

Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие

З.А. Суслина, А.В. Фоякин, А.О. Четкин, М.В. Глебов, Л.А. Гераскина,

Ю.М. Никитин, М.А. Кравченко

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Проведен сопоставительный анализ патогенетических механизмов ишемического инсульта у больных с открытым овальным отверстием (ООО) и с отсутствием право-левого внутрисердечного шунтирования. Обследован 101 пациент с ишемическим инсультом – криптогенным и уточненной этиологии. Всем пациентам проведено КТ/МРТ-исследование головного мозга, исследование параметров системы гемостаза, ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, контрастная трансторакальная эхокардиография, контрастное транскраниальное доплеровское мониторирование; 51 пациенту проведена трансэзофагеальная эхокардиография. У половины пациентов с ишемическим инсультом обнаружено ООО. Вместе с тем, парадоксальная эмболия не являлась ведущим фактором риска инсульта в обследованных случаях: инсульт при ООО развивался по уточненному механизму с такой же частотой, как и без ООО. Таким образом, при наличии других конкурирующих факторов риска церебрального поражения ООО не играет самостоятельной патогенетической роли в генезе ишемии мозга.

Ключевые слова: открытое овальное отверстие, парадоксальная эмболия, ишемический инсульт.

В последние годы проблема парадоксальной эмболии (ПЭ) как причины ишемического инсульта вызывает все больший интерес исследователей [4, 16]. Считается, что ПЭ может возникать на фоне целого ряда патологических состояний, основными из которых являются дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, незаращенное овальное отверстие и легочный венозно-артериальный шунт [3]. Особое внимание в силу широкой распространенности в популяции привлекает к себе открытое овальное отверстие, расценивающееся как доминирующий путь реализации ПЭ [3, 17]. Одно из первых документированных указаний на возможность парадоксальной эмболии относится к 1877 году, когда J. Cohnheim при вскрытии молодой женщины, умершей от инсульта, обнаружил ООО в сочетании с тромбозом вен ног и сделал предположение о проникновении через него тромбов из венозной системы в церебральные артерии [7]. Последующие исследования убедительно продемонстрировали значительное преобладание выявленного ООО у больных, перенесших инсульт, по сравнению со здоровыми лицами и особо тесную взаимосвязь ООО с криптогенным инсультом, при котором данное состояние обнаруживается в 44–66% случаев [14, 19]. Более того, активное использование трансэзофагеальной эхокардиографии (ТЭЭ) в ангионеврологической клинике позволило обнаружить ООО и другие аномалии, ассоциирующиеся с возможностью ПЭ, и при некардиогенных подтипах ишемического инсульта у пациентов различных возрастных групп [8].

Последнее десятилетие ознаменовалось прогрессом интервенционной медицины. В частности, с целью профилактики повторного инсульта было предложено оперативное вмешательство – транскатетерное закрытие ООО. Однако высокая распространенность ООО и выявление его при уточненных патогенетических подтипах инсульта обуславливают актуальность дальнейших изысканий по уточнению роли право-левого межпредсердного шунта в патогенезе

ишемического инсульта, что будет способствовать оптимизации вторичной профилактики.

С этой целью был проведен сопоставительный анализ патогенетических механизмов ишемического инсульта у больных с ООО и с отсутствием право-левого внутрисердечного шунта.

Характеристика больных и методов обследования

Был обследован 101 пациент с ишемическим инсультом, из них 62 мужчины (61%) и 39 женщин (39%). Возраст больных варьировал от 15 до 79 лет, средний возраст составил $50,9 \pm 15,6$ лет.

Всем больным выполнено рентгеновское компьютерно-томографическое (КТ) или магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование головного мозга (Magnetom Symphony 1,5 Тл, Siemens, Германия), дуплексное сканирование магистральных артерий головы и интракраниальных артерий (Logic 9 GE, США), исследование гемореологических показателей и параметров системы гемостаза. Помимо стандартной ЭКГ инструментальное кардиологическое обследование включало обязательное проведение трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) (Vivid 3 GE, США) и при необходимости – 24-часового холтеровского мониторирования («Кардиотехника 04», ИНКАРТ, С-Пб.). С помощью ТТЭ определяли передне-задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основании изучения доплеровского спектра трансмитрального кровотока. В исследование не включались больные с окклюзией магистральных артерий головы и одновременным отсутствием транскраниального и трансторакального ультразвукового окна.

