

Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом

Мехряков С.А.¹, Кулеш А.А.^{1,2}, Покаленко Е.А.^{1,2}, Сыромятникова Л.И.^{1,2}, Куликова С.П.³, Дробаха В.Е.^{1,2}, Шестаков В.В.², Каракулова Ю.В.²

¹ГАОУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

¹614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²614107, Пермь, ул. Ким, 2; ³101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Открытое овальное окно (ООО) является важной причиной эмболического криптогенного инсульта (ЭКИ) у молодых пациентов. Главным механизмом при этом служит парадоксальная эмболия (ПЭ), в основе которой лежит праволевый шунт (ПЛ-шунт).

Цель исследования – сравнительная характеристика пациентов, перенесших ЭКИ, с наличием и отсутствием ПЛ-шунта по данным транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой (ТКДГ-ПП).

Пациенты и методы. У 40 пациентов с эмболическим криптогенным острым нарушением мозгового кровообращения проводился поиск ПЛ-шунта с помощью ТКДГ-ПП с последующей чреспищеводной эхокардиографией (ЧПЭхоКГ). Дополнительно вычисляли индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Поражение головного мозга проанализировано методом вероятностного картирования очагов по данным магнитно-резонансной томографии.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных пациентов составил 51,5 года (39,5–60,0), из них было 22 женщины и 18 мужчин. ПЛ-шунт обнаружен у 60,0% (n=24) пациентов с криптогенной эмболией, преимущественно 2-й и 3-й степени выраженности (41,0 и 35,0%). ООО (размером от 1,0 до 5,5 мм) визуализировано при ЧПЭхоКГ у 40% (n=16) больных, аневризма межпредсердной перегородки – у 3 (7,5%). У 5 пациентов с положительными результатами ТКДГ-ПП ООО не выявлено, что может свидетельствовать либо о наличии пульмонального шунта, либо о ложноотрицательном результате ЧПЭхоКГ. Пациенты с ПЛ-шунтом по сравнению с больными без ПЛ-шунта характеризовались меньшими значениями ИОЛП – 23,9 против 26,5 мл/м² (p=0,016). Данный факт может дополнительно подтверждать причинную роль ООО в развитии инсульта, тогда как в подгруппе без ПЛ-шунта более высокое значение ИОЛП должно настораживать в отношении наличия предсердной кардиопатии и инициировать соответствующий диагностический поиск скрытой ФП. В зависимости от наличия или отсутствия ПЛ-шунта группы достоверно не различались по полу, возрасту и клиническим характеристикам инсульта. У пациентов с ООО очаг поражения наиболее часто локализовался в бассейне средней мозговой артерии (35,3%), в мозжечке (23,5%) и в области задней мозговой артерии (17,6%). У 5 (29,0%) пациентов выявлено несколько очагов острого инфаркта. Отмечена тенденция к большему размеру очагов инфаркта мозга и специфической их локализации в вертебробазиллярном бассейне при ПЭ, что определило высокую встречаемость (35,3%) атаксии в дебюте заболевания.

Заключение. ПЭ служит причиной ЭКИ в 60,0% случаев. Отличительной чертой пациентов с наличием ПЛ-шунта являются меньший ИОЛП и тенденция к большему размеру очагов инфаркта мозга при их специфической локализации в вертебробазиллярном бассейне.

Ключевые слова: парадоксальная эмболия; открытое овальное окно; криптогенный инсульт.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):13–21.

The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke

Mekhryakov S.A.¹, Kulesh A.A.^{1,2}, Pokalenko E.A.^{1,2}, Syromyatnikova L.I.^{1,2}, Kulikova S.P.³, Drobakha V.E.^{1,2}, Shestakov V.V.², Karakulova Yu.V.²

¹City Clinical Hospital Four, Perm, Russia; ²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; ³Higher School of Economics, Moscow, Russia

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; ²2, Kim St., Perm 614107; ³20, Myasnitskaya St., Moscow 101000

Patent foramen ovale (PFO) is an important cause of embolic cryptogenic stroke (ECS) in young patients. The main mechanism in this case is paradoxical embolism (PE), the basis for which is a right-to-left (R-L) shunt.

Objective: to comparatively characterize patients who have undergone ECS, with and without an R-L shunt, as evidenced by transcranial Doppler with the bubble test (TCD-BT).

Patients and methods. In 40 patients with acute ECS, an R-L shunt was sought using TCD-BT, followed by transesophageal echocardiography (TEE). The left atrial volume index (LAVI) was additionally calculated. Brain damage was analyzed by probabilistic mapping of foci according to magnetic resonance imaging.

Results and discussion. The mean age of the examined patients was 51.5 (39.5–60.0) years; of them there were 22 women and 18 men. An R-L shunt was detected in 24 (60.0%) of patients with cryptogenic embolism that was mainly grades 2 and 3 (41.0 and 35.0%). TEE could visualize PFO (1.0 to 5.5 mm in size) in 16 (40%) patients and atrial septal aneurysm in 3 (7.5%). PFO was not found in 5 patients with positive

results of TCD-BT, which may suggest that there is either a pulmonary shunt or a false-negative TEE. The patients with an R-L shunt versus those without an R-L-shunt showed lower LAVIs (23.9 and 26.5 mL/m²) ($p=0.016$). This fact may additionally confirm the causative role of PFO in the development of stroke, whereas higher LAVIs in the non R-L shunt subgroup should alert to the presence of atrial cardiopathy and initiate an appropriate diagnostic search for latent atrial fibrillation. According to the presence or absence of an R-L shunt, the groups did not significantly differ in gender, age, and clinical characteristics of the stroke. In patients with PFO, a lesion focus was most commonly localized in the middle cerebral artery bed (35.3%), cerebellum (23.5%), and posterior cerebral artery (17.6%). Five (29.0%) patients were ascertained to have several foci of acute stroke. There was a trend towards the larger size of cerebral infarction foci and their specific localization in the vertebrobasilar bed in PE, which determined the high (35.3%) incidence of ataxia with the onset of the disease.

