

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

[Н. Н. Чапаева¹, А. Б. Терехова², С. В. Шишкин², С. Н. Дума², Ю. С. Бахарева³,
О. И. Михайленко³, С. В. Айдагулова¹, А. А. Демин¹](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН (г. Новосибирск)

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 34» (г. Новосибирск)

У 63-х пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками среди факторов риска в 50,8 % случаев зарегистрированы проявления изолированной артериальной гипертензии, в 33,3 % — гиперхолестеринемия; по критериями TOAST, у 66,7 % был инсульт неустановленной этиологии. За период госпитализации отмечены быстрый регресс неврологической симптоматики и восстановление утраченных функций. В связи с отсутствием значимых факторов риска острых нарушений мозгового кровообращения ишемического типа наиболее перспективным для определения этиологии инсульта у молодых пациентов является определение мутаций в генах системы гемостаза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, мутации генов системы гемостаза.

Чапаева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-39-24, e-mail: n.chapaeva@mail.ru

Терехова Анна Борисовна — клинический ординатор ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, рабочий телефон: 8 (383) 332-36-56, e-mail: n-sun@mail.ru

Шишкин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-невролог ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, рабочий телефон: 8 (383) 224-06-88, e-mail: shishkin.s@ngs.ru

Дума Светлана Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, зав. поликлиникой ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, рабочий телефон: 8 (383) 267-97-55, e-mail: дума.svetlana@yandex.ru

Бахарева Юлия Сергеевна — врач центра ОПН ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 34», рабочий телефон: 8 (383) 355-34-88, e-mail: 3750059@inbox.ru

Михайленко Ольга Ивановна — заведующий неврологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 34», рабочий телефон: 8 (383) 354-65-62, e-mail: olga.i.mikh@gmail.com

Айдагулова Светлана Владимировна — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-35-60, e-mail: a_sv@ngs.ru

Демин Александр Аристархович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 266-06-08, e-mail: alexdemin2006@yandex.ru

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смертности в индустриально развитых странах: ежегодно переносят инсульт 6–8 млн человек, в России — более 450 тыс., и показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России остаются одними из самых высоких в мире [1, 8–10].

Распространенность инсульта в молодом возрасте варьирует от 3-х до 23-х на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к неуклонному увеличению. Ишемические инсульты развиваются в 4 раза чаще, чем кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга, возникающие в возрасте от 15 до 45 лет, составляют около 1 % от всех инсультов в популяции [3]. Недостаточная изученность проблемы ишемического инсульта у молодых пациентов работоспособного возраста обуславливает актуальность исследования, поскольку ишемический инсульт в возрасте до 45 лет отличается от инсульта в старших возрастных группах определенными этиопатогенетическими, социально-экономическими и другими характеристиками [6].

Установление этиологии ишемического инсульта у пациентов молодого возраста, как правило, является сложной мультидисциплинарной проблемой. Обычно у молодых пациентов отсутствуют факторы риска ишемических нарушений мозгового кровообращения, свойственные более пожилым пациентам, — артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперхолестеринемия, кардиальная патология, сахарный диабет и др. Даже в условиях современного высокоспециализированного неврологического стационара при комплексном клинико-инструментальном и лабораторном обследовании в 8–15 % случаев не удается раскрыть основную причину возникновения инсульта; причем в некоторых клиниках эта цифра достигает 20–40 % [2]. Среди известных и в целом сравнительно редких причин инсульта у молодых пациентов, таких как антифосфолипидный синдром, пролапс митрального клапана, фибромышечная дисплазия и др., особое внимание в последние годы привлекают разнообразные генетические факторы, связанные с мутациями в генах обмена гомоцистеина и системы гемостаза, которые формируют наследственную предрасположенность к ишемическому инсульту [7, 8].

С помощью современных молекулярно-генетических методов при тромбофилических состояниях выявляют различные мутации в генах II фактора свертывания крови (F2: 202210 G-A), V фактора Лейден (F5: 1691 G-A), I фактора (FGB: —455 G-A), антагониста тканевого активатора пламиногена (PAI-1: —675 4G/5G), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR: 677C-T), а также нарушение метаболизма гомоцистеина [4, 5].

Согласно международной классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST [10], выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: атеротромбоэмболический (вследствие атеросклероза крупных артерий), кардиоэмболический, лакунарный (вследствие окклюзии мелкого сосуда), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии [6, 7].