По результатам клинко-инструментального обследования установлено, что 30 (30%) больных перенесли лакунарный инсульт на фоне артериальной гипертонии (АГ). Кардиоэмболический инсульт диагностирован у 28 пациентов (28%). Причинами кардиогенной эмболии послужили постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), мерцательная аритмия (МА), ревматический порок, пролапс митрального клапана, протезированные клапаны сердца, эндокардит, атерома аорты, кальциноз митрального кольца. Атеротромботический инсульт вследствие атеросклеротического поражения магистральных артерий головы перенесли 13 больных (13%). У 4 больных (4%) верифицирован гемодинамический инсульт, развитие которого произошло по механизму сосудистой мозговой недостаточности. Гемореологический инсульт выявлен у 2 больных (2%), мигренозный инсульт – еще у 2 пациентов (2%). Эти больные (n=8) были определены в группу пациентов с прочим уточненным подтипом инсульта. Остальные 22 пациента (22%), у которых причина острого нарушения мозгового кровообращения на предварительном этапе обследования установлена не была, составили группу криптогенного инсульта.

С целью выявления ООО всем больным выполнен тест с внутривенным введением контраста. Девяноста шести больным (95%) проведено контрастное транскраниальное доплеровское (ТКД) мониторирование кровотока в обеих средних мозговых артериях, для чего использовали головной шлем с фиксированными к нему двумя ультразвуковыми датчиками 2 МГц (Pioneer TC 2020, Nicolet Biomedical, США). Семидесяти одному пациенту (70%) выполнена проба с контрастированием во время ТТЭ. Использована апикальная четырехкамерная позиция, наиболее оптимальная для визуализации контраста в правых отделах сердца и момента его появления в левом предсердии. Методика контрастирования описана и разрешена для клинического использования Европейской согласительной комиссией [11], а также локальным этическим комитетом НЦН РАМН и проводилась следующим образом. К установленному в локтевую вену катетеру с помощью гибкой полимерной трубки присоединяли тройник с двумя фиксированными к нему шприцами объемом 20 мл каждый. В первый шприц набирали 9 мл физиологического раствора, во второй – 1 мл воздуха. Дополнительно в первый шприц забирали 0,5 мл крови пациента. При помощи поршней содержимое двух шприцев в течение 15–20 с интенсивно смешивали до образования контраста с микропузырьками воздуха и им наполняли один из шприцев. Затем открывали интравенозный доступ и приготовленный контраст вводили в течение 4–5 с. При наличии микроэмболических сигналов в средних мозговых артериях они регистрировались в виде высокоинтенсивных сигналов, выходящих за верхнюю огибающую доплеровского спектра, что характерно для воздушной микроэмболии [6]. При выполнении ТКД критерием диагностики ООО считали регистрацию микроэмболических сигналов в течение первых 20 с от начала внутривенного введения контраста. Далее проводилась повторная процедура с использованием пробы Вальсальвы, способствующей повышению давления в правых отделах сердца и системе легочной артерии и более полному открытию имеющегося право-левого шунта [11]. При ТТЭ о наличии межпредсердного право-левого шунта судили по появлению сигналов в левом предсердии в течение первых 5 с после заполнения контрастом право-левого предсердия [13].

Кроме этого 51 пациенту (51%) выполнена трансэзофагеальная эхокардиография с помощью омнипланового ультразвукового датчика 8 МГц (Vivid 3 GE, США). Оценивали состояние овального отверстия, межпредсердной и межжелудочковой перегородок, наличие тромбов в левых отделах сердца, клапанных вегетаций и атеромы аорты. При выявлении ООО определяли его размер.

Компьютерная статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для проверки гипотезы о различии выборок (групп больных) использованы Mann-Whitney U-test, t-test. Для выявления связи признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Spearman. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным контрастных методов исследования и ТЭЭ, у 50 больных (50%) выявлено ООО, анатомический размер которого колебался от 1 до 12 мм, в среднем – $2,7 \pm 1,1$ мм. Состояние овального отверстия было положено в основу последующего разделения пациентов на 2 группы. Первую группу составили 50 больных с ООО (50%), остальные (n=51, 50%) включены во 2-ю группу (табл. 1). Пациенты 1-й группы были моложе, реже страдали АГ, ХСН и постоянной формой МА по сравнению с пациентами 2-й группы ($p < 0,05$). Также несколько реже в 1-й группе регистрировался ПИКС ($p > 0,05$). При этом у 18 больных (36%) инсульт был криптогенным. Таким образом, существующее мнение о том, что больные с ишемическим инсультом

таблица 1: Клиническая характеристика больных в зависимости от наличия открытого овального отверстия

Клиническая и кардиологическая характеристика	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=51)
Пол, м/ж	31/19	31/20
Возраст, годы	46,7 \pm 16,0	55,3 \pm 13,9 *
АГ, число больных (%)	25 (50%)	38 (75%) *
ХСН, число больных (%)	12 (24%)	33 (65%) **
ПИКС, число больных (%)	3 (6%)	7 (14%)
Приобретенные пороки аортального и/или митрального клапана	-	6 (12%) *
Постоянная МА, число больных (%)	1 (2%)	8 (16%) *
Подтип ишемического инсульта		
Лакунарный, число больных (%)	11 (22%)	19 (37%)
Кардиоэмболический, число больных (%)	11 (22%)	17 (33%)
Атеротромботический, число больных (%)	4 (8%)	9 (18%)
Прочие уточненные, число больных (%)	6 (12%)	2 (4%)
Криптогенный, число больных (%)	18 (36%)	4 (8%) **

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении с 1-й группой.

и ООО – это лица преимущественно молодого возраста с неуточненной причиной сосудистого церебрального поражения, не имеющие серьезной кардиальной патологии, атеросклероза и АГ [13, 15], частично подтверждается полученными результатами. Однако этому факту может быть дана и иная трактовка. В молодом возрасте реже встречаются другие весомые причины инсульта: АГ, атеросклероз, ИБС, аритмии и т.д., поэтому состоявшийся инсульт чаще классифицируется как криптогенный. В этом случае дальнейший поиск причины инсульта, как правило, направлен на идентификацию незаращения овального окна, которое, с учетом его широкой распространенности в популяции, обнаруживается больше чем у половины больных [19]. При наличии других доказанных факторов риска инсульта необходимости в выявлении ООО не возникает. Когда же, несмотря на уточненный генез инсульта, больные обследуются на предмет наличия предпосылок к ПЭ (как в настоящем исследовании), то взаимосвязь ООО с криптогенным инсультом уже не выглядит столь безусловной. Ведущие патогенетические подтипы ишемического инсульта, такие как лакунарный, кардиоэмболический, атеротромботический, гемодинамический и прочие, у больных с ООО регистрировались с той же частотой, как и у пациентов без ООО (табл. 1). Исключением стал лишь криптогенный инсульт, чаще имевший место в 1-й группе по сравнению со 2-й: 18 (36%) против 4 (8%) пациентов соответственно ($p < 0,01$). При этом в 1-й группе только у 2 больных с криптогенным инсультом с помощью ТЭЭ обнаружены наряду с ООО иные значимые причины нарушения мозгового кровообращения – аневризма межпредсердной перегородки и инфекционный эндокардит, позволившие в дальнейшем классифицировать инсульт как кардиоэмболический. У остальных пациентов других нарушений, кроме ООО, способных объяснить причину острого нарушения мозгового кровообращения, идентифицировано не было. Таким образом, у большинства больных с ООО имеются конкурирующие патогенетические факторы инсульта, при этом ПЭ не является ведущим механизмом церебрального поражения. Это согласуется с результатами ранее выполненных работ, показавших сходную частоту эмболического поражения мозга у больных с ООО и без него [13, 18].

При сопоставительном анализе внутри 1-й группы больных установлено, что инсульт при наличии ООО чаще развивался по уточненному механизму (64% пациентов), причем возраст этих пациентов ($51,0 \pm 16,1$ лет) не отличался от такового во 2-й группе. В то же время больные с криптогенным инсультом были моложе ($38,6 \pm 12,6$ лет), чем пациенты с уточненным механизмом инсульта ($p < 0,001$). Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что криптогенный инсульт ассоциируется преимущественно с ООО и молодым возрастом пациентов. В старшем возрасте церебральное поражение сопряжено с прогрессированием других факторов риска и развитие инсульта происходит по тому же патогенетическому механизму, что и у пациентов без ООО; следовательно, в этой группе ООО перестает иметь приоритетное значение в списке причин сосудистого поражения мозга. Понимание того, почему ПЭ при наличии других конкурирующих факторов риска инсульта у больных среднего и пожилого возраста перестает играть самостоятельную патогенетическую роль, следует из анализа строения и физиологической функции ООО.