Conclusion. PE causes ECS in 60.0% of cases. The distinctive feature of patients with an R-L shunt is lower LAVIs and a trend towards the larger size of cerebral infarction foci and their specific localization in the vertebrobasilar bed.

Keywords: paradoxical embolism; patent foramen ovale; cryptogenic stroke.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, et al. The paradoxical embolism phenomenon in patients with embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(1):13–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-13-21

Криптогенный инсульт (КИ) имеет место у трети больных с ишемическим инсультом [1, 2]. После исключения при рутинном обследовании кардиоэмболии из больших источников, болезни крупных и мелких артерий расширенный протокол диагностики позволяет определить такие причины мозговой катастрофы, как нестенозирующий атеросклероз, диссекция, атерома дуги аорты, кардиоэмболия из источников среднего риска, открытое овальное окно (ООО) и гиперкоагуляционный статус [2, 3]. Определение механизма КИ необходимо для подбора эффективной вторичной профилактики, возможности которой при индивидуализированном подходе значительно расширяются благодаря внедрению в рутинную практику прямых оральных антикоагулянтов, новых антиагрегантов и методов эндоваскулярного лечения. В клинических исследованиях и рутинной практике (в меньшей степени) используется концепция эмболического инсульта с неопределенным источником эмболии (embolic stroke of undetermined source, ESUS) [4], которая в настоящее время подвергается активному переосмыслению из-за нейтральных результатов, полученных в основанных на этой концепции исследованиях NAVIGATE-ESUS [5] и RESPECT-ESUS [6].

ООО – значимая причина ESUS у молодых пациентов [7]. Так, ООО наблюдается у 50–60% больных с КИ молодого и среднего возраста, и вероятность выявления этой аномалии у них в 3 раза выше, чем у пациентов с установленной причиной инсульта [8]. При этом точная доля ООО-ассоциированных КИ остается неизвестной, что связано с особенностями применяемых методов и алгоритмов диагностики КИ [9]. Основным механизмом ООО-ассоциированного ишемического инсульта (ИИ) служит парадоксальная эмболия (ПЭ), в основе которой лежит праволевый шунт (ПЛ-шунт) – сброс крови справа налево, обусловленный ООО [10, 11].

ООО может быть выявлено с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и транскраниальной доплерографии (ТКДГ). ТКДГ позволяет определять до 10% ООО, упущенных при проведении ЧПЭхоКГ, и характеризуется 97% чувствительностью и 93% специфичностью [12–14]. При ТКДГ возможно оценить функциональное значение ПЛ-шунта путем проведения пузырьковой пробы (ПП) – ТКДГ-ПП. Согласно положению по ведению пациентов с ООО Европейской кардиологической ассоциации

2019 г., ТКДГ-ПП обладает большей чувствительностью по сравнению с контрастной ТТЭхоКГ в качестве диагностической методики выбора при определении ПЛ-шунта [15].

Несмотря на актуальность проблемы, в отечественной литературе мы встретили лишь несколько исследований, посвященных ООО при КИ. В 2008 г. З.А. Суслина и соавт. [16], обследовав 84 пациента с ИИ, пришли к заключению, что при уточненных подтипах инсульта в большинстве наблюдений (64%) имеются условия для ПЭ в виде ООО и легочного шунта (51 и 13% больных соответственно), при этом ООО характеризуется рядом анатомических и функциональных особенностей. Авторы также установили, что готовность к ПЭ определяется у 94% пациентов с КИ, обусловлена в основном ООО (у 88%) и зачастую является единственной причиной инсульта. В исследовании М.В. Глебова [17] показано, что комбинация ООО >3 мм с более выраженным шунтом, выявленная методом контрастной ТКДГ, имеет самостоятельное патогенетическое значение в развитии ИИ. В связи с появлением новых возможностей вторичной профилактики у пациентов с ИИ на фоне ООО (эндоваскулярная окклюзия) представляется актуальной оптимизация подходов к диагностике данной патологии в условиях сосудистых отделений.

Цель исследования – сравнительная характеристика пациентов, перенесших эмболический КИ (ЭКИ), с наличием и отсутствием ПЛ-шунта по данным ТКДГ-ПП.

Пациенты и методы. Обследовано 40 пациентов с эмболическим криптогенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение регионального сосудистого центра Городской клинической больницы №4 г. Перми. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет; наличие ЭКИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [4] и проведение пациентам за время госпитализации ЧПЭхоКГ и/или ТКДГ-ПП. *В исследование не включали* пациентов старше 75 лет; пациентов с результатом модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) до поступления >3 баллов; пациентов с иными неврологическими, психиатрическими (в том числе с деменцией), соматическими заболеваниями, определяющими общее состояние; пациентов с осложнениями инсульта; пациентов с установленной причиной инсульта.

