

Д.А. НАПАЛКОВ, д.м.н., профессор, А.А. СОКОЛОВА, Е.А. СОН, к.м.н., С.Р. БЕЛОУСОВ, к.м.н., В.А. ОСАДЧАЯ, А.И. ЛАВРОВА, А.Ю. ЛЕНКОВСКАЯ, А.С. ШОЙХЕТ, И.Л. ЦАРЕВ

Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

КРИПТОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ

В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье приводится клиническое наблюдение молодой пациентки (37 лет), перенесшей ишемический инсульт неясной этиологии. Обследование в неврологическом стационаре и поиск сердечно-сосудистых факторов риска не выявили потенциальной причины инсульта. Генетическое обследование на мутации, сопровождающиеся риском повышенного тромбообразования, выявило несколько генетических дефектов, обусловивших развитие инсульта на фоне имеющейся сосудистой аномалии – дисплазии одной из мозговых артерий. Авторы предлагают алгоритм обследования молодых пациентов (моложе 50 лет) при неизвестной природе инсульта.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, этиология, клинический случай, тромбофилия.

D.A. NAPALKOV, MD, Prof., A.A. SOKOLOVA, E.A. Son, PhD in Medicine, S.R. BELOUSOV, PhD in Medicine, V.A. OSADCHAYA, A.I. LAVROVA, A.Y. LENKOVSKAYA, A.S. SHOIKHET, I.L. TSAREV

First Moscow State University named after I.M. Sechenov, MoH RF
CRYPTOGENIC STROKE IN GENERAL PRACTICE

This article is a clinical case description of a young female (37 yrs) with ischemic stroke of unknown origin. Neurologic and cardiovascular investigations failed to find out any potential reason for stroke in this case. Genetic test on prothrombotic mutations helped to identify several genetic abnormalities associated with high thrombotic risk that could lead this patient to ischemic event on the background of dysplasia of one of the brain arteries. The authours suggest an algorithmic approach to diagnose young patients (< 50 yrs) with stroke of unknown origin.

Keywords: cryptogenic stroke, etiology, clinical case, thrombophilia.

Криптогенным инсультом в настоящее время принято называть инфаркт мозга, причина которого остается неясной после проведения тщательного обследования пациента. По данным ряда авторов, на долю криптогенных инсультов приходится около 30–40% всех ишемических инсультов [1–2]. Было также показано, что большинство из этих событий не связаны с тромбозом крупной мозговой артерии [3]. Латентно протекающая фибрилляция предсердий (ФП) в 2,5 раза повышает риск ишемического инсульта или системной эмболии, и считается, что именно данный вид аритмии ответственен за подавляющее число случаев развития так называемого «криптогенного» инсульта [4].

В то же время ФП становится маловероятной причиной криптогенного инсульта у молодых пациентов как в силу своей редкой встречаемости данного вида аритмии у лиц в возрасте менее 45 лет, так и вследствие более сбалансированного коагуляционного каскада из-за меньшего числа сопутствующих заболеваний. Другими словами, ФП у молодого здорового человека крайне редко может привести к эмболическому инульту.

Примечателен полученными данными Афинский регистр инсультов (Athens Stroke Registry) за 1992–2011 гг., в который было включено почти 3 000 пациентов [5]. Из этого числа у 273 пациентов был диагностирован криптогенный инсульт, т.е. инсульт без стенозирующего процесса более чем на 50% в экстра- и интракраниальных артериях мозга при отсутствии потенциальных причин эмболии и других специфических причин инсульта. 64% пациентов с криптогенным инсультом оказались мужчинами. Наиболее часто встречающимися ассоциированными факторами

риска была артериальная гипертензия (64,7%) и дислипидемия (50,9%). Наиболее частой причиной криптогенного инсульта оказалась ранее не выявленная ФП (в 43,2% случаев); намного реже в качестве источника эмболий можно было назвать проблемы с левым желудочком (локальная или глобальная дисфункция левого желудочка, некомпактный миокард, эндомиокардиальный фиброз) – 20,2% случаев, а также бляшки в коронарных и церебральных артериях – 13,9%, другие наджелудочковые аритмии – 5,9%, стеноз и кальцинирование аортального клапана – 5,5%, парадоксальные эмболии (открытое овальное окно и дефект межпредсердной перегородки) – 5,1%, патология митрального клапана (миксоматозная вальвулопатия с пролапсом и кальцинирование клапана) – 4,7%.

Однако существуют и иные причины криптогенного инсульта, для чего мы и приводим данное клиническое наблюдение.