ООО представляет собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в пренатальном периоде

прохождение артериальной крови из правого в левое предсердие [16]. Указанный механизм необходим для насыщения эмбриона кислородом, и преждевременное внутриутробное закрытие овального окна ведет к гибели плода. После рождения ребенка и с переходом на самостоятельное дыхание усиливается отток крови по легочным венам в левое предсердие, что повышает в нем давление. Клапан ООО из-за изменения давления между предсердиями плотно примыкает к межпредсердной перегородке, и отверстие становится функционально закрытым. В дальнейшем происходит процесс сращения краев клапана с отверстием и наступает анатомическое закрытие овального окна, хотя даже во взрослом состоянии может сохраняться шунт небольших размеров, и подобный вариант развития межпредсердной перегородки считается нормальным [1, 2]. При наличии межпредсердной коммуникации, обусловленной ООО, шунтирующий кровотоком носит пульсирующий характер. В норме диастолический градиент давления между предсердиями небольшой (около 2 мм рт. ст.), поэтому врожденные дефекты межпредсердной перегородки достаточно долго протекают благоприятно, а легочная гипертензия в большинстве случаев начинает формироваться после 40-летнего возраста [5, 10]. Наличие минимального лево-правого потока через ООО небольшого диаметра практически не сказывается на функции сердца подобно тому, как, например, не влияют на нее небольшие регургитации на митральном, трикуспидальном или легочном клапане.

Патофизиологическая основа ПЭ обуславливается иными механизмами. Так, у здорового человека в состоянии покоя в начале каждой систолы давление в правом предсердии превышает давление в левом предсердии и при наличии ООО способствует кратковременному появлению правого левого шунтирования [9]. Повышение давления в легочной артерии (при бронхолегочных заболеваниях, при физической нагрузке, аналогичной пробе Вальсальвы) сопровождается удлинением и усилением кровотока справа налево через открывающийся клапан ООО [12]. Поэтому чем больше давление в левом предсердии и, соответственно, выше градиент давления между предсердиями, тем меньше вероятность попадания тромботического фрагмента с током крови из правого предсердия через межпредсердную коммуникацию в левое предсердие. Таким образом, по нашему мнению, правомочна парадоксальная, на первый взгляд, гипотеза о том, что патологические состояния, приводящие к повышению давления в левом предсердии, способствуют более плотному прижатию клапана ООО и делают отверстие функционально непроницаемым для кровотока из правого предсердия, уменьшая тем самым вероятность ПЭ.

Действительно, в 1-й группе количественные характеристики состояния левых отделов сердца, толщины МЖП и ЗСЛЖ в среднем находились в диапазоне нормальных значений [10], что подразумевало минимальный градиент между предсердиями. Напротив, больные 2-й группы чаще ($p < 0,05$) страдали АГ, ПИКС, ХСН, МА и приобретенными пороками аортального и митрального клапанов, сопровождающимися патологической перестройкой ЛЖ, в том числе гипертрофией ЛЖ и его диастолической дисфункцией (табл. 2). Кроме того, у этих больных размер левого предсердия, толщина стенок ЛЖ были больше ($p < 0,05$), чем в 1-й группе. Ремоделирование ЛЖ, связанное с перечисленными патологическими процессами, приводит к повышению давления в нем, а затем в левом предсердии,

таблица 2: Эхокардиографическая характеристика больных в зависимости от наличия открытого овального отверстия

Показатель	1 группа (n=50)	2 группа (n=51)
Размер левого предсердия, мм	34,5±2,1	41,7±7,6 **
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	51,0±7,6	51,1±6,4
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	32,5±4,7	32,0±4,7
Фракция выброса ЛЖ, %	66,1±6,5	66,3±7,1
Толщина МЖП, мм	10,2±1,8	11,5±2,2 *
Толщина ЗСЛЖ, мм	9,9±2,2	10,8±1,9 *
Гипертрофия ЛЖ, число больных (%)	10 (20%)	20 (39,2%) *
Диастолическая дисфункция ЛЖ, число больных (%)	11 (22%)	29 (56,9%) **

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении с 1-й группой.

которое вследствие этого расширяется [10]. Мы полагаем, что, возможно, именно благодаря повышению давления в левом предсердии у ряда больных 2-й группы овальное отверстие не функционировало и, соответственно, не выявлялось при контрастных тестах даже на фоне пробы Вальсальвы. ТЭЭ была выполнена 15 больным (29%) 2-й группы, поэтому мы не можем утверждать, что у всех больных 2-й группы имелось анатомическое закрытие овального отверстия.