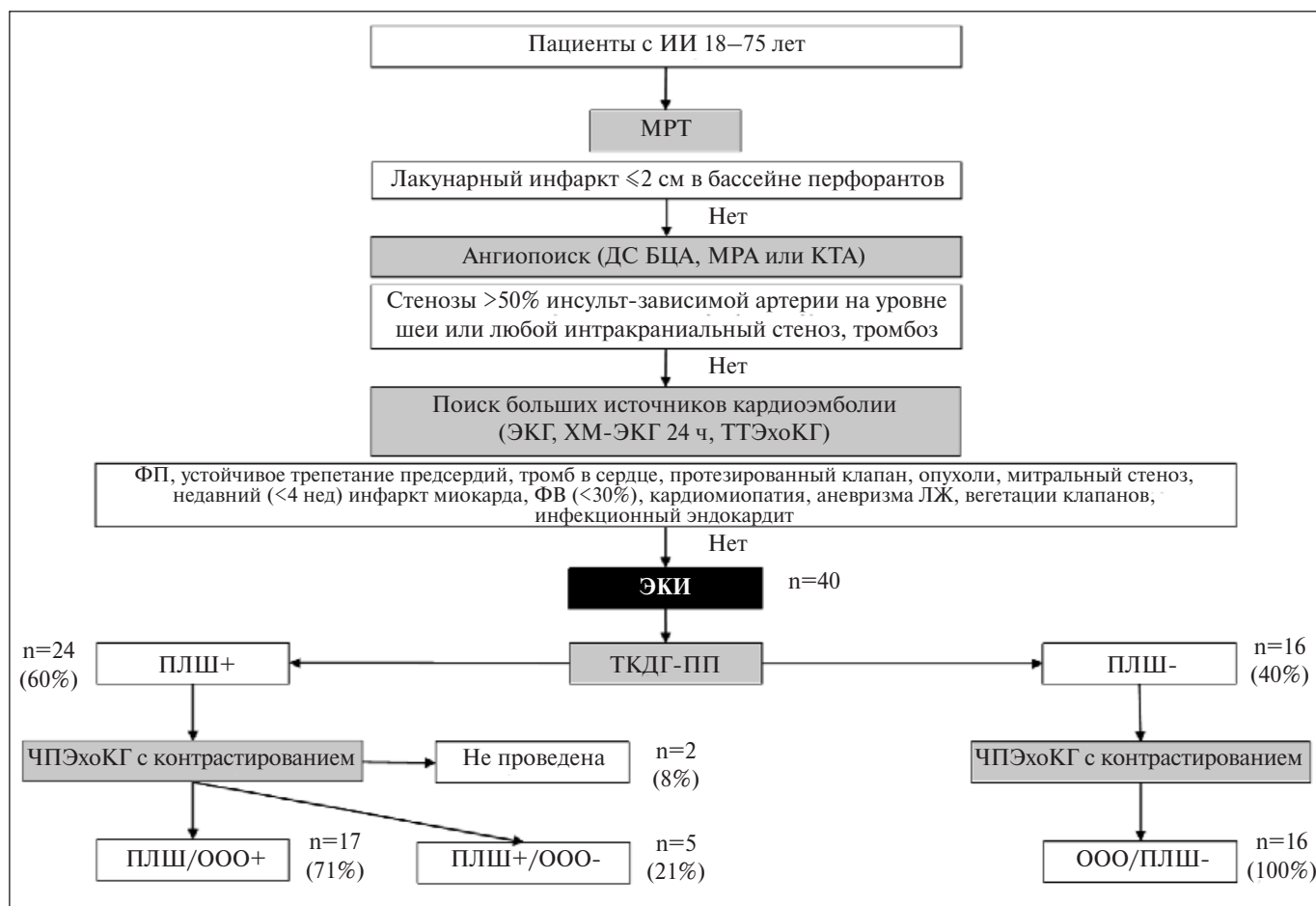


Рис. 1. Дизайн исследования. ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; МРА – магнитно-резонансная ангиография; КТА – компьютерная томографическая ангиография; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ПЛО – ПЛ-шунт

Всем пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причин ОНМК, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, ТТЭхоКГ, электрокардиографию (ЭКГ) и суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

В результате обследования у 32 (80,0%) больных диагностирован ИИ, у 8 (20,0%) – ТИА. Средний результат NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении составил 2,0 балла. При этом малый инсульт наблюдался в 60,0% случаев, инсульт средней степени тяжести – в 37,5% и тяжелый инсульт – в 2,5%. У каждого 4-го пациента ОНМК развилось при пробуждении, у каждого 10-го в дебюте заболевания имел место аналог маневра Вальсальвы (физическая нагрузка). По клиническим и/или нейровизуализационным данным в 27,5% случаев ОНМК возникло в каротидном бассейне, в 27,5% – в вертебробазиллярном и в 25,0% отмечено сочетанное поражение артериальных бассейнов.

УЗИ выполняли на аппарате PHILIPS CX50. На первом этапе поиска ПЛ-шунта проведена ТКДГ-ПП. Для контрастирования использовали 9 мл 0,9% физиологического раствора с добавлением с 1 мл 3% перекиси водорода [18]. При ТКДГ использовали транстемпоральный доступ с ло-

кацией кровотока по средней мозговой артерии (СМА). При непроницаемости темпорального окна применяли субокципитальный доступ [19]. Введение контрастного вещества сопровождалось выполнением пробы Вальсальвы. Проводили градуацию объема шунта на основании данных ТКДГ по пяти степеням [20]: 0-я степень – отсутствие транзиторных эхосигналов высокой интенсивности (high intensity transient signals, HITS); 1-я степень – 1–10 HITS; 2-я степень – 11–25 HITS; 3-я степень – >25 (эффект «душа») и 4-я степень – «занавес».

Метод ТТЭхоКГ не включали в алгоритм поиска ПЛ-шунта, так как он имеет низкую чувствительность по сравнению с ТКДГ-ПП (45,1 против 96,1%) [13].