Пациентка К., 37 лет, находилась на стационарном лечении в клинике нервных болезней, а затем – в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. За 2 недели до госпитализации внезапно почувствовала интенсивную головную боль и боль в области шеи, преимущественно справа, тошноту, после чего впервые в жизни был зафиксирован эпизод потери сознания с последующим коротким периодом судорожной активности (со слов окружающих). Этому эпизоду предшествовало курение марихуаны и употребление алкоголя, возможно, каких-то психостимуляторов (однако пациентка отказалась обсуждать данный вопрос подробнее). Находилась без сознания до приезда бригады Скорой медицинской помощи. Придя в себя, от

госпитализации отказалась. В течение последующих 2 дней состояние пациентки оставалось удовлетворительным, не требовало изменения привычного ритма жизни, неврологической симптоматики не отмечалось, за исключением сохранения общей слабости и чувства тревоги. В связи с сохранением симптомов родственники настояли на плановом обращении к терапевту в поликлинику по месту жительства, при этом сопровождающие засвидетельствовали, что пациентка была заторможена, раздражительна, путалась в квартире, долго не могла выйти из лифта, при этом сама пациентка не замечала никаких изменений в своем поведении. Время, проведенное в поликлинике, помнит только небольшими отрывками. Через 1 день после этого у пациентки возникли слуховые галлюцинации, которые сохранялись еще 2 суток. Тогда же пациентку беспокоили необычные для нее сенсорные ощущения в левой половине лица. Критика к своему состоянию сохранялась. За все это время температура тела колебалась от 36,6 до 37,4 °С. Еще через 5 дней пациентка обратилась к неврологу, было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и электроэнцефалографии (ЭЭГ). На ЭЭГ на фоне диффузных изменений выявлялся грубый очаг патологической активности в правом полушарии с признаками повышенной возбудимости нейронов при гипервентиляции, при этом эпилептиформной активности не выявлено. На МРТ мозга справа в теменно-затылочной области определялась зона гиперинтенсивного МР-сигнала во всех режимах – МР-картина ишемического инсульта в подострой стадии. В клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куда пациентка была госпитализирована, диагноз был подтвержден, состояние стабилизировалось, однако причину перенесенного инсульта найти не удалось (ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий – без патологии; на электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовый ритм). В связи с этим пациентка была переведена в Факультетскую терапевтическую клинику им. В.Н. Виноградова для продолжения поиска причин перенесенного инсульта.

В Факультетской терапевтической клинике был проведен диагностический поиск для установления возможной причины ишемического инсульта пациентки.

Как отмечалось выше, наиболее частой причиной является латентно протекающая ФП, которая была исключена. Продолжительность холтеровского мониторирования ЭКГ у данной пациентки составила в общей сложности 43 ч (почти 2 суток), за это время на фоне синусового ритма была зафиксирована 1 наджелудочковая и 2 желудочковые экстрасистолы.

По данным выполненной эхокардиографии (ЭхоКГ): левый желудочек (ЛЖ) не увеличен, конечный диастолический размер – 4,3 см, межпредсердная перегородка – 1,0 см, задняя стенка ЛЖ – 0,8 см; систолическая функция ЛЖ по Симпсону: КДО – 54 мл, фракция выброса – 60%, VT1 – 20,8 см; зон асинергии нет. Левое предсердие: конечный систолический размер – 3,4 см, 40 мл (в норме). Правое предсердие: объем – 30 мл (в норме). Правый желудочек: 2,8 см (в норме). Диастолическая функция ЛЖ: не нарушена. $E = 88$ см/с, $A = 70$ см/с, $E/A < 1,97$. Аортальный клапан: расхождение

створок не снижено, умеренный кальциноз, $V_{max} = 110$ см/с, градиент макс. – 9. Митральный клапан: подвижность створок неограниченна, кальциноза нет. Трикуспидальный клапан: кальциноза нет. Клапан легочной артерии: скорость кровотока – 88 см/с. Легочной гипертензии нет. Давление в легочной артерии 22 мм рт.ст. Нижняя полая вена не расширена, спадается на вдохе более чем на 50%. Сепарация листов перикарда нормальная, выпот в пределах нормы.

Таким образом, патологических изменений выявлено не было, за исключением небольшого уплотнения стенок аорты, не соответствующее возрасту. На основании данного этапа обследования говорить о сердце и крупных магистральных сосудах как потенциальном источнике образования тромба не представлялось возможным.

Системные заболевания, включая антифосфолипидный синдром, были исключены по отсутствию каких-либо общих симптомов, воспалительных изменений в анализах крови, а также проведенному спектру исследования на маркеры аутоиммунных заболеваний: антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт в норме, антинуклеарные антитела не обнаружены.

При повторном расспросе оказалось, что пациентка накануне в ночном клубе курила марихуану. Как выяснилось, подобные эпизоды случаются с некоторой периодичностью на протяжении нескольких лет. Пациентка также является курильщицей на протяжении последних лет, однако количество выкуриваемых сигарет в день разнится. Кроме того, на представленных заключениях по МРТ головного мозга была выявлена гипоплазия правой позвоночной артерии (с той самой стороны, где выявлялась блокированная артерия при поступлении в клинику нервных болезней), чему вначале не уделили должного внимания. Оказалось, что у матери пациентки также в свое время случайно была выявлена гипоплазия позвоночной артерии, а также аномалия Киммерле, однако никаких неврологических симптомов у нее по настоящее время не отмечается.

Рабочей гипотезой стала идея о том, что на фоне имеющейся аномалии сосудов и курения произошла критическая ишемия за счет гипоплазированной артерии. В одном из недавно опубликованных исследований Jaffe A. et al. [6] изучалась взаимосвязь между курением и криптогенным инсультом у молодых пациентов. 155 пациентов в возрасте 18–54 лет (66,4% из них – мужчины). При сравнении с контрольной группой того же возраста из аналогичной географической зоны выяснилось, что в группе, перенесших криптогенный инсульт, было достоверно больше курящих (42,6% vs 23,9% в контрольной группе). Кроме того, курение повышало риск выявления нестенозирующих бляшек в сонных артериях в 6 (!) раз и образования нестенозирующих тромбов той же локализации в 14 (!) раз.

Однако никогда не стоит забывать, что патология системы крови, ведущая к гиперкоагуляции, также может быть причиной криптогенного инсульта у молодых. Кровь пациентки была отправлена на генетическое тестирование предрасположенности к нарушениям свертывающей системы крови. В результате был выявлен высокий риск тромбофилических состояний, обусловленный дефектом гена V фактора свертывания крови, а также незначитель-

ная склонность к снижению фибринолитической активности крови, обусловленная генотипом PAI-1 5G/4G, и гиперагрегация тромбоцитов, связанная с дефектом тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2).

Выявленные дефекты позволили гематологам поставить диагноз тромбофилии с полигенными дефектами. Поскольку пациентка обсуждала вопрос о планировании беременности, ей было рекомендовано проведение агрегатограммы для определения эффективности антиагрегантной терапии и в случае планирования беременности консультация с гематологами на предмет назначения терапии антикоагулянтами.

Поставленный нами диагноз вполне вписывается в результат исследования взаимосвязи между генетическими мутациями и ранними инсультами у лиц моложе 50 лет Araji A. et al. [7]. В исследовании было включено 35 пациентов с исключенными причинами инсульта, такими как эритремия, заболевания соединительной ткани, онкология, антифосфолипидный синдром, клапанные поражения сердца, ФП и стенозирующий атеросклероз сонных артерий. Всем пациентам была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ и исключено наличие открытого овального окна. Также было проведено развернутое общее, биохимическое, иммунологическое и генетическое исследование крови.

У 49% пациентов с криптогенным инсультом была выявлена мутация MTHFR-гена: у 47% из них – A1298C мутация, у 53% – C677T мутация и только у 9% – одновременно обе мутации данного гена. Также у 49% пациентов с инсультом была выявлена мутация фактора V (как и в нашем случае): у 63% из них – лейденская мутация

G1691A и у 37% – мутация H2199R. У 23% пациентов была мутация ACE, у 34% – мутация PAI-1 (как и в нашем клиническом наблюдении), у 17% – мутация альфа-фибриногена, у 8,6% – мутация протромбина G20210A и у 7,5% – мутация бета-фибриногена.

Таким образом, в данном исследовании у всех пациентов с криптогенным инсультом, за исключением одного, была выявлена либо мутация MTHFR, либо фактора V.

Суммируя имеющиеся на данный момент подходы к поиску причин инсульта у молодых пациентов (до 50 лет), нам представляются важными и необходимыми следующие этапы диагностики (рис.).



ЛИТЕРАТУРА

1. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and longterm survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001, 32(12): 2735-2740.
2. Lee BI, Nam HS, Heo JH et al. Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(3): 145-151.
3. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol*, 1989, 25(4): 382-90.
4. King A. Atrial fibrillation: could subclinical AF be a missing link in the etiology of cryptogenic stroke? *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(3): 126.
5. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Marakitsis K, Vemmos A, Koroboki E, Manios E, Spengos K, Michel P, Vemmos K. Embolic strokes of undetermined source in the Athens Stroke Registry: An Outcome analysis. *Stroke*, 2015, 46(8): 2087-2093.
6. Jaffre A, Ruidavets JB, Nasr N, Guidolin B, Ferrieres J, Larrue V. Thrombotic Use and Cryptogenic Stroke in Young Adults. *Jour Stroke and Cer Dis*, 2015, 24(12): 2694-2700.
7. Aradji AA, Sawaya HR, Sawaya RA. Gene mutations and stroke in the young adult. *Jour Stroke Cer Dis*, 2014, 23 (10): 2554-2558.

Рисунок. Диагностический алгоритм поиска причин криптогенного инсульта у молодых пациентов (до 50 лет), не имеющих стенозирующих процессов в экстра- и интракраниальных сосудах головы