В целях подтверждения существования связи между размером левого предсердия и функциональной величиной шунта, оцененной с помощью контрастного ТКД-мониторирования, был проведен корреляционный анализ, при котором обнаружена статистически значимая отрицательная взаимосвязь этих двух параметров ($R = -0,43$, $p = 0,0003$). Другими словами, несмотря на наличие ОО, прогрессирование АГ, атеросклероза, ревматизма увеличивает риск инсульта, развивающегося по традиционному сценарию вследствие уточненных причин (кардиоэмболический, лакунарный, атеротромботический и т.д.), и уменьшает вероятность парадоксального право-левого сброса крови на фоне формирующегося нарушения функции ЛЖ и повышения давления в левом предсердии.

Таким образом, у половины пациентов с ишемическим инсультом обнаруживается ОО. Вместе с тем, ПЭ не является ведущим патогенетическим подтипом инсульта: инсульт при ОО преимущественно развивался по уточненному механизму, причем с той же частотой, что и при закрытом овальном окне. При наличии других конкурирующих факторов риска церебрального поражения ОО перестает играть самостоятельную патогенетическую роль. АГ, ИБС и клапанное поражение вызывают ремоделирование левых отделов сердца, а вследствие расширения левого предсердия и повышения давления в нем уменьшается вероятность сброса крови через овальное отверстие. Поэтому криптогенный инсульт, ассоциирующийся с ОО, характерен в большей степени для молодых лиц с нормальной геометрией левых отделов сердца и не имеющих других факторов риска церебрального сосудистого поражения.

Список литературы

1. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1990.
2. Иваницкий А.В., Голухова Е.З., Косенко А.И. Открытое овальное окно: роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний и методы их лечения. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 5: 65–68.
3. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006.
4. Фоякин А.В., Сулина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: Инкарт, 2005.
5. Функциональная диагностика в кардиологии. В 2-х т. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. (ред.) М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2005.
6. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Stroke 1995; 26: 1123.
7. Cohnheim J. Thrombose und Embolie: Vorlesung ueber allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877: 175–177.
8. Di Tullio M., Sacco R.L., Venketasubramanian N. et al. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. Stroke 1993; 24: 1020–1024.
9. Eggebrecht H., Naber C.K., Plato C. et al. Analysis of fossa ovalis membrane velocities by transesophageal Doppler tissue echocardiography: a novel approach to functional assessment of patent foramen ovale. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004; 17: 1161–1166.
10. Feigenbaum H., Armstrong W.E., Ryan T. Feigenbaum's echocardiography, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
11. Jauss M., Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 490–496.
12. Kizer J.R., Richard B., Devereux M.D. et al. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2361–2372.
13. Lamy C., Giannesini C., Zuber M. et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. The PFO-ASA study. Stroke 2002; 33: 706–711.
14. Lechat P., Mas J.L., Lascault G. et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. New Eng. J. Med. 1988; 318: 1148–1152.
15. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology 2000; 55: 1172–1179.
16. Patten B.M., Taggart W.B. An unusual type of atrial heart. Arch. Pathol. 1929; 8: 894.
17. Petty G.W., Khandheria B.K., Meissner I. et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. Mayo Clin. Proc. 2006; 81: 597–601.
18. Ranoux D., Cohen A., Cabanes L. et al. Patent Foramen Ovale: Is stroke due to paradoxical embolism? Stroke 1993; 24: 31–34.
19. Sievert H., Taaffe M. Patent foramen ovale: the jury is still out. Eur. Heart J. 2004; 25: 361–362.

Pathogenic heterogeneity of ischemic stroke and patent foramen ovale

Z.A. Suslina, A.V. Fonyakin, A.O. Chechetkin, M.V. Glebov, L.A. Geraskina,
Yu.M. Nikitin, M.A. Kravchenko

Research center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: patent foramen ovale, paradoxical embolism, ischemic stroke.

The comparative analysis of pathogenic mechanisms of ischemic stroke in patients with and without Patent Foramen Ovale (PFO) was performed. 101 patients with cryptogenic stroke and stroke of known etiology were examined. All patients underwent a diagnostic protocol including brain CT/MRI scan, haemostatic system testing, ECG, standard echocardiography, transthoracic echocardiography with bubble test and transcranial Doppler with bubble test; 51 patient underwent transesophageal echocar-

diography. PFO was found in half of the patients with ischemic stroke. However, the paradoxical cerebral embolism could not be considered as a main stroke risk factor in the studied cases: the mechanism of stroke in PFO was clarified with the same frequency, as in patients without PFO. So, in the presence of other competing risk factors of cerebral lesion, PFO does not play independent pathogenic role in the genesis of brain ischemia.