На втором этапе диагностики ПЛ-шунта пациентам с положительным результатом ТКДГ-ПП проводили ЧПЭхоКГ на ультразвуковом аппарате GE Vivid 7, для повышения диагностической значимости также применяли контрастирование. Выполнение пробы Вальсальвы при ЧПЭхоКГ затруднительно, поэтому в качестве альтернативной методики использовали непродолжительное (от 10 до 20 с) давление на брюшную стенку. Пробу расценивали как положительную, если регистрировался хотя бы один микропузырек в полости левого предсердия в течение первых трех кардиоциклов.

Дополнительно у всех пациентов вычисляли индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Для этого сначала измеряли объем левого предсердия биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций в конце систолы желудочков. Затем объем индексировали в соответствии с площадью поверхности тела пациента. За норму принимали значения ИОЛП, не превышающие 34 мл/м² [21, 22].

Построение вероятностных карт локализации очагов выполняли вручную и посрезово с использованием программы Anatomist на T2-FLAIR-изображениях и диффузионно-взвешенных изображениях. Разметка проводилась для каждого пациента тремя исследователями. После осуществления разметки индивидуальные T2-FLAIR-изображения регистрировались с помощью аффинного преобразования, максимизирующего взаимную информацию между изображениями со стандартным MNI152 T1-шаблоном, в программе BrainVISA. Вычисленное преобразование применялось к размеченным очагам. После преобразования к MNI-пространству размеченные области были объединены в одно изображение и наложены на MNI152 T1-шаблон, при этом интенсивность цвета кодировала число пациентов, у которых данный воксел был отнесен к области поражения.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал.

Результаты. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

При ТКДГ-ПП ПЛ-шунт обнаружен у 24 пациентов: у 17 из них ЧПЭхоКГ подтвердила наличие ОО, тогда как у 5 ОО не идентифицировано. Еще 2 больным исследование не удалось провести ввиду наличия противопоказаний (дивертикулы и варикозное расширение вен пищевода). Отрицательный результат ТКДГ-ПП у 16 пациентов в 100% случаев подтвержден данными ЧПЭхоКГ (см. рис. 1). Далее выполнена сравнительная оценка пациентов в зависимости от наличия ПЛ-шунта (табл. 2).

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с ЭКИ (n=40)*

Показатель	Значение
Данные анамнеза	
Возраст, годы	51,5 (39,5–60,0) [21–72]
Женщины/мужчины, n (%)	22 (55)/18 (45)
MRS до поступления >1 балла, n (%)	3 (7,5)
ИМТ, кг/м ²	25,9 (23,1–29,4)
Курение, n (%)	8 (20,0)
Инсульт у близких родственников, n (%)	7 (17,5)
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (25,0)
ИБС, n (%)	2 (5,0)
Гипертоническая болезнь, n (%)	28 (70,0)
Сахарный диабет, n (%)	3 (7,5)
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	9 (23,7)
Мигрень, n (%)	2 (5,0)
Клиническая характеристика ОНМК	
Острый ИИ, n (%)	32 (80,0)
ТИА, n (%)	8 (20,0)
NIHSS при поступлении, n (%):	
0–4 балла	24 (60,0)
5–14 баллов	15 (37,5)
>15 баллов	1 (2,5)
ОНМК, n (%):	
после пробуждения	10 (25,0)
после маневра Вальсальвы	4 (10,0)
Характеристики очага инфаркта	
ЛСМА, n (%)	7 (17,5)
ПСМА, n (%)	4 (10,0)
ВББ (кроме ЗМА), n (%)	6 (15,0)
ЗМА, n (%)	5 (12,5)
Несколько бассейнов, n (%)	10 (25,0)
Отсутствие очага на МРТ/КТ, n (%)	8 (20,0)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЛСМА – левая средняя мозговая артерия; ПСМА – правая средняя мозговая артерия; ВББ – вертебробазилярный бассейн; ЗМА – задняя мозговая артерия; КТ – компьютерная томограмма.

Статистически значимых различий клинических характеристик между группами в зависимости от наличия или отсутствия ПЛ-шунта нами не выявлено. Среди пациентов с ПЛ-шунтом преобладали женщины, подавляющее большинство обследованных не имели функциональных ограничений до развития настоящего ОНМК, сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания наблюдались у небольшой части пациентов. При этом в четверти случаев в анамнезе имелось ОНМК. При поступлении в стационар у большинства пациентов отмечался малый неврологический де-

Таблица 2. Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от наличия ПЛ-шунта

Показатель	ПЛ-шунт+ (n=24)	ПЛ-шунт- (n=16)	p-level
Возраст, годы	49,0 (38,5–60,5)	53,0 (45,5–59,5)	0,59 ^{MW}
Женщины/мужчины, n (%)	14 (58,3)/10 (41,7)	8 (50,0)/8 (50,0)	0,87 ^{Chi}
Преморбидный статус			
MRS до поступления >0 баллов, n (%)	2 (8,3)	1 (6,3)	0,053^{Chi}
ИМТ, кг/м ²	26,5 (23,1–29,3)	24,5 (22,7–27,7)	0,36 ^{MW}
Курение, n (%)	3 (12,5)	5 (31,3)	0,14 ^{Chi}
ИБС, n (%)	1 (4,2)	1 (6,3)	0,76 ^{Chi}
ИМ в анамнезе, n (%)	0 (0)	1 (6,3)	0,21 ^{Chi}
Сахарный диабет, n (%)	1 (4,2)	2 (12,5)	0,33 ^{Chi}
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	4 (16,6)	5 (31,3)	0,054 ^{Chi}
Характеристика инсульта			
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (25,0)	5 (31,3)	0,46 ^{Chi}
NIHSS при поступлении, баллы	2 (0–6)	3 (1,5–6,5)	0,33 ^{MW}
САД при поступлении, мм рт. ст.	130,2 (120,4–145,2)	132,5 (130,5–140,1)	0,32 ^{MW}
Максимальный размер очага по данным МРТ, мм	38,6 (13,0–53,8)	15,4 (8,5–22,5)	0,07 ^{MW}
Число острых очагов, n	1,0 (0–1)	1,0 (0–1)	0,47 ^{MW}
Всего очагов, n	1,0 (0–3)	1,5 (1–4,5)	0,42 ^{MW}
Каротидный бассейн, n (%)	14 (58,3)	9 (56,3)	0,59 ^{Chi}
ВББ, n (%)	5 (20,8)	5 (31,3)	0,54 ^{Chi}
Поражение нескольких бассейнов, n (%)	8 (33,3)	4 (25,0)	0,44 ^{Chi}
Гиперинтенсивность белого вещества по Fazekas, баллы	0 (0–1)	0 (0–1)	0,30 ^{MW}
Эритроциты крови, ·10 ¹² г/л	4,7 (4,5–4,9)	4,5 (4,1–4,8)	0,031^{MW}
ИОЛП, мл/м ²	23,9 (22,2–27,4)	26,5 (25,4–29,6)	0,016^{MW}

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; St – критерий Стьюдента; Chi – χ^2 ; MW – критерий Манна–Уитни.

фицит. На основании проведенного анализа установлено, что пациенты с ПЛ-шунтом имели склонность к более редкому догоспитальному приему антиагрегантов, большие размеры очага инфаркта мозга. В то же время группа пациентов с ПЛ-шунтом отличалась статистически значимым более высоким содержанием эритроцитов в крови ($p=0,031$), меньшими параметрами ИОЛП по сравнению с пациентами без ПЛ-шунта ($p=0,016$; рис. 2).

Вероятностные карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов обеих групп представлены на рис. 3.

Визуальная оценка рис. 3 позволяет заключить, что для пациентов с ПЛ-шунтом характерна локализация очагов острого инфаркта в вертебробазиллярном бассейне, тогда как для пациентов без шунтов – частое вовлечение глубинных полушарных зон, хотя данные различия статистически незначимы.

Возраст 17 пациентов с ПЛ-шунтом на фоне ООО или дефекта межпредсердной перегородки (МПП) варьировал-

ся от 22 до 70 лет, преобладали женщины (10 из 17), у 12 (70,6%) пациентов наблюдался ИИ, у 5 (29,4%) – ТИА. У 6 (35,3%) пациентов неврологический дефицит составил >5 баллов по NIHSS. Наиболее частыми клиническими проявлениями ОНМК были атаксия (35,3%), афазия (29,4%), гемипарезы (23,5%) и нарушение чувствительности (23,5%). У 8 (47,1%) пациентов в анамнезе не идентифицировано триггеров ОНМК, у 7 (41,2%) симптоматика возникла при пробуждении. В очаг поражения наиболее часто вовлекались бассейн СМА (35,2%), а также мозжечок (23,5%) и область ЗМА (17,6%). У 5 пациентов визуализировано несколько очагов острого инфаркта (29,4%). Размеры очага варьировались от 5 до 68 мм. У 16 (94,1%) больных обнаружено ООО и у 1 (5,9%) – дефект МПП; сопутствующая аневризма МПП выявлена в 3 (17,6%) случаях. Размер ООО – от 1 до 5,5 мм. Наиболее часто наблюдалась 2-я и 3-я степени выраженности ПЛ-шунта (41,2 и 35,3% соответственно). Ре-

зультат шкалы риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxical Embolism Score, RoPE) >5 баллов отмечался у 10 (58,8%) пациентов, при этом в подгруппе лиц старше 60 лет он равнялся 4,3 балла. У 15 (88,2%) пациентов при выписке показатель mRS составлял от 0 до 2 баллов.

Наиболее наглядные примеры ПЛ-шунтов и ООО у наших пациентов приведены на рис. 4.

Обсуждение. В настоящей работе обследована выборка пациентов среднего возраста (51,5 года) с криптогенным ОНМК, большинство из которых не имели значимых сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний. Четверть больных перенесла ОНМК ранее, но без формирования стойких функциональных нарушений. У 4/5 пациентов после проведения нейровизуализации установлен КИ, который в большинстве случаев манифестировал малым неврологическим дефицитом, хотя более чем у трети больных имелся среднетяжелый инсульт. Примечательно, что у наших пациентов в равной степени были поражены каротидный и базилярный бассейны (по 27,5%), кроме того, у каждого 4-го больного визуализированы множественные инфаркты.

ПЛ-шунт обнаружен при ТКДГ-ПП у 24 пациентов, причем у 17 из них при ЧПЭхоКГ выявлено ООО. Пациенты с ПЛ-шунтом отличались от больных с отрицательной ПП более высоким содержанием эритроцитов крови, тенденцией к большему размеру инфаркта и статистически более низким ИОЛП.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляет последнее различие. Увеличение левого предсердия ассоциировано с ИИ и немными инфарктами головного мозга [23–25]. Определение ИОЛП, учитывающего не только объем левого предсердия, но и площадь поверхности тела, в настоящее время считается наилучшей метрикой для прогнозирования сердечно-сосудистого исхода [26–28]. ИОЛП отражает увеличение предсердной камеры, которое теоретически предрасполагает к стазу крови, повреждению эндотелия и тромбообразованию и рассматривается в качестве одного из биомаркеров предсердной кардиопатии [24]. Последняя, даже в отсутствие ФП, может служить причиной ЭКИ [29, 30].

Нами выявлено, что у пациентов с ПЛ-шунтом ИОЛП ниже, чем в группе пациентов, сопоставимых по возрасту, но без ПЛ-шунта. Ранее K. Jordan и соавт. [31] показали, что ИОЛП ассоциирован с кардиоэмболическим подтипом инсульта, а также с вероятностью выявления ФП при 30-дневном мониторинговании после ЭКИ. Прямое сравнение полученных нами значений ИОЛП с показателями K. Jordan и соавт. невозможно ввиду существенных возрастных различий исследованных групп (средний возраст 52,5 против 71,3 года). Тем не менее можно предположить, что при сопоставимых возрасте и бремени сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний пациенты с ЭКИ без ПЛ-шунта по сравнению с больными с ПЛ-шунтом имеют большую вероятность наличия предсердной кардиопатии, что свиде-

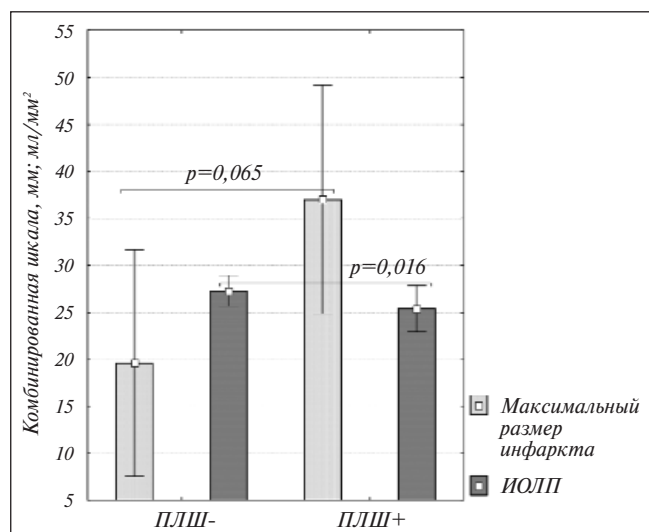


Рис. 2. Различия в размере очага инфаркта и ИОЛП между группами

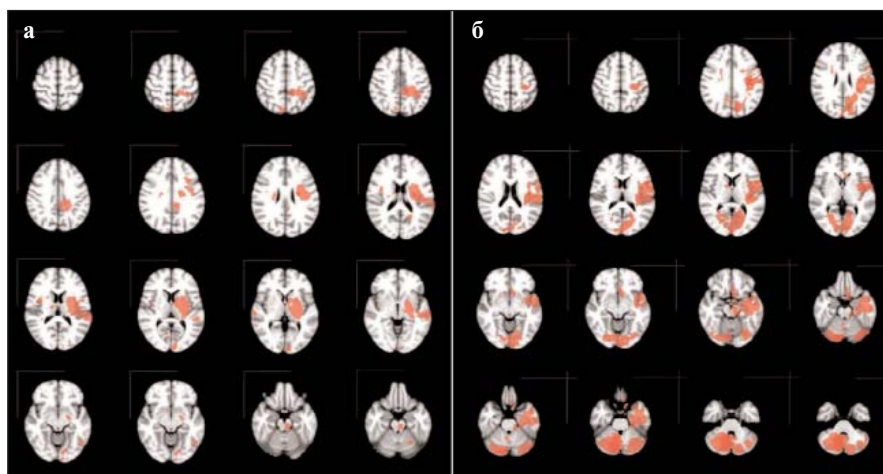


Рис. 3. Вероятностные карты локализации очагов острого инфаркта мозга у пациентов с отсутствием (а) и наличием (б) ПЛ-шунта

тельствует о целесообразности проведения продленного кардиомониторинга.

Примечательно, что предсердная кардиопатия и возможность ее регресса после эндоваскулярной окклюзии описаны и у пациентов с ООО. В исследовании, включавшем 719 пациентов с ООО, G. Rigatelli и соавт. [32] показали, что в группе хирургического лечения (эндоваскулярная окклюзия ООО, n=495) преоперационно отмечался больший диаметр левого предсердия по сравнению с таковым в группе консервативной терапии, а в течение года после окклюзии произошло его уменьшение. Увеличенный диаметр левого предсердия ассоциирован с перманентным ПЛ-шунтом, наличием феномена «занавеса», аневризмы МПП и множественными очагами поражения головного мозга. Диаметр левого предсердия ≥ 43 мм оказался предиктором высокого балла по шкале RoPE. В нашем исследовании связи между ИОЛП и параметрами ООО/шунта не зафиксировано, что, помимо небольшого размера выборки, может быть связано с меньшей долей пациентов с гемодинамически значимым ПЛ-шунтом. Так, в когорте, обследованной

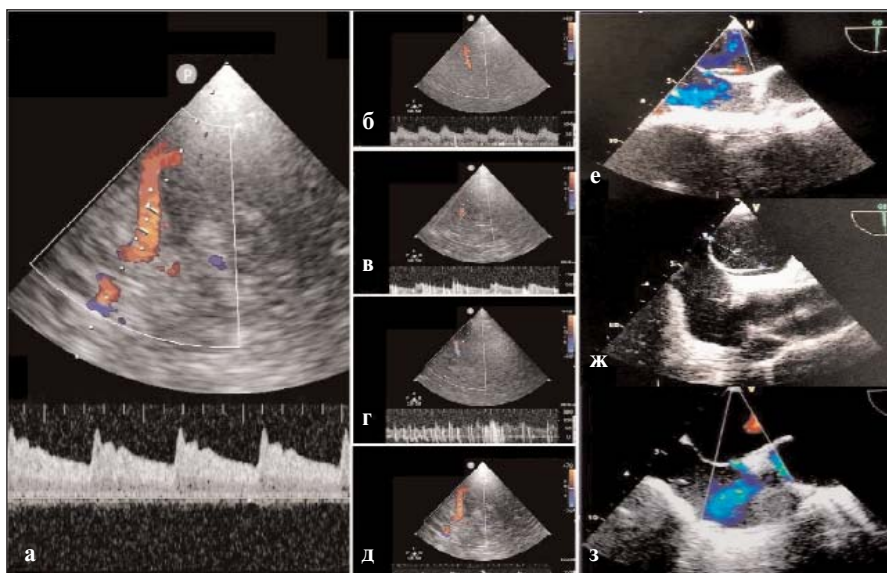


Рис. 4. Градация объема шунта по количеству HITs по данным ТКДГ-ПП (а–д): а – 0-я степень; б – 1-я степень; в – 2-я степень; г – 3-я степень; д – 4-я степень. Варианты анатомических изменений МПП у пациентов с ПЛ-шунтом по данным ЧПЭхоКГ (е–з): е – ООО с шунтированием крови слева направо; ж – ООО с аневризмой МПП; з – дефект МПП

G. Rigatelli и соавт., в 38,2% случаев наблюдался ПЛ-шунт без маневра Вальсальвы, в 63,6% – феномен «занавеса» и в 36,3% – феномен «душа». Также более чем у половины пациентов (63,6%) имелась аневризма МПП, что значительно ниже соответствующих показателей в настоящем исследовании. Таким образом, более низкий ИОЛП в группе ПЛ-шунта может дополнительно подтверждать причинную роль ООО в развитии инсульта, тогда как в подгруппе без ПЛ-шунта более высокое значение ИОЛП должно настаивать в отношении наличия предсердной кардиопатии и инициировать соответствующий диагностический поиск скрытой ФП.

При обсуждении пациентов с ООО и ПЛ-шунтом следует отметить, что возраст 4 больных превышал 60 лет, а решение вопроса об эндоваскулярной окклюзии ООО в данной подгруппе сопряжено с наибольшими трудностями. Согласно европейскому положению по ведению пациентов с ООО, в группе лиц старше 65 лет решение о проведении эндоваскулярного лечения принимается на индивидуальной основе [15]. Результат шкалы RoPE у пациентов старше 60 лет не достиг 6 баллов, что соответствует менее чем 50% вероятности наличия причинно-следственной связи между ООО и развитием ОНМК [33], поэтому этим пациентам эндоваскулярное лечение не рекомендовано. Обращает на себя внимание высокая встречаемость (35,3%) атаксии в дебюте ОНМК, сопряженной с вовлечением вертебробазиллярного бассейна, особенно мозжечка. Данная клиническая особенность, с учетом относительно молодого возраста пациентов и малой выраженности сосудистых факторов риска, повышает вероятность несвоевременного установления диагноза ОНМК. Проблема усугубляется тем, что иные симптомы, указывающие на очаговое поражение головного мозга, у пациентов отсутствовали, а у 2 больных очаг инфаркта по данным МРТ не сформировался. В 41,2% случаев симптоматика возникла при пробуждении, что подтвержда-

ет значение данной клинической подсказки для диагностики ООО-ассоциированного ИИ. В то же время нами не выявлено высокой частоты иммобилизации и маневра Вальсальвы – известных триггеров ООО-ассоциированного ОНМК [34]. В 29,4% случаев имелось несколько очагов (до 10), что соотносится с представлениями о многоочаговом характере поражения головного мозга у данной категории пациентов. Однако при наличии очага его размер у большинства пациентов превышал 20 мм, что не позволяет рассматривать такие очаги как «малые рассеянные» [35, 36]. В 64,7% случаев визуализировано большое ООО (≥ 2 мм) [37]. Меньший размер ООО, сочетающийся с меньшей выраженностью ПЛ-шунта, усложняет выбор тактики лечения [15]. У 6 больных выявлен эффект «душа» и у 1 – эффект «занавеса». При этом размер ПЛ-шунта, соответствующий ≥ 20 микропузырькам, является одним из факторов высокого риска ООО [37]. Аневризма МПП,

значительно повышающая этиологическое значение ООО, сопутствовала ООО/дефекту МПП у 3 из 17 пациентов.

Диагностическая ценность различных ультразвуковых модальностей особенно наглядно показана у 5 пациентов с положительными результатами ТКДГ-ПП, но без выявленного ООО. Полученный результат может свидетельствовать либо о наличии у пациентов пульмонального шунта, либо о ложноотрицательном результате ЧПЭхоКГ. В отношении первой версии будет справедливо отметить, что существенным недостатком ТКДГ-ПП является невозможность дифференциации морфологического субстрата шунта: ООО, дефект МПП или пульмональный шунт. Контрастная ЧПЭхоКГ считается «золотым стандартом» диагностики ПЛ-шунта, а в ряде случаев позволяет дифференцировать кардиальный и пульмональный шунт. Так, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества, наличие кардиального шунта можно предположить, если хотя бы один микропузырек контрастного вещества появился в левом предсердии после тугого наполнения правого предсердия в течение первых 3 кардиоциклов. Если это произошло после 5-го кардиоцикла, следует заподозрить наличие легочного шунта (легочные артериовенозные мальформации) [38, 39]. Однако использование в качестве критерия времени появления микропузырьков в левом предсердии является ненадежным ориентиром и не может однозначно трактоваться в пользу конкретной локализации шунта. У пациентов с низким давлением в правом предсердии, отсроченным маневром Вальсальвы может наблюдаться задержка появления микропузырьков в левой камере, тогда как у пациентов со значимыми легочными артериовенозными мальформациями иногда отмечается раннее появление контрастного вещества в левом предсердии. Необходимо указать, что достоверно дифференцировать кардиальный и пульмональный шунты позволяет только их прямая визуализация [40].

ЧПЭхоКГ хотя и является стандартом диагностики ООС и дефекта МПП, не всегда дает возможность исключить существование ПЛ-шунта. К ложноотрицательным результатам ПП может приводить, помимо выше описанного, наличие евстахиевого клапана, препятствующего поступлению микропузырьков из верхней полой вены к МПП [41–43]. О том, что ЧПЭхоКГ, будучи «золотым стандартом», также способна демонстрировать ложноотрицательный результат, свидетельствуют данные метаанализа М.К. Mojadidi и соавт. [44]. Авторы показали, что по сравнению с аутопсией, кардиохирургическими вмешательствами и катетериза-

цией сердца ЧПЭхоКГ обладает лишь 89% чувствительностью и 91% специфичностью. Таким образом, природа выявленного ПЛ-шунта у 5 пациентов остается неизвестной.

Заключение. В целом наше исследование подтвердило, что ООС служит значимой причиной ЭКИ. Отличительной чертой пациентов с наличием ПЛ-шунта по данным ТКДГ-ПП является меньший ИОЛП, кроме того, отмечена тенденция к большему размеру очагов инфаркта мозга с их преимущественной локализацией в вертебробазиллярном бассейне, на что указывают результаты вероятностного картирования данных МРТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
- Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2065–74. doi: 10.1056/NEJMcp1503946.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):14–21. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191–2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1906–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
- Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016 Jul 25;80(8):1665–73. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534. Epub 2016 Jun 22.
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2349–55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14.
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4–11. [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11
- Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 6;71(9):1035–1043. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.059.
- Пизова НВ. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2):62–9. [Pizova NV. Heart diseases and strokes in young people. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2):62–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2-62-69
- Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, et al. Identification and quantification of patent foramen ovale mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Oct;6(4):495–504. doi: 10.1016/j.iccl.2017.05.002. Epub 2017 Jun 27.
- Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):625–35. doi: 10.1002/ana.24609. Epub 2016 Mar 11.
- Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2211–6.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649.
- Суслина ЗА, Фоякин АВ, Четчектин АО и др. Парадоксальные эмболии у больных ишемическим инсультом. Клиническая медицина. 2008;(9):35–9. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Chechetkin AO, et al. Paradoxal embolisms in patients with ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2008;(9):35–9. (In Russ.)].
- Глебов МВ. Ишемический инсульт и парадоксальная церебральная эмболия. Дис... канд. мед. наук. Москва; 2009. [Glebov MV. Ischemic stroke and paradoxal cerebral embolism. Dis... cand. med. sci. Moscow; 2009.]
- Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Москва: ВИДАР; 2008. 512 с. [Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. *Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoi diagnostike. Ekhokardiografiya* [A practical guide to ultrasound diagnostics. Echocardiography]. Moscow: VIDAR; 2008. 512 p.]
- Del Sette M, Dini L, Rizzi D, et al. Diagnosis of Right-to-Left Shunt With Transcranial Doppler and Vertebrbasilar Recording. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2254–6. Epub 2007 Jun 28.
- Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: A case-control study. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1322–8.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1.
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999 Oct;30(10):2019–24.
- Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the northern manhattan stroke study. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1488–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008711. Epub 2015 Apr 23.
- Yaghi S, Bartz TM, Kronmal R, et al. Left atrial diameter and vascular brain injury on MRI: the cardiovascular health study Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1237–e1244. doi: 10.1212/WNL.00000000000006228. Epub 2018 Aug 29.
- Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, et al. Left atrial volume in the prediction of first

- ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004 Aug; 79(8):1008-14.
27. Russo C, Jin Z, Liu R, et al. LA volumes and reservoir function are associated with sub-clinical cerebrovascular disease: the CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Mar;6(3):313-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.019.
28. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7;47(5):1018-23. Epub 2006 Feb 9.
29. Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Aug; 15(8):591-599. doi: 10.1080/14779072.2017.1355238. Epub 2017 Jul 27.
30. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004. Epub 2016 Jan 19.
31. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2019 Aug;50(8):1997-2001. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025384. Epub 2019 Jun 13.
32. Rigatelli G, Zuin M, Adami A, et al. Left atrial enlargement as a marker of significant high-risk patent foramen ovale. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 Nov;35(11):2049-2056. doi: 10.1007/s10554-019-01666-x. Epub 2019 Jul 19.
33. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013 Aug 13;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59. Epub 2013 Jul 17.
34. Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):121-7. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.018. Epub 2008 Sep 26.
35. Huang YY, Shao B, Ni XD, Li JC. Differential lesion patterns on T2-weighted magnetic resonance imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Jul;23(6):1690-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.017. Epub 2014 Apr 13.
36. Nam KW, Guk HS, Kwon HM, Lee YS. Diffusion-Weighted Imaging Patterns According to the Right-to-Left Shunt Amount in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2019; 48(1-2):45-52. doi: 10.1159/000502882. Epub 2019 Sep 6.
37. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Jul;32(7):811-816. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021. Epub 2019 May 23.
38. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet.* 1988 Jul 2;2(8601):11-2.
39. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenberghe JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 1;71(7):596-8.
40. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Jan; 29(1):1-42. doi: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
41. Woods TD, Patel A. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Feb;19(2):215-22.
42. Johansson MC, Eriksson P, Guron CW, Dellborg M. Pitfalls in diagnosing PFO: characteristics of false-negative contrast injections during transesophageal echocardiography in patients with patent foramen ovales. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Nov;23(11):1136-42. doi: 10.1016/j.echo.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20.
43. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015.
44. Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2014 Jul;31(6):752-8. doi: 10.1111/echo.12462. Epub 2013 Dec 23.

Поступила 20.10.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.