Цель работы — изучить клинические проявления, факторы риска, нейровизуализационные характеристики очагового поражения головного мозга и степень восстановления утраченных функций при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное исследование 63- [пациентов (29 мужчин и 34 женщины в возрасте от 18 до 45 лет ($38,56 \pm 8,73$ лет) с диагнозом «ишемический инсульт» или «транзиторная ишемическая атака» (ТИА), госпитализированных в неврологическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 34. Критериями исключения являлись клиника или КТ-картина церебрального геморрагического инсульта, возраст старше 45 лет и наследственные моногенные заболевания, приводящие к ишемическому инсульту. Первую группу составили 45 пациентов с диагнозом «ишемический инсульт», вторую группу — 18 пациентов с диагнозом ТИА, значимо не различающиеся по возрасту ($40,22 \pm 7,75$ и $36,11 \pm 9,49$ лет соответственно).

Процедура клинического и инструментального обследования включала в себя сбор анамнеза (пол, возраст, повторность инсульта, факторы риска развития ишемического инсульта и др.); определение типа инсульта согласно критериям TOAST; оценку по Шкале инсульта Национального института Здоровья (NIH Stroke Scale), модифицированной шкале Рэнкина и индексу мобильности Ривермид при поступлении и выписке из стационара. Анализировали данные КТ (томограф Siemens Somatom Emotion 16), экстракраниального каротидного и вертебробазиллярного дуплексного ультразвукового сканирования, ЭКГ, а также результаты клинических анализов крови (общий, параметры гемостаза, показатели липидного спектра, уровень глюкозы). У 7-ми пациентов по образцу венозной крови выполнено ПЦР-исследование на выявление мутаций в генах II фактора свертывания крови (F2: 202210 G-A), V фактора (F5: 1691 G-A), I фактора (FGB: -455 G-A), антагониста тканевого активатора плазминогена (PAI-1: -675 4G/5G) и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR: 677 C-T). Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS.

Результаты. По данным КТ головного мозга, лишь у 10-ти из 63-х пациентов (16,4 %) выявлена КТ-картина ишемического очага, у остальных 53-х (83,6 %) пациентов данных за очаговые изменения головного мозга не выявлено.

По результатам клинико-инструментального исследования, в 1-й группе у 18-ти из 45-ти пациентов (41,9 %) область поражения локализовалась в бассейне левой средней мозговой артерии с сенсо-моторной афазией, гемипарезами и гемигипестезиями в противоположной очагу стороне; у 16-ти (37,2 %) пациентов ишемический инсульт возник в бассейне правой средней мозговой артерии; у 9-ти (20,9 %) пациентов — в вертебро-базиллярном бассейне с развитием альтернирующих синдромов, гемианопсий и бульбарного синдрома и у 2-х (4,4 %) пациентов — в бассейне задней мозговой артерии. Во 2-й группе у 11-ти из 18-ти пациентов (61,1 %) ТИА наблюдались в бассейне правой средней мозговой артерии, у 6-ти

(33,3 %) — в бассейне левой средней мозговой артерии и у одного пациента — в вертебро-базилярном бассейне (табл. 1).

Таблица 1

Поражение сосудистого бассейна у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками

	Вертебро-базилярный бассейн	Бассейн правой средней мозговой артерии	Бассейн левой средней мозговой артерии
Ишемический инсульт (n = 45)	9 (20,9 %)	16 (37,2 %)	18 (41,9 %)
Транзиторные ишемические атаки (n = 18)	1 (5,6 %)	11 (61,1 %)	6 (33,3 %)

Согласно критериям TOAST, разработанных для ишемического инсульта, у 30-ти из 45-ти (66,7 %) человек 1-й группы имел место ишемический инсульт неустановленной этиологии; у 12-ти (26,6 %) пациентов — атеротромботический подтип, у 2-х (4,4 %) пациентов выявлен подтип инсульта другой установленной этиологии (первичный антифосфолипидный синдром, болезнь Моя-Моя), и у одного пациента диагностирован кардиоэмболический подтип ишемического инсульта.

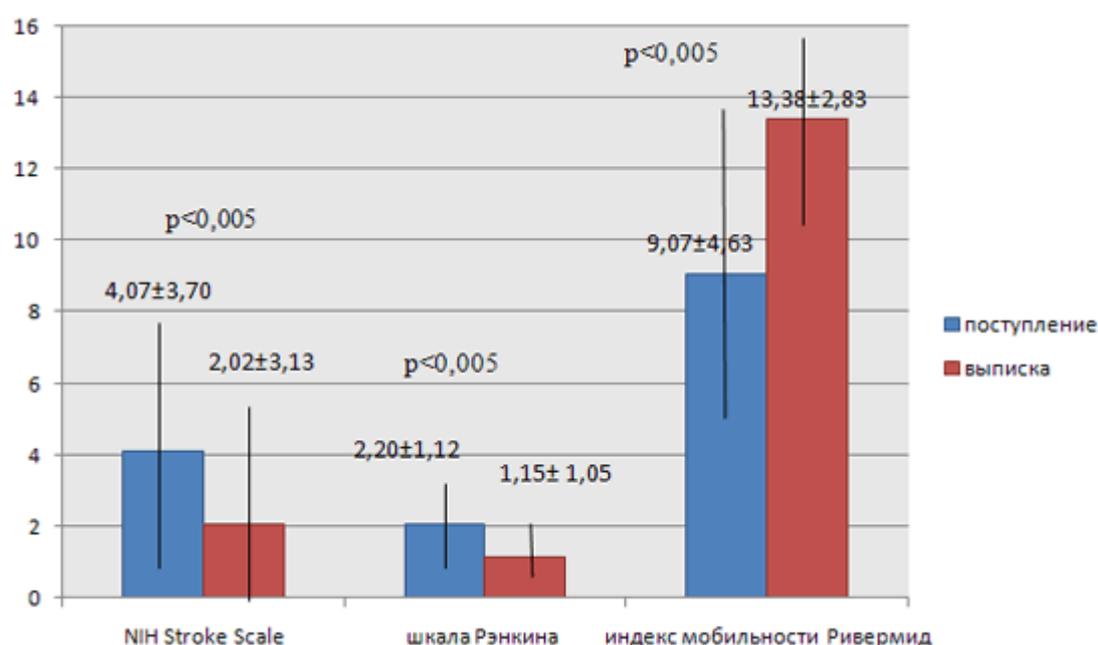
По шкале NIH Stroke Scale, у 46-ти из 63-х пациентов наблюдалась достоверная положительная динамика с уменьшением баллов ($p < 0,005$); у 5-ти пациентов — увеличение суммарного балла и у 12-ти — без динамики. Среднее значение в группе пациентов с ишемическими инсультами при поступлении $4,07 \pm 3,70$ балла, при выписке $2,02 \pm 3,13$ балла ($p < 0,005$).

По шкале Рэнкина, у 41-го из 63-х пациентов было выявлено достоверное снижение баллов ($p < 0,005$), у 2-х — отрицательная динамика с увеличением баллов, и у 20 пациентов динамика по шкале Рэнкина отсутствовала. Среднее значение в 1-й группе при поступлении $2,20 \pm 1,12$ балла, при выписке $1,15 \pm 1,05$ балла ($p < 0,005$).

По индексу мобильности Ривермид, у 51-го пациента отмечена достоверная положительная динамика ($p < 0,005$), у одного — отрицательная динамика и у 11 пациентов — состояние без динамики. Среднее значение в 1-й группе при поступлении в стационар $9,07 \pm 4,63$ балла, при выписке $13,38 \pm 2,83$ балла ($p < 0,005$) (табл. 2, рис.).

Динамика восстановления двигательных и когнитивных функций

	Положительная динамика	Отрицательная динамика	Без динамики
NIH Stroke Scale	46	5	12
Модифицированная шкала Рэнкина	41	2	20
Индексу мобильности Ривермид	51	1	11



Среднее значение баллов по прогностическим шкалам в группе ишемического инсульта

По данным лабораторных исследований, 31,7 % пациентов обеих групп имели изменения в гемостазиограмме, у 33,3 % пациентов выявлена гиперхолестеринемия, у 20,6 % — триглицеридемия. У 50,8 % пациентов зарегистрированы проявления изолированной систолической гипертензии; у 22,2 % — повышен индекс массы тела (ИМТ > 25) (табл. 3).

Частота встречаемости факторов риска у пациентов обеих групп

Показатели факторов риска ишемического инсульта	M ± m	Превышение нормы, количество пациентов
АЧТВ (N = 26–36 с)	34,69 ± 8,96	20 (31,7 %)
Фибриноген (N = 1,8–3,5 г/л)	3,07 ± 1,53	11 (17,5 %)
МНО (N = 0,85–1,35)	1,39 ± 1,29	7 (11,1 %)
Общий холестерин (N до 5,2 ммоль/л)	4,86 ± 1,19	21 (33,3 %)

Триглицериды (N до 2,30 ммоль/л)	1,65 ± 1,39	13 (20,6 %)
Индекс массы тела (N до 25)	26,93 ± 5,27	14 (22,2 %)
Изолированная артериальная гипертензия (N до 139/89 мм рт. ст.)	155,64 ± 36,05	32 (50,8 %)

По данным экстракраниального каротидного и вертебро-базиллярного дуплексного ультразвукового сканирования, у 12-ти пациентов были зарегистрированы гемодинамически не значимые эхографические признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий. ЭКГ-исследование зарегистрировало нарушение ритма сердца лишь у одного пациента.

На мутации системы гемостаза обследованы 7 пациентов: у 5-ти из них выявлены полиморфизмы в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, в том числе у 4-х пациентов С/Т-гетерозигота и у одного — Т/Т-гомозигота. Также у 5 человек выявлены замены в гене ингибитора активатора плазминогена I: у 4-х пациентов — гетерозигота (генотип 5G/4G) и у одного — гомозигота (генотип 4G/4G). У одного пациента была мутация в гене фактора V в гетерозиготном состоянии. Один пациент являлся гетерозиготой по полиморфизму —455 G-A в гене фибриногена. В гене протромбина мутации 20210 G-A не найдено.

Обсуждение. Мутации в генах системы гемостаза имеют большое значение для развития тромбогенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Белок PAI-1 — один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы, он ингибирует тканевый и урокиназный активаторы плазминогена. Гомозиготный вариант 4G полиморфизма —675 4G/5G играет важную роль в предрасположенности к кардиоваскулярным заболеваниям, является фактором риска развития ишемического инсульта. Полиморфизм V фактора Лейден обуславливает устойчивость активной формы фактора V к расщепляющему действию регулирующего фермента, что приводит к нарушению гемостаза и развитию гиперкоагуляции. У лиц, гомозиготных по аллелю T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип TT), отмечаются термоллабильность и снижение активности фермента до 35 % от среднего значения. Наличие этой замены сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, что ведет к повышению риска развития венозных тромбозов. При генотипе С/Т этот риск выражен в меньшей степени [5]. Носительство полиморфизма G20210A в гене II фактора свертывания крови характеризуется рецидивирующими венозными тромбозами глубоких вен нижних конечностей и церебральных вен. Гетерозиготное носительство мутации в гене протромбина повышает риск тромбообразования примерно в 3 раза с вероятностью возрастания в 19 раз в возрасте старше 60 лет. Полиморфизм —455G-Aβ фибриногена сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и увеличивает вероятность тромбообразования [9].

Заключение. Среди факторов риска острых нарушений мозгового кровообращения ишемического типа у 50,8 % пациентов в возрасте до 45 лет зарегистрированы проявления изолированной артериальной гипертензии; у 33,3 % — гиперхолестеринемия. При этом в соответствии с критериями TOAST, самым часто встречаемым подтипом ишемического инсульта (66,7% пациентов) был инсульт неустановленной этиологии. За период госпитализации отмечены быстрый регресс неврологической симптоматики и восстановление утраченных функций.

Важно отметить, что в нашем исследовании у пациентов с мутациями в генах системы гемостаза отсутствовали другие факторы риска развития ишемического инсульта, что свидетельствует о необходимости проведения генетического обследования молодых пациентов для определения этиологии ишемического инсульта. Таким образом, изучение полиморфизмов генов системы гемостаза имеет большое значение для ведения пациентов в остром периоде заболевания, для первичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с транзиторными ишемическими атаками, а также для вторичной профилактики.

Список литературы

1. Баранова Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // *Consilium Medicum*. — 2001. — № 3. — С. 133–137.
2. Верещагин Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии : монография / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. — М. : Медицина, 1997. — 288 с.
3. Гусев Е. И. Неотложные состояния в неврологии / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, П. Р. Камчатнов. — Орел ; Москва, 2002. — С. 13–21.
4. Добрынина, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Л. Н. Павлова // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2011. — № 3. — С. 4–8.
5. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских / Е. А. Калашникова, С. Н. Кокаровцева, Т. Ф. Коваленко [и др.] // *Мед. генетика*. — 2006. — № 7. — С. 23–24.
6. Калашникова Л. А. Неврология антифосфолипидного синдрома : монография / Л. А. Калашникова. — М. : Медицина, 2003. — 256 с.
7. Калашникова Л. А. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома / Л. А. Калашникова // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2005. — № 5. — С. 10–12.
8. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром : монография / Е. Л. Насонов. — М. : Литтерра, 2004. — 440 с.
9. Martinelli I. Cerebral vein thrombosis / I. Martinelli // *Thromb. Res.* — 2013. — Vol. 131, Suppl 1. — P. S51—S54.
10. Inflammation in ischemic stroke subtypes / A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. Pecoraro [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — Vol. 18, N 28. — P. 4289–4310.

ETIOPATHOGENESIS RESEARCH OF ISCHEMIC STROKE AT YOUNG PATