

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА И НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е.Ф. Онищенко¹, В.Г. Помников², М.Я. Татарханова²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

THEORETICAL BASES IN AN ESTIMATION OF INTERRELATION OF PATENT FORAMEN OVALE AND CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISORDERS

E.F. Onischenko¹, V.G. Pomnikov², M.Ya. Tatarhanova²

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Institute of Postgraduate Studies of the Doctors-expert, Saint-Petersburg, Russia

© Е.Ф. Онищенко, 2012

Выполнен анализ данных литературы, касающихся взаимосвязи открытого овального окна (ООО) межпредсердной перегородки и нарушений мозгового кровообращения. Обсуждены причины противоречивости результатов исследований связи ООО и инсультов. Определены принципы оценки риска возникновения нарушений мозгового кровообращения у лиц с ООО. Сделан вывод, что для оценки риска возникновения нарушений мозгового кровообращения у лиц с ООО должна производиться диагностика готовности к парадоксальной эмболии.

Ключевые слова: открытое овальное окно, парадоксальная эмболия, нарушения мозгового кровообращения, инсульт, транзиторная ишемическая атака, анализ литературы.

On the basis of etiopathogenesis of paradoxical embolism the analysis of the given literature concerning interrelation of a patent foramen ovale (PFO) and disorders of cerebral blood circulation is executed. The principles of an estimation of risk of occurrence of disorders of cerebral blood circulation at the persons with PFO are determined. The conclusion is made that diagnostics of readiness to paradoxical embolism should be made for an estimation of risk of occurrence of disorders of cerebral blood circulation at the persons with PFO.

Key words: patent foramen ovale, paradoxical embolism, disorders of cerebral blood circulation, stroke, transitory ischemic attack, analysis of literature.

В настоящее время существует неопределённость в вопросе взаимосвязи открытого овального окна (ООО) межпредсердной перегородки и нарушений мозгового кровообращения, прежде всего, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Это, в частности, дало повод Н.Р. Adams (2004) опубликовать в американском рецензируемом журнале «Mayo Clinic Proceedings» редакционную статью под названием «Открытое овальное окно: парадоксальная эмболия и парадоксальные данные» [1].

Связь между ООО и ишемическим инсультом была продемонстрирована в отдельных клинических случаях и в исследованиях случай – контроль. Однако в двух проспективных популяционных исследованиях, изучающих проблему впервые возникшего инсульта у лиц с ООО, не удалось признать это окно независи-

мым фактором риска инсульта среди населения в целом [2–4].

Разработка и совершенствование методов малоинвазивного чрессосудистого закрытия ООО с помощью окклюдерных устройств создаёт предпосылки своевременной профилактики парадоксальноэмболических нарушений [5]. В то же время целесообразность закрытия ООО остаётся предметом дискуссий, так как имеется недостаток данных для аргументированного принятия клинических решений по поводу ООО [6]. Исследования в этом направлении активно продолжаются. По данным интернет-ресурса ClinicalTrialsFeeds.org, за июль 2012 г., в работе находилось 38 научных исследований, посвящённых различным аспектам диагностики и лечения ООО.

С одной стороны, метаанализ, выполненный в 2000 г. J.R. Overell и соавт., показал, что

вероятность обнаружения ООО, аневризмы межпредсердной перегородки или сочетание этих аномалий выше у пациентов с инсультом, чем у лиц без него [7]. В 2010 г. Н.Р. Mattle и соавторы представили обновлённый метаанализ данных, полученных в исследованиях случай – контроль [2]. Результаты подтверждают наличие связи между ООО и инсультом. С другой стороны, G.W. Petty и соавт. (2006) [8] считают связь ООО с инсультами сомнительной. Авторы приводят частоту обнаружения ООО у больных инсультами – 13%, тогда, как в других исследованиях эта частота достигает 32%. Важно понять причины несовпадения результатов различных исследований, касающихся данного вопроса, и сформулировать необходимую гипотезу, позволяющую получить однозначную оценку роли ООО в возникновении поражений головного мозга. Как отмечают Н.Р. Mattle и соавторы (2010), встаёт вопрос об адекватности методик обнаружения ООО у лиц с инсультом в исследованиях, не подтвердивших связь между межпредсердным сообщением и нарушениями мозгового кровообращения [2].

