочковые тромбы персистируют. Другие авторы рекомендуют раннее применение гепарина у всех пациентов с острыми инфарктами передней стенки, если не существует противопоказаний, с продолжением лечения пероральными антикоагулянтами у пациентов с более поздно найденными левожелудочковыми тромбами или заметной патологией движений сердечной стенки. Эти рекомендации являются эмпирическими и не доказаны клиническими исследованиями (Cerebral Embolism Task Force, 1989).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение кардиоэмболического инсульта предусматривает проведение неспецифической терапии и антитромботической терапии в качестве средства вторичной профилактики кардиогенной церебральной эмболии. Неспецифическая терапия кардиоэмболического инсульта осуществляется согласно общим принципам лечения ишемического инсульта и в настоящем пособии рассматриваться не будет.

Неврологи пока не располагают данными адекватных клинических исследований, позволяющими сделать заключение о том, какая антитромботическая терапия в должной мере адекватна для вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта. Эффективный режим первичной профилактики в данном случае не является наилучшим выбором. Это связано с тем, что пациенты, перенесшие инсульт, обладают особым риском развития геморрагических осложнений при проведении антитромботической терапии. Результаты проспективных рандомизированных исследований показывают, что вероятность крупных геморрагий в два раза выше у пациентов, получающих антикоагулянты после транзиторной ишемической атаки или инсульта, чем у больных с инфарктом миокарда (Levine and Hirsh, 1986). Поэтому, если пациент с заболеванием сердца переносит церебральную ишемию, то более подходящим представляется менее интенсивный антикоагулянт-

ный режим. С другой стороны, такие пациенты обладают большим риском развития повторной кардиогенной церебральной эмболии (Boysen et al., 1994), причем параметры, определяющие повышенный риск первичной эмболии, не являются его индикаторами в отношении повторной эмболии после кардиоэмболического инсульта (Hornig, 1994).

Одним из наиболее широко дискутируемых вопросов является проведение ранней антикоагулянтной терапии при кардиоэмболическом инсульте (начало в течение 48 часов). Она направлена на редукцию ранней повторной эмболии и подразумевает применение гепарина или гепарина с последующим переходом на пероральные антикоагулянты. Однако ни терапевтическая, ни профилактическая эффективность гепарина после ишемического инсульта еще окончательно не доказана. Проведенные исследования показали, что риск раннего повторного инсульта составляет 7,2% у пациентов, поздно начавших получать антикоагулянт или не получавших его совсем, и 3,5% — у пациентов, которым антикоагуляция была начата немедленно после кардиоэмболического инсульта (Furlan et al., 1982; Koller, 1982; Cerebral Embolism Study Group, 1983; Hart et al., 1983; Lodder and Van der Lugt, 1983; Calandre et al., 1984; Rothrock et al., 1989). Однако это различие не является статистически значимым.

Исходя из вышесказанного, единственным приемлимым путем в настоящее время является оценка потенциальной пользы и потенциального риска гепаринизации в каждом конкретном случае. Факторы, которые необходимо принимать в расчет, это: достоверность диагноза, риск раннего рецидива, риск геморрагического инфаркта, риск экстрацеребрального кровотечения и риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (Hornig, 1994).

При использовании современных диагностических средств у многих пациентов с инсультом идентифицируется несколько его возможных этиологических причин. Определить, какая из этих конкурирующих причин вызвала нарушение мозгового кровообращения, часто не представляется возможным. Это, в частности, связано с тем, что в настоящее время не имеется достаточно чувствительных и специфических критериев для достоверной диагностики кардиоэмболического инсульта. У пациентов с имеющимся кардинальным источником эмболии,

не являющимся единственной потенциальной причиной инсульта, ранняя антикоагуляция гепарином может оказаться бесполезной и даже опасной.

Риск ранней повторной эмболии с клинической манифестацией не должен переоцениваться. Согласно полученным в последнее время данным, в среднем 7,1% пациентов с кардиоэмболическим инсультом, не получавших антикоагулянты, переносят повторную церебральную ишемию в течение 1—3 недель, а 6,3% — испытывают нецеребральную повторную эмболию (Furlan et al., 1982; Koller, 1982; Bass, 1983; Cerebral Embolism Study Group, 1983; Hart et al., 1983; Lodder and Van der Lugt, 1983; Sage and Van Uiter, 1983; Santamaria et al., 1983; Calandre et al., 1984; Shields et al., 1984; Norrving and Nilsson, 1986; Takano et al., 1991). Называют и более низкую частоту ранней повторной церебральной эмболии: 3% в течение 3 недель после инсульта (Hornig, 1994) и даже 2% (Rothrock et al., 1989), в то время как раньше риск ранней рекуррентности мозговой или системной эмболии оценивали в 21% (Norrving and Nilsson, 1986). Факторами риска повторной транзиторной ишемической атаки или инсульта являются: эпилептические припадки, слабый или умеренный неврологический дефицит и артериальная гипертензия (Hornig et al., 1989). Установлено также, что пациенты с неревматической мерцательной аритмией имеют более низкий риск рекуррентности в течение 2—4 недель после инициальной эмболии по сравнению с другими кардиоэмболическими источниками (Fisher, 1982; Cerebral Embolism Task Force, 1986; Sage, 1986; Yamanouchi et al., 1988).

Кардиоэмболические инсульты имеют особое, но не эксклюзивное предрасположение к геморрагической трансформации, которая чаще всего происходит в течение 48 часов после инсульта (Hornig et al., 1986; Cerebral Embolism Study Group, 1987; Laureno et al., 1987; Lodder et al., 1988; Mori et al., 1988). Частота геморрагической трансформации церебрального инфаркта при остром эмболическом инсульте, по данным КТ и аутопсических исследований, составляет в среднем 58% (Fisher and Adams, 1951; Jorgensen and Torvik, 1969), а по данным МРТ-исследования, которое обладает большей чувствительностью, среди пациентов с инфарктом в бассейне средней мозговой артерии вследствие кардиогенной эмболии геморрагические инфаркты через 3 недели обнаруживаются у 70% (Hornig, 1994).

К геморрагической трансформации предрасполагает восстановление кровотока в окклюзированном сосуде вследствие его реканализации или миграции эмбола в более дистальные отделы артериального русла, а также восстановление коллатеральной циркуляции (в частности, по лептотомингеальным коллатералям) без реканализации поврежденного сосуда до развития постишемического отека или после его разрешения. При этом некротизированная ткань головного мозга подвергается воздействию обычно повышенного артериального давления, и происходит разрыв сосудистой стенки (Fisher and Adams, 1987; Ogata et al., 1989). Около 50% вторичных геморрагий являются петехиальными и локализуются, главным образом, в коре. Маленькие гематомы формируются преимущественно в базальных ганглиях, вероятно, вследствие слипания петехиальных геморрагий (около 25% всех вторичных геморрагий). Сливающаяся пурпура внутри более крупных частей инфаркта наблюдается в 17% случаев. Около 7% всех вторичных геморрагий на КТ похожи на массивные интрацеребральные геморрагии (Hart and Easton, 1986; Hornig et al., 1986; Okada et al., 1989).

Поскольку вторичная геморрагия в очаг эмболического инфаркта головного мозга является достаточно частым событием, естественно, возникает вопрос, не является ли геморрагическая трансформация еще более частой при антикоагуляции, а также не является ли результатом антикоагуляции более тяжелое кровотечение. Известно, что большинство геморрагических трансформаций не ассоциируются с клиническим ухудшением. В то же время большинство случаев клинического ухудшения относится именно к пациентам, получающим антикоагулянты. По данным ряда исследований, геморрагическая трансформация инфаркта вызывает клиническое ухудшение в среднем у 19,6% антикоагулированных пациентов по сравнению с 9,8% среди пациентов, не получающих антикоагулянты (Cerebral Embolism Study Group, 1984; Hornig and Dorndorf, 1983; Hornig et al., 1986; Leonhardt et al., 1991). Таким образом, налицо доказательства, хотя и не очень твердые, того, что частая и в большинстве случаев «немая» геморрагическая трансформация может быть акцентуирована при проведении антикоагулянтной терапии, что сопровождается клиническим ухудшением. В то же время ряд исследователей

утверждает, что антикоагуляция не изменяет частоту клинически значимой трансформации инфарктов мозга (Rothrock et al., 1989).

Размер церебрального инфаркта считается единственным предиктором его геморрагической трансформации. При этом риск кровотечения увеличивается приблизительно в пять раз, если объем инфаркта превышает 50 мл, и в 20 раз, если имеется масс-эффект (Hornig et al., 1986; Lodder et al., 1986; Okada et al., 1989). С целью снижения риска трансформации ряд исследователей рекомендует отсрочить начало антикоагулянтной терапии на 48 часов до проведения КТ-исследования, которое позволяет исключить геморрагию в очаг инфаркта и определить его размер (Krijne-Kubat et al., 1987; Cerebral Embolism Task Force, 1989).

Относительно экстрацеребральных кровотечений при гепаринотерапии известно, что прекращение антикоагуляции и даже проведение трансфузии при развитии таких осложнений требуется у 3,7% пациентов (Cerebral Embolism Study Group, 1983; Putman and Adams, 1985; Duke et al., 1986; Ramirez-Lassepas et al., 1986; Haley et al., 1987; Biller et al., 1989; Slivka and Levy, 1990; Leonhardt et al., 1991).

Следует дифференцировать два типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Первый тип наблюдается вскоре после начала лечения у 10% пациентов, получающих гепарин. Тромбоцитопения является результатом усиленной агрегации тромбоцитов вследствие ингибиторного эффекта гепарина на тромбоцитарную аденилатциклазу. Количество тромбоцитов редко падает ниже 100 000/мкл и нормализуется в течение нескольких дней, несмотря на продолжающееся введение гепарина. Тип II тромбоцитопении имеет место через 7—10 дней после начала лечения. Частота этого иммунологически опосредованного типа колеблется между 0,5 и 5%. Количество тромбоцитов падает ниже 100 000/мкл, часто — ниже 50 000/мкл. В то время как клиническая значимость типа I гепарин-индуцированной тромбоцитопении сомнительна, тип II ассоциируется с тяжелыми тромбоэмболическими осложнениями приблизительно в половине случаев (Greinacher and Mueller-Eckhardt, 1991).

Таким образом, рутинная ранняя антикоагуляция гепарином после инсульта вследствие вероятной кардиогенной эмболии не кажется оправданной, поскольку:

а) этиология эмболии головного мозга часто не может быть определена;

б) риск ранней повторной эмболии оказался меньшим, чем предполагали прежде;

в) имеются некоторые доказательства того, что геморрагия в церебральный инфаркт может акцентуироваться при гепаринотерапии и вызывать утяжеление клинического эквивалента сосудистой мозговой катастрофы;

г) существует значительный риск больших экстрацеребральных геморрагических осложнений;

д) имеется возможный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении вследствие прокоагулянтного эффекта гепарина на тромбоциты.

Срочная антикоагуляция для вторичной профилактики после кардиоэмболического инсульта может быть предпринята после оценки ее пользы и риска, принимая во внимание:

а) наличие доказанного источника церебральной эмболии в сердце;

б) наличие факторов, ассоциированных с увеличенным риском ранней повторной эмболии;

в) отсутствие факторов, ассоциированных с увеличенным риском геморрагических осложнений.

При несоблюдении этих условий рекомендуется начинать антикоагулянтную терапию через 14 дней после инсульта во избежание кровоизлияния в область инфаркта (Herrschafft, 1990; Hornig, 1994).

Не выработано однозначного отношения и к фибринолитической терапии при кардиоэмболическом инсульте, поскольку с ее проведением часто ассоциируются геморрагические инфаркты (Sato et al., 1986; Mori et al., 1986).

В последние годы особое внимание уделяется вопросу гетерогенности эмболического материала, что, несомненно, в самое ближайшее время приведет к появлению новых и коррекции существующих схем первичной и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта. В настоящее время врачи выбирают вид антитромботической терапии только на основании источника эмболического материала, а именно: варфарин обычно назначается пациентам с эмболией кардиальной природы, а аспирин или другие агенты, модифицирующие функцию тромбоцитов, назначаются при артерио-артериальной эмболии. Однако эмболический материал в обоих случаях значительно варьирует. Эмболы из аорты или крупных

артерий могут состоять из кальцифицированных частиц, кристаллов холестерина, кусочков атероматозных бляшек, белых фибрин-тромбоцитарных тромбов или красных фибрин-зависимых богатых эритроцитами сгустков. Кардиальные повреждения порождают еще более гетерогенную группу частиц, включая кальций из клапанов и митрального кольца, бактериальные вегетации, марантические небактериальные клапанные вегетации, клетки миксомы, белые фибрин-тромбоцитарные тромбы и красные тромбы. Для некоторых из этих частиц, а именно, клеток миксомы, кальцифицированных частиц и фибротических небактериальных вегетаций, эффективного лечения не известно. Красные тромбы богаты эритроцитами, смешанными с фибрином. Они имеют тенденцию к формированию в областях стагнации и низкого потока и приклеиванию к поврежденным поверхностям, которые активируют коагуляционные каскады. Гепарин и варфарин эффективны в предотвращении образования красного тромба, его разрастания и эмболизации. В противоположность этому, белые тромбы богаты фибрином и тромбоцитами и формируются в быстро движущемся течении, где тромбоциты активируются. Аспирин и другие агенты, изменяющие функции тромбоцитов, эффективны в предотвращении образования белых тромбов и их приклеивания к поврежденным поверхностям. Красные тромбы преобладают у пациентов с мерцательной аритмией, инфарктом миокарда, желудочковыми аневризмами и кардиомиопатиями. Белые тромбы формируются у пациентов с заболеванием клапанов, особенно с кальцифицированными вальвулитами, а также с бактериальными и марантическими эндокардитами. Искусственные клапаны ассоциируются и с тромбоцитарными, и с красными тромбами, чем, вероятно, объясняется эффективность комбинации варфарина и дипиридамола в предотвращении эмболий такого генеза (Carlan, 1995).

Отдельного обсуждения требует вопрос о лечении кардиоэмболического инсульта при инфекционном эндокардите, а также других неврологических осложнений этого заболевания. Это обусловлено большим риском мозговой геморрагии при инфекционном эндокардите, в том числе геморрагической трансформации эмболического инфаркта головного мозга, имеющейся в большинстве случаев инфицированностью эмболического материала, а также высокой эффективностью ранней противомикробной терапии инфекционного эндокар-

дита для предотвращения различных неврологических осложнений и даже редукции церебральных микотических аневризм.

При менингите, менингоэнцефалите, абсцессе мозга и микотических аневризмах, осложнивших инфекционный эндокардит, следует проводить антибиотикотерапию вплоть до излечения неврологических осложнений под контролем ликвора, КТ или МРТ. Наряду с антибиотикотерапией, при этих осложнениях переходят к использованию обычных неврологических методов лечения. Мозговая эмболия асептической природы лечится как острый ишемический инфаркт мозга (Herrschaft, 1990). Антикоагуляция гепарином должна проводиться, если при КТ или МРТ инфаркт головного мозга имеет небольшие размеры и отсутствуют признаки его геморрагической трансформации (Delahaye et al., 1990).

При одиночных микотических аневризмах, а также при асимптомных аневризмах выполняется их оперативное удаление, поскольку они легко доступны. Антикоагулянтная терапия заболевания клапанов сердца запрещена до тех пор, пока микотическая аневризма ангиографически не исключена (Arnold, 1972).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиоэмболический инсульт — одно из наиболее активно изучающихся сосудистых заболеваний нервной системы, имеющее несомненную актуальность вследствие своей высокой частоты и тяжести течения, и остающееся центральной проблемой кардионеврологии. Диагностика кардиогенной мозговой эмболии по образному выражению некоторых исследователей остается сегодня «неуловимой бабочкой» у большинства пациентов, в первую очередь, вследствие недостатка патогномичных симптомов. Среди клинических проявлений единственным достаточно информативным признаком является быстро сокращающийся неврологический дефицит, а при КТ (МРТ) — наличие территориального инфаркта, хотя и эти параметры отражают лишь высокую вероятность эмболического генеза инсульта, а эмболия, как известно, может иметь не только кардиальное происхождение. Холтеровское мониторирование и усовершенствование эхокардиографии, в первую очередь, за счет внедрения в широкую клиническую практику трансэзофагеальной эхокардиографии, позволило

улучшить диагностику потенциального источника кардиогенной эмболии, а всестороннее изучение ассоциации отдельных его видов с инсультом — уточнить риск развития церебральной эмболии в каждом конкретном случае. Хорошие перспективы открывает ультразвуковая диагностика церебральной эмболии, визуализирующая эмболы в момент их прохождения и фиксации в сосудах головного мозга. Уже сейчас эти методы позволили подтвердить две существенные особенности кардиогенной мозговой эмболии — нестабильность эмболического материала, приводящую к достаточно быстрому восстановлению проходимости пораженного сосуда, а также перманентный характер эмболии. Вопросы профилактики и лечения кардиоэмболического инсульта далеки от своего полного разрешения. Четкие схемы разработаны лишь для ограниченного круга этнологических вариантов церебральной кардиоэмболии. Недостаточно четко определена роль аспирина, показания и противопоказания к неотложной антикоагуляции при кардиоэмболическом инсульте. Существенным недостатком остается отсутствие дифференцированного подхода к профилактике и лечению кардиогенной церебральной эмболии в зависимости от характера эмболического материала.

Таким образом, настоящее пособие является попыткой отразить современный взгляд на проблему кардиоэмболического инсульта, которая, сама по себе, еще очень далека от окончательного решения, и наметить приоритетные направления углубленного и первоочередного исследования искомой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

Бадалаян Л. О. Неврологические синдромы при болезнях сердца. — М.: Медицина, 1975. — 336 с.

Бурдов А. А., Павлов В. М. Особенности нарушений мозгового кровообращения у больных с ревматическими пороками сердца // Клиническая медицина. — 1975. — № 9. — С. 41—45.

Верещагин Н. В., Гулевская Т. С., Миловидов Ю. К. Актуальные проблемы кардионеврологии // Клиническая медицина. — 1991. — № 3. — С. 3—6.

Каримов И. Состояние мозговой и периферической гемодинамики при ревматизме. — Ташкент: Медицина, 1987. — 77 с.

Морозова Л. И., Казакевич Р. Л. Особенности неврологических нарушений у больных митральными пороками с вяло и скрыто протекающим ревматизмом // *Врачеб. дело.* — 1975. — № 3. — С. 12—15.

Шарыкин А. С. Тромбоэмболические осложнения после протезирования аортального клапана // *Кардиология.* — 1977. — № 1. — С. 23—28.

Atwood J. E., Albers G. W. Anticoagulation and atrial fibrillation // *Herz.* — 1993. — Vol. 18. — P. 27—38.

Benjamin E. J., Plehn J. F., D'Agostino R. B. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 374—379.

Bogousslavsky J., Cachin C., Regli F. et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41. — P. 855—859.

Boysen G., Petersen P., Godtfredsen J. Prevention of cardioembolic stroke // *Stroke prevention* / Eds. by Dorndorf W., Marx P. — Basel, etc.: Karger, 1994. — P. 188—196.

Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance / Ed. by Caplan L. R. — London, etc.: Springer-Verlag, 1995. — 380 p.

Broderick J. P., Phillips S. J., O'Fallon W. M. et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality // *Stroke.* — 1992. — Vol. 23. — P. 1250—1256.

Cachin C., Bogousslavsky J., Regli F. et al. Sources cardiaques d'embolie et infarctus cerebraux: Resultats du Registre lausannois des accidents vasculaires cerebraux // *Schweiz Med. Woch.-Schr.* — 1990. — Jg. 120. — P. 1308—1315.

Cardiogenic brain embolism: The second report of the cerebral embolism task force // *Arch. Neurol.* — 1989. — Vol. 46. — P. 727—743.

Cohen A., Chauvel Ch. Transesophageal echocardiography in the management of transient ischemic attack and ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 1996. — Vol. 6, suppl. 1. — P. 15—25.

Conti C. R. Stroke and atrial fibrillation: To anticoagulate or not // *Clin. Cardiol.* — 1993. — Vol. 16. — P. 529—530.

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.

Dauzat M., Deklunder G., Aldis 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.

Davis P. H., Hachinski V. C. The cardiac factor in stroke // *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* — 1992. — Vol. 5. — P. 39—43.

Deantonio H. J., Movahed A. Atrial fibrillation: Current therapeutic approaches // *Amer. Fam. Physician.* — 1992. — Vol. 45. — P. 2576—2584.

De Belder M. A., Lovat L. B., Tourikis L. et al. Limitations of transoesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischaemic events // *Brit. Heart J.* — 1992. — Vol. 67. — P. 297—303.

Delahaye J. P., Poncet P., Malquarti V. et al. Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: Role of anticoagulation // *Eur. Heart J.* — 1990. — Vol. 11 (12). — P. 1074—1078.

Delcker A., Diener H. C. Neurologische Diagnostik und therapeutische Massnahmen bei zerebralen Embolien // *Herz.* — 1991. — Jg. 16. — S. 434—443.

De Rook F. A., Comess K. A., Albers G. W., Popp R. L. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke // *Ann. Int. Med.* — 1992. — Vol. 117. — P. 922—932.

Espinola Zavaleta N., Vargas Barron J., Romero Cardenas A. et al. Ecocardiografia transteracica y transesofagica en el estudio de adultos jovenes con evento isquemico cerebral // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* — 1993. — Vol. 63. — P. 311—316.

Fogoros R. N. Cardiac arrhythmias: Syncope and stroke // *Neurol. Clin.* — 1993. — Vol. 11. — P. 375—390.

Furlan A. J., Craciun A. R., Salcedo E. E., Mellino M. Risk of stroke in patients with mitral annulus calcification // *Stroke.* — 1984. — Vol. 15. — P. 801—803.

Georgiadis D., Mallinson A., Grosset D. G., Lees K. R. Coagulation activity and emboli counts in patients with prosthetic cardiac valves // *Stroke.* — 1994. — Vol. 25. — P. 1211—1214.

Gorsselink E. L., Lodder J., Van der Lugt P. J. M. Riks of early anticoagulation in patients with small deep infarcts possibly caused by cardiogenic emboli // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 89. — P. 157—159.

Halperin J. L., Hart R. G. Atrial fibrillation and stroke: New ideas, persisting dilemmas // *Stroke.* — 1988. — Vol. 19. — P. 937—941.

Hanna J. P., Furlan A. J. Cardiac disease and embolic sources// Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance/ Ed. by Caplan L. R. — London, etc.: Springer-Verlag, 1995. — P. 299—315.

Hart R. G. Prevention and treatment of cardioembolic stroke// The heart and stroke/ Ed. by Furlan A. J. — London, etc.: Springer-Verlag, 1987. — P. 117—138.

Hart R. G. Cardiogenic stroke// Amer. Fam. Physician. — 1989. — Vol. 40, suppl. — P. 35S—38S.

Helgason C. M. Cardioembolic stroke: Topography and pathogenesis// Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. — 1992. — Vol. 4. — P. 28—58.

Herrschaft H. Herzkrankheiten als Ursache zerebraler Symptome und Syndrome// Fortschr. Neurol. Psychiatr. — 1990. — Jg. 58. — S. 287—300.

Hornig C. R. Risk evaluation of anticoagulant therapy in cardioembolic stroke// Stroke prevention/ Eds. by Dorndorf W., Marx P. — Basel, etc.: Karger, 1994. — P. 165—179.

Kahn J. K. Anticoagulant therapy for atrial fibrillation: Recommendations from major studies// Postgrad. Med. — 1992. — Vol. 92. — P. 119—124, 129—130.

Kalman J. M., Tonkin A. M. Atrial fibrillation: Epidemiology and the risk and prevention of stroke// PACE Pacing Clin. Electrophysiol. — 1992. — Vol. 15. — P. 1332—1346.

Kaps M. Detection of embolic events by ultrasound// Stroke prevention/ Eds. by Dorndorf W., Marx P. — Basel, etc.: Karger, 1994. — P. 153—164.

Kittner S. J., Sharkness C. M., Price T. R. et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: Historical features// Neurology. — 1990. — Vol. 40. — P. 281—284.

Koenig A., Theolade R., Chauvin M., Brechenmacher C. Les complications emboliques de la fibrillation auriculaire chronique// Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1992. — T. 85. — P. 315—323.

Krijne-Kubat B., Lodder J., Van der Lugt P. J. M. Hemorrhagic infarction on CT in cardioembolic stroke// Clin. Neurol. Neurosurg. — 1987. — Vol. 89. — P. 103—105.

Linhartova K., Fridl P. Echokardiografické nález y u cévních mozkových příhod// Vnitr. Lek. — 1991. — Roc. 37. — S. 703—709.

Markus H. S., Droste D. W., Brown M. M. Detection of

asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound // *Lancet*. — 1994. — Vol. 23343. — P. 1011—1012.

Mast H., Nussel F., Vogel H. P. et al. Cranial computerized tomography stroke patterns in patients with cardiac sources of embolism, extracranial macroangiopathy or no extracranial sources // *Stroke prevention* / Eds. by Dorndorf W., Marx P. — Basel, etc.: Karger, 1994. — P. 28—36.

Millaire A., Goullard L., Chammas E. et al. Le bilan d'un accident vasculaire cérébral embolique: Apport de l'échographie transoesophagienne // *Ann. Cardiol. Angiol.* — 1993. — Vol. 42. — P. 317—323.

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.

Mohr J. P. Classification of strokes: Experience from Stroke Data Banks // *Stroke prevention* / Eds. by Dorndorf W., Marx P. — Basel, etc.: Karger, 1994. — P. 1—13.

Oder W., Siostrzonek P., Lang W. et al. Distribution of ischemic cerebrovascular events in cardiac embolism // *Klin. Woch.* — Schr. — 1991. — Jg. 69. — S. 757—762.

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.

Optimal oral anticoagulant therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia: The European Atrial Fibrillation Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 5—10.

Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation // *Stroke*. — 1990. — Vol. 21. — P. 4—13.

Petersen P., Pedersen F., Johnsen A. et al. Cerebral computed tomography in paroxysmal atrial fibrillation // *Acta Neurol. Scand.* — 1989. — Vol. 79. — P. 482—486.

Preliminary report of the stroke prevention in atrial fibrillation study // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 863—868.

Rams J. J., Davis D. A., Lolley D. M. et al. Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: Preliminary observations // *J. Heart Valve Dis.* — 1993. — Vol. 2. — P. 37—41.

Rey R. C., Lepera S. M., Kohler G. et al. Embolia cerebral de origen cardiaco // *Medicina*. — 1992. — Vol. 52. — P. 202—206.

Ringelstein E. B., Weiller C. Etiological classification of

ischemic strokes: Evidence from CT and SPECT imaging// Stroke prevention/Eds. by Dorndorf W., Marx P. — Basel, etc.: Karger, 1994. — P. 14—27.

Rothrock J. F., Dittrich H. C., McAllen S. et al. Acute anticoagulation following cardioembolic stroke// Stroke. — 1989. — Vol. 20. — P. 730—734.

Salgado E. D., Furlan A. J., Conomy J. P. Cardioembolic sources of stroke// The heart and stroke/Ed. by Furlan A. J. — London, etc.: Springer-Verlag, 1987. — P. 47—61.

Sandok B. A. Evaluation of patients with suspected cardioembolic brain infarction// The heart and stroke/Ed. by Furlan A. J. — Berlin: Springer, 1987. — P. 37—45.

Soares Franco A., Monteiro J., Ferreira D. et al. A importância da doença cardíaca nos vários tipos de Acidente Vascular Cerebral: Estudo prospectivo// Rev. Port. Cardiol. — 1990. — Vol. 9. — P. 425—432.

Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results// Circulation. — 1991. — Vol. 84. — P. 527—539.

Toyoda K., Yasaka M., Nagata S. et al. Transesophageal echocardiography for detecting intracardiac thrombi in embolic stroke// Angiology. — 1993. — Vol. 44. — P. 376—383.

Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study// Stroke. — 1991. — Vol. 22. — P. 983—988.

Yasaka M., Yumaguchi T., Miyashita T. et al. Predisposing factors of recurrent embolization in cardiogenic cerebral embolism// Stroke. — 1990. — Vol. 21. — P. 1000—1007.

Yasaka M., Yamaguchi T. Immediate anticoagulation for intracardiac thrombus in acute cardioembolic stroke// Angiology. — 1992. — Vol. 43. — P. 886—892.

Yasaka M., Yamaguchi T., Oita J. et al. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke// Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 1681—1685.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ЧАСТОТА	4
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	5
КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА	9
Клиническая картина	10
Общемедицинские исследования	12
Нейродиагностические исследования	12
Компьютерная и магнитно-резонансная томография	12
Церебральная ангиография	13
Ультразвуковые исследования	14
Кардиологические исследования	18
Длительный ЭКГ (холтеровский)-мониторинг	18
Эхокардиография	18
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ	22
Мерцательная аритмия	25
Инфаркт миокарда	27
Миокардит	29
Кардиомиопатия	29
Кардиальная миксома и другие опухоли сердца	30
Митральный стеноз и недостаточность	32
Аортальный стеноз	32
Кальцификация митральной локализации	33
Пролапс митрального клапана	34
Искусственные клапаны сердца	35
Инфекционный эндокардит	38
Небактериальный тромботический эндокардит	42
Эндокардит Либмана-Сакса	43

Парадоксальная кардиоэмболия	43
ПРОФИЛАКТИКА	46
ЛЕЧЕНИЕ	51
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
ЛИТЕРАТУРА	59

Юрий Леонидович
Шевченко

Мирослав Михайлович
Одинак

Анатолий Андреевич
Михайленко

Алексей Николаевич
Кузнецов

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Учебное пособие

Корректор Л. Э. Валова

Сдано в набор 10.11.97 г. Подписано в печать 5.12.97 г. Заказ 1208.
Формат 60 x 84¹/₁₆. Объем 4¹/₄ печ. л.

Типография ВМедА