Исходя из анализа данных публикаций, посвящённых оценке связи ООО и инсультов, прежде всего, следует выделить ряд этиопатогенетических обстоятельств, способных существенно повлиять на результат оценки связи ООО с нарушениями мозгового кровообращения. Рассмотрим следующие обстоятельства.

Существенным представляется преобладающий в большинстве публикаций взгляд, рассматривающий вероятность возникновения инсультов в зависимости от наличия открытого овального окна как такового – как анатомической особенности строения межпредсердной перегородки [9–11]. При всей внешней простоте такого подхода к данному вопросу есть все основания полагать, что он не верен. Очевидно, что в прямой патогенетической связи с возможностью развития ишемического инсульта находится механизм парадоксальной эмболии (ПЭ), а ООО является всего лишь одной из его морфологических основ (правда – наиболее частой). В качестве такой основы могут быть прочие, помимо ООО, дефекты сердечных перегородок (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок) и внутрилёгочные венозно-артериальные шунты. Наличие ООО автоматически ещё не предопределяет возможность развития ПЭ. Это обусловлено особенностями его анатомического строения. В процессе эмбриогенеза ООО формируется обычно

в виде клапаносодержащего межпредсердного сообщения. Благодаря этому наличие коммуникации между полостями предсердий совсем не означает обязательное существование возможности свободного прохода крови из одного предсердия в другое. Замыкательная функция клапана способна предотвращать межпредсердные потоки. Такая функция, главным образом, касается не только левоправого, но и праволевого шунта, ответственного за возникновение ПЭ. Иначе говоря, констатация наличия ООО отнюдь не идентична признанию возможности возникновения эмболического праволевого межпредсердного шунта, т.е. готовности к парадоксальной эмболии (ППЭ). Н.Р. Mattle и соавт. (2010) [2] призывают дать ответ на вопрос: «Какие открытые овальные окна являются достаточно опасными для того, чтобы требовались меры первичной профилактики инсульта?»

В связи с этим поиск прямой связи между наличием ООО и возникновением парадоксальноэмболических нарушений мозгового кровообращения изначально некорректен, ибо ООО может существовать в физиологической и патологической формах. При наличии физиологической формы ООО благодаря достаточности клапанного механизма праволевый межпредсердный шунт и ППЭ отсутствуют, не оказывая никакого влияния на возможность возникновения инсультов. Такая возможность появляется лишь в условиях клапанной несостоятельности, присущей патологической форме ООО. Отсюда вытекает необходимость выделения не просто какого-либо ООО, а именно патологического ООО с ППЭ как состояния, подразумевающего возможность развития нарушений мозгового кровообращения и требующего доказательного обоснования связи с инсультами.

Одним из примеров некорректной методики диагностики патологической формы ООО может являться одно из наиболее многочисленных по числу наблюдаемых лиц (1100 человек без инсульта) исследование – NOMAS (Northern Manhattan study – Северо-Манхэттенское исследование), в котором не обнаружено статистически значимой связи между ООО и впервые возникшим инсультом [4]. Данное исследование основывалось на данных трансторакальной эхокардиографии, обладающей заведомо недостаточной информативностью в диагностике ООО у взрослых лиц и, соответственно, не пригодной для оценки риска ПЭ.

Следующим принципиальным элементом прогнозирования парадоксальноэмболических

расстройств кровообращения рассматривают объём межпредсердного шунта. Последний, как правило, оценивают при эхокардиографии либо косвенным образом – посредством измерения диаметра овального окна, либо напрямую – путём доплерографической регистрации (обычно – в режиме цветного кодирования) левоправого межпредсердного шунтирующего потока, либо измерением количества сброшенных из правого предсердия в левое эхоконтрастных микропузырьков, дающих представление об интенсивности правого межпредсердного сброса крови [12–14].

Между тем, каждый из отмеченных подходов к оценке риска ПЭ эмболии содержит вероятность ошибочной трактовки. Размер межпредсердного шунта может не всегда находиться в прямой зависимости от размеров отверстия в межпредсердной перегородке. Наши наблюдения за больными дефектами межпредсердной перегородки показывают, что даже при больших диаметрах подобных дефектов поток межпредсердного сброса (как левоправый, так и праволевый) может быть минимальным, а порой – отсутствовать. Подобная ситуация закономерно возникает в тех случаях, когда формируется повышение давления в правом предсердии и градиент давления между предсердиями, определяющий шунтирующий поток, вследствие выравнивания давления в обоих предсердиях минимизируется или исчезает на какое-то время. Иначе говоря, риск праволевого сброса крови между предсердиями зависит не столько от диаметра сообщения, сколько от выраженности градиента давления между ними. Последний имеет, как правило, две составляющие – левоправую и праволевую. Левоправый градиент определяет соответствующее направление шунта. В традиционном представлении он является доминирующим и наиболее устойчивым в силу известного преобладания давления в левом предсердии над давлением в правом предсердии. В то же время его наличие несущественно с точки зрения возникновения ПЭ. Более того, возможность ПЭ и интенсивность левоправого шунта находятся в обратной зависимости, так как сильный левоправый поток подразумевает заметное преобладание давления в левом предсердии над правопредсердным давлением и, следовательно, малую вероятность движения крови в праволевом направлении. Относительная стабильность левоправого потока делает его наиболее удобным для регистрации обычными доплеровскими режимами (особенно цвет-

доплерографией) при штатных эхокардиографических исследованиях, которые, однако, в силу вышеотмеченного практически бесполезны для оценки возможности ПЭ.

Так как нормальное давление в левом предсердии (в диастолу предсердий – 4 мм рт. ст.; в систолу предсердий – 10–12 мм рт. ст.) превышает давление в правом предсердии (в диастолу предсердий – 0–2 мм рт. ст.; в систолу предсердий – 5–7 мм рт. ст.), праволевый межпредсердный шунт на первый взгляд кажется невозможным. Однако реверсия (смена направления на праволевое) шунта может возникать на короткий промежуток времени в начале систолы желудочков, реже – в начале их диастолы. Развороты направления движения крови связаны с систематически формирующимся праволевым положительным градиентом давления между предсердиями, обусловленным прежде всего респираторными барометрическими перепадами в большом и малом кругах кровообращения [15]. При повышении внутригрудного давления градиент давления между предсердиями увеличивается, а при его снижении – уменьшается [16]. Именно этот фактор предопределяет реальный риск ПЭ. Кратковременность праволевого реверсивного потока делает крайне затруднительным его фиксацию доплер-эхокардиографическими методиками. Более того, повышение пневматизации лёгочной ткани при дыхательных эксцессах, обеспечивающих провокацию праволевого шунта, существенно затрудняет эхокардиографическую визуализацию сердца в целом. Всё это сводит на «нет» попытки использовать штатные эхокардиографические режимы для надёжного прогнозирования возможности ПЭ. Наибольшую результативность для регистрации момента праволевого сброса крови малоинвазивным способом продемонстрировала контрастная эхокардиография (К-ЭхоКГ).

Существуют различные специально производимые фармакологическими фирмами эхоконтрасты. В настоящее время К-ЭхоКГ осуществляется практически только с помощью жидких инфузионных сред, содержащих газы микропузырьки, обладающие хорошей визуализацией при ультразвуковых исследованиях. Для целей диагностики ООО в США и России большое распространение нашёл обычный стерильный физиологический раствор (0,9% раствор хлористого натрия) «активизированный» посредством взбалтывания с порцией воздуха или серией перекачиваний из шприца в шприц. Такой способ, в частности, традиционно применяется

в клинике Майо (США) и использован в известном проспективном популяционном исследовании, посвящённом ООС, – SPARC [3]. Использование данного способа одобрено Европейской согласительной комиссией [17]. При его применении отпадает необходимость доказывать безопасность вводимого в кровь средства, так как оно представляет собой всего лишь взболтанный стерильный раствор хлористого натрия, изначально лишённый фармакологической активности. К тому же очевидна минимальная стоимость физраствора. Подобный подход в практическом смысле выглядит подкупающе выгодным.

С позиций диагностики правого межпредсердного шунта вследствие ООС важно отметить определённую специфику выбора эхоконтрастного средства. Для обеспечения имитационного моделирования парадоксально-эмболической ситуации эхоконтрастные микропузырьки должны иметь размеры, соответствующие эмболической частице, способной вызвать закупорку сосуда. Кроме того, отмеченные размеры выступают условием, предотвращающим проникновение контраста через лёгочные капилляры в большой круг кровообращения и связанную с этим ложноположительную картину наличия внутрисердечного шунта. Данное обстоятельство определяет необходимость крупнодисперсного эхоконтраста, имеющего газовые микропузырьки с диаметром, превышающим просвет лёгочных капилляров. Так как просвет капилляров в среднем составляет 8–10 мкм, – эхоконтрастные средства, содержащие частички (пузырьки) меньших размеров, относятся к мелкодисперсным, транзитом проходящим через капиллярный фильтр малого круга кровообращения. Это удобно для акустического контрастирования органов большого круга кровообращения, но неприемлемо для диагностики правых внутрисердечных шунтов. Практически все производимые промышленным образом весьма дорогостоящие эхоконтрасты являются мелкодисперсными, так как предназначены для обеспечения контрастного усиления визуализации органов большого круга кровообращения, и не пригодными для выявления ГПЭ вследствие ООС.

Приём взбалтывания физраствора, вводимого внутривенно с целью эхоконтрастирования правых камер сердца, таит в себе реальную опасность ложноположительной диагностики ООС. Считается, что регистрация проникновения газовых микропузырьков в левые камеры сердца

(при эхокардиографии) или сосуды головного мозга (при транскраниальной доплерографии) во время внутривенного введения подобного раствора убедительно свидетельствует о наличии ООС. Между тем, в «активированном» путём взбалтывания растворе микропузырьки обладают значительной неоднородностью размеров, и определённая их часть имеет диаметр меньше просвета лёгочных капилляров. Такие микропузырьки проходят через сосудистую сеть лёгких в левые камеры сердца, давая в них позитивное эхоконтрастирование и ложноположительную картину наличия внутрисердечного правого шунта вследствие ООС.

В настоящее время для клинической практики не предложены стандартизированные крупнодисперсные эхоконтрасты, производимые фабрично и гарантированным образом лишённые мелкодисперсных частиц, способных дать ложноположительный результат диагностики ООС вследствие своего транспульмонального проникновения в левые камеры сердца. Отмеченное обстоятельство может дать существенное преимущество в диагностике ГПЭ использованию К-ЭхоКГ с раствором перекиси водорода. Последняя используется в качестве эхоконтраста давно [18–20] благодаря реакции каталитического разложения на молекулярный кислород и воду под воздействием ферментов (каталаз) клеток крови, в первую очередь – лейкоцитов. В результате, при внутривенном введении слабого раствора перекиси водорода образуется достаточное для ультразвуковой локализации количество микропузырьков кислорода. Изложенный механизм образования эхоконтраста определяет преимущества в диагностике ООС. Таковым является возможность относительно длительного внутривенного введения раствора перекиси водорода и, соответственно, получения длительного эффекта эхоконтрастирования правых полостей сердца. В свою очередь, подобное длительное эхоконтрастирование позволяет одновременно выполнить комплекс дополнительных диагностических приёмов, необходимых для провокации правого межпредсердного шунта через ООС, что необходимо для подтверждения ГПЭ. Кроме того, процесс образования пузырьков кислорода из разлагающейся перекиси водорода протекает на клетках крови как на своеобразном «ядре», задающем минимальный размер пузырька. Происходит некая самокалибровка размеров эхоконтрастирующих пузырьков на основе размеров клеток крови.

В таких условиях величина пузырьков имеет незначительную вероятность быть меньше размера лейкоцитов или эритроцитов крови, величина которых фактически соответствует диаметру капилляров лёгких. Это значит, что шанс прохождения отмеченных пузырьков через такие капилляры минимален, как минимально позитивное контрастирование левых камер сердца, дающее ложноположительный результат диагностики ООС.

Важное прогностическое значение в возникновении ПЭ играет представление о приоритетном значении числа эпизодов правого межпредсердного шунта по отношению к величине потока такого шунта. Данный подход отражает ответ на вопрос: «Что опаснее для возникновения ПЭ – одиночный эпизод очень интенсивного правого межпредсердного потока или множество менее интенсивных эпизодов такого потока?». Так как эмболы присутствуют в правом предсердии эпизодически, то для их пассажа справа налево необходимо совпадение моментов их появления вблизи ООС и моментов правого потока крови. Чем больше моментов такого потока, тем выше вероятность присутствия в одном из них эмбола. Отсюда вполне логичным кажется приоритет факторов, провоцирующих правый межпредсердный шунт, в возникновении ПЭ, по сравнению с массивностью правого потока. Между тем, сегодня в диагностической практике преобладает точка зрения, согласно которой степень риска ПЭ пытаются оценивать посредством измерения объема правого межпредсердного шунта [21].

Наиболее распространённым способом для оценки этого шунта является подсчёт количества эхоконтрастных микропузырьков, попадающих из правого предсердия в левое через межпредсердное отверстие, как правило, во время провокационной пробы [17, 22, 23]. Обычно такой пробой является кашель или приём Вальсальвы. По числу отмеченных микропузырьков определяется выраженность правого сброса. Однако возникающее на его основе утверждение о прямо пропорциональной опасности ПЭ представляется нам весьма спорным, т.к. каким бы массивным ни был рассматриваемый шунт, если момент его появления не совпадает с моментом поступления в правое предсердие эмбола, ПЭ не возникает (рис. 1).

Следовательно, мнение о наличии прямой зависимости между объёмом правого межпредсердного шунта и вероятностью возникно-

вения ПЭ неправомерно и оценивать таким образом риск ПЭ проблематично.

В связи с неоднозначностью связи объёма правого межпредсердного шунта с возможностью проникновения эмбола в левые камеры сердца для оценки потенциального риска ПЭ наиболее обосновано выявление частоты эпизодов подобного рода шунта. Увеличение числа таких эпизодов прямым образом повышает возможность совпадения моментов присутствия эмболического материала справа от перегородки и потока, выносящего его в левом направлении. Отсюда вытекает необходимость тестирования пациента на лёгкость возникновения правого межпредсердного шунта в обычной жизни. Чем легче провоцируется реверсия межпредсердного потока с постоянного, обусловленного устойчивым градиентом давления левоправого направления на транзитный и эмболоопасный правый шунт, тем риск ПЭ выше.

Респираторные перепады давления закономерно возникают в жизни человека. В современной практике для диагностики ООС при К-ЭхоКГ наиболее часто используются приём Вальсальвы и кашлевой тест. В качестве ещё одной обязательной пробы нами был предложен инспираторный приём (вдох из замкнутого пространства – проба Мюллера) как одно из возможных обстоятельств, вызывающий возникновение правого межпредсердного потока [20].

Следовательно, для оценки возможности возникновения ПЭ у лиц с ООС в процессе выполнения К-ЭхоКГ рационально учитывать возникновение позитивного контрастирования в левых камерах сердца, свидетельствующее о правом сбросе, при четырёх тестах: приёме Вальсальвы, кашлевой пробе, инспираторной пробе и в покое (при спокойном дыхании). Наши исследования показали [20], что о наиболее часто возникающем шунте – о наибольшей степени ПЭ свидетельствует появление эхоконтраста в левом предсердии при спокойном дыхании. ПЭ меньшей степени контрастируется при наличии подобного появления при кашле. Приём Вальсальвы в рассматриваемом контексте стоит на третьем месте, инспираторная проба – на четвёртом. Оптимальным является последовательное использование всех отмеченных диагностических приёмов в течение одного исследования. Такая возможность, в частности, имеется при применении пролонгированного эхоконтрастирования.

Факторы и признаки патогенеза парадоксальной эмболии

Случай парадоксальноэмболического поражения головного мозга

Симптомы церебральной патологии

Поражение головного мозга

Эмбологенный праволевый межпредсердный шунт

Функция открытого овального окна

Наличие эмбола в венозной крови

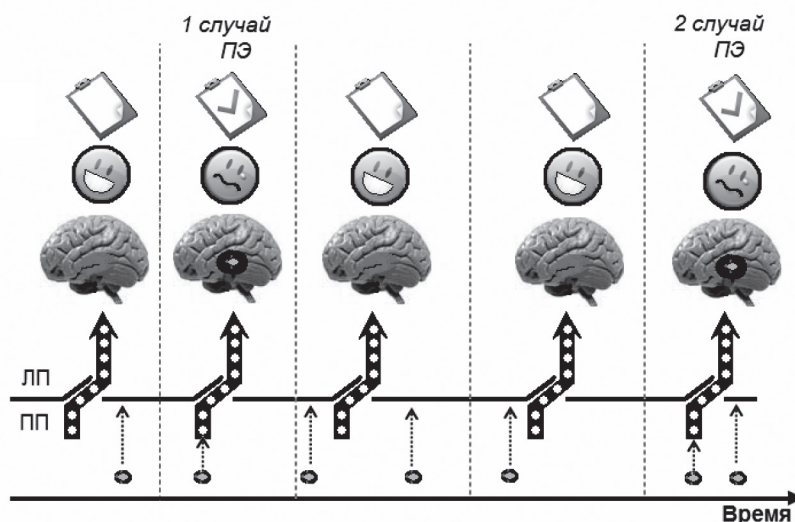


Рис. 1. Многофакторные взаимодействия в патогенезе парадоксальноэмболического поражения головного мозга. Вариант частого праволевого межпредсердного шунта небольшого объёма, дающего на протяжении определённого времени 2 случая парадоксальной эмболии.

Условные обозначения:

- – эмбол в венозной крови правого предсердия (ПП); функция открытого овального окна: — окно закрыто, / — окно незначительно открыто в сторону левого предсердия (ЛП); ↗ — небольшой (8 микропузырьков при эхоконтрастировании) межпредсердный праволевый шунт; эмболическое поражение головного мозга: 🧠 — отсутствует, 🧠 — имеется; симптомы церебральной патологии: 😊 — отсутствуют, 😞 — имеются; наличие случая парадоксальноэмболического поражения головного мозга: 📄 — отсутствует, 📄 — имеется

Факторы и признаки патогенеза парадоксальной эмболии

Случай парадоксальноэмболического поражения головного мозга

Симптомы церебральной патологии

Поражение головного мозга

Эмбологенный праволевый межпредсердный шунт

Функция открытого овального окна

Наличие эмбола в венозной крови

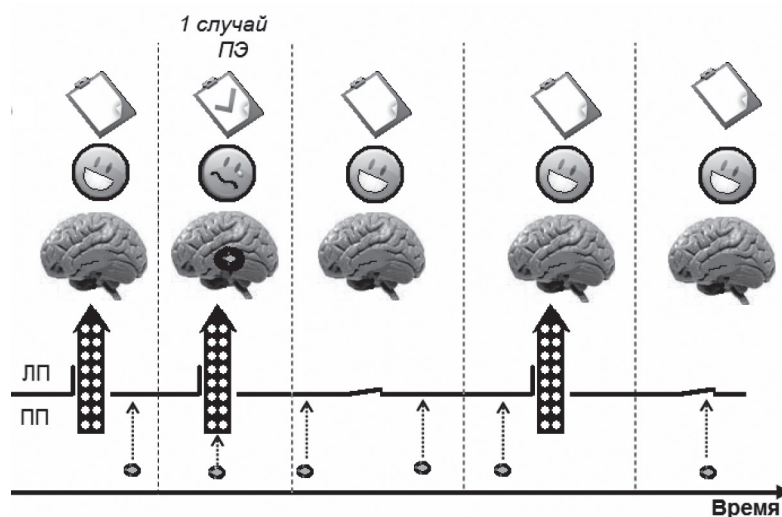


Рис. 2 Многофакторные взаимодействия парадоксальноэмболического поражения головного мозга. Вариант редкого праволевого межпредсердного шунта большого объёма:

- ↗ — большой (16 микропузырьков при эхоконтрастировании) межпредсердный праволевый шунт, — широкое открытие овального окна. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. В данном случае вследствие меньшего количества эпизодов открытия овального окна несмотря на больший объем шунта (большее количество микропузырьков, проникающих при эхоконтрастировании в ЛП), по сравнению с вариантом рис. 1, вероятность парадоксальной эмболии меньше

В ряде исследований было обнаружено повышение частоты протромботического генотипа у пациентов с риском ПЭ [24, 25]. В других работах не выявлено различий по этому признаку между пациентами с ООО и контрольными лицами [26, 27]. Такое противоречие данных может быть обусловлено тем, что на прогнозирование неблагоприятного церебрального события вследствие ПЭ способна оказать нелинейная зависимость риска ПЭ от тромбофилического потенциала крови. На первый взгляд кажется, что возможность парадоксальноэмболического эпизода возрастает при усилении склонности к тромбообразованию в сосудистом руле. Однако в условиях формирования тромба в открытом овальном окне возможность ПЭ должна уменьшаться вследствие закрытия просвета окна тромботическими массами. При изучении ПЭ у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения (ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками) нами обнаружена чёткая закономерность, проявляющаяся уменьшением ГПЭ в раннем периоде после церебрального расстройства [20].

Иначе говоря, увеличение тромбофилического потенциала крови неоднозначно отражается на вероятности ПЭ. С одной стороны, это увеличивает риск образования тромбоэмболов, участвующих в ПЭ, с другой, – возникает возможность формирования тромботической блокировки межпредсердного сообщения с ликвидацией возможности ПЭ. Вследствие этого

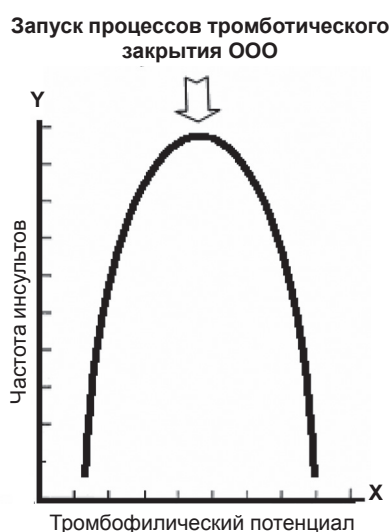


Рис. 3. График вероятной зависимости частоты парадоксальноэмболических инсультов от степени выраженности тромбообразования (тромбофилического потенциала) в крови

взаимосвязь между вероятностью ПЭ и степенью тромбообразования в сосудистом руле становится нелинейной, а параболической (рис. 3).

На начальном этапе зависимости – по мере роста тромбофилического потенциала – частота ПЭ возрастает в результате увеличения числа образующихся в сосудистом руле тромбов. При дальнейшем нарастании степени тромбообразования вероятность ПЭ будет уменьшаться вследствие усиления тенденции к тромботической закупорке ООО и ликвидации возможности пассажа через него эмболов. Следовательно, высокий тромбофилический потенциал, приводя к закрытию ООО, способен не увеличивать риск ПЭ, а уменьшать его. При этом частота тромбоэмболических повреждений головного мозга может возрастать, но уже не в результате ПЭ, а вследствие кардиоартериального или артерио-артериального пути распространения тромбов. В этом случае нисходящий (конечный) участок параболического графика риска ПЭ может деформироваться восходящим характером кривой риска эмболических поражений головного мозга, обусловленных формированием тромбов непосредственно в левых полостях сердца или в самом артериальном руле. Подобная деформация может иметь неопределённый характер.

Риск эпизода ПЭ пролонгирован в течение всей жизни и имеет закономерность усугубления с возрастом в соответствии с возрастными ухудшениями коагулореологических показателей крови лиц старших возрастных групп. Отсюда вытекает необходимость относительно длительного времени наблюдений, полностью включающего в себя хотя бы всю продолжительность возрастных периодов существующего условного деления жизни человека – детский, подростковый, зрелый, пожилой и старческий.

Таким образом, при оценке, организации исследований, метаанализе публикаций, посвящённых взаимосвязи открытого овального окна и нарушений мозгового кровообращения, важно учитывать ряд принципиальных обстоятельств:

1) констатация реальности угрозы ПЭ только на основании обнаружения ООО неправомерна даже теоретически, а исследования, ориентированные на сопоставление прямой связи ООО и нарушений мозгового кровообращения, изначально спорны;

2) для определения вероятности ПЭ необходимо наблюдения за лицами, имеющими не просто ООО, а его патологический вариант,

сопровождаящийся ключевым патогенетическим механизмом – ГПЭ;

3) ГПЭ оптимально доказывается моделированием парадоксальноэмболической ситуации с помощью эхоконтраста, содержащего имитирующие микроэмболы газовые микропузырьки и обязательно вводимого на фоне тестов, провоцирующих праволевый межпредсердный шунт;

4) при диагностике ГПЭ с помощью эхоконтрастирования необходимо использовать крупнодисперсное эхоконтрастное средство, содержащее микропузырьки строго большего диаметра, чем максимальный просвет лёгочных капилляров, что гарантированно исключает ложноположительную диагностику ГПЭ в виде появления контраста в левых камерах сердца;

5) риск ПЭ может зависеть не столько от размеров межпредсердного отверстия и объёма праволевого межпредсердного шунта, сколько от частоты эпизодов такого шунта, обусловленных провоцирующими их факторами;

6) возрастание потенциала тромбообразования венозной крови нелинейно влияет на риск ПЭ вследствие возможности тромботической блокировки ООС с редукцией праволевого межпредсердного шунта.

Следовательно, возникновение парадоксальной эмболии является исходом полифакторного взаимодействия, подчиняющегося основным закономерностям теории рисков и многофакторного анализа. Реальный эпизод ПЭ возникает при одномоментном совпадении всех условий (факторов), необходимых для проникновения эмбола из правого предсердия в левое.

Литература

1. *Adams, H.P.* Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data / H.P. Adams // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79. – № 1. – P. 15–20.

2. *Mattle, H.P.* Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale / H.P. Mattle, B. Meier, K. Nedeltchev // International Journal of Stroke. – 2010. – Vol. 5, Issue 2. – P. 92–102.

3. *Meissner, I.* Patent foramen ovale innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study / I. Meissner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P.440–445.

4. *Di Tullio, M.R.* Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population / M.R. Di Tullio [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 797–802.

5. *Onorato, E.* Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients / E. Onorato [et al.] // J. Interv. Cardiol. – 2003. – Vol. 16. – P. 43–50.

6. *O’Gara, P.T.* Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention / P.T. O’Gara [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 2014–2018.

7. *Overell, J.R.* Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies / J.R. Overell [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1172–1179.

8. *Petty, G.W.* Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events / G.W. Petty [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81. – P. 602–608.

9. *Homma, S.* Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study / S. Homma [et al.] // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 582–586.

10. *Lewis, R.R.* Patent foramen ovale in elderly stroke patients / R.R. Lewis [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – Vol. 55. – P. 596–598.

11. *Lamy, C.* Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study / C. Lamy [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 706–711.

12. *Schuchlenz, H.W.* The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events / H.W. Schuchlenz [et al.] // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 456–462.

13. *Schuchlenz, H.W.* Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events / H.W. Schuchlenz [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 293–296.

14. *Fox, E.R.* Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning / E.R. Fox [et al.] // Am. Heart. J. – 2003. – Vol. 145. – P. 730–736.

15. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, второе издание. М.: Практика, 2005. – 344 с.

16. Карлсон, Б.М. Основы эмбриологии по Пэттену / Б.М. Карлсон. – М.: Мир, 1983. – 357 с.

17. *Jauss, M.* Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography / M. Jauss, E. Zanette //

Cerebrovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 490–496.

18. *Несветов, В.Н.* Контрастная эхокардиография с перекисью водорода / В.Н. Несветов [и др.] // Кардиология. – 1986. – № 10. – С. 69–71.

19. *Онищенко, Е.Ф.* Пролонгированная инфузионная контрастная эхокардиография с перекисью водорода / Е.Ф. Онищенко, А.С. Ильин // Тер. архив. – 1995. – № 9. – С. 78–81.

20. *Онищенко, Е.Ф.* Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике / Е.Ф. Онищенко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. – 192 с.

21. *Глебов, М.В.* Ишемический инсульт и парадоксальная церебральная эмболия : автореф. дисс. ... к.м.н. / М.В. Глебов. – М., 2009. – 29 с.

22. *Чечеткин, А.О.* Методические аспекты диагностики открытого овального окна с помощью контрастной транскраниальной доплерографии / А.О. Чечеткин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 102–118.

23. *Spencer, M.P.* Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure / M.P. Spencer [et al.] // J. Neuroimaging. – 2004. – Vol. 14, № 4. – P. 342–349.

24. *Pezzini, A.* Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale / A. Pezzini [et al.] // Stroke – 2003. – Vol. 34: – P. 28–33.

25. *Botto, N.* Prothrombotic mutation as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale / N. Botto [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 2070–2073.

26. *Florez, J.C.* Patent foramen ovale and hypercoagulability as combined risk factors for stroke / J.C. Florez [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2003. – Vol. 12. – P. 114–118.

27. *Belvis, R.* Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients / R. Belvis [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2007. – Vol. 18. – P. 537–542.

Е.Ф. Онищенко

e-mail: onischenko2002@mail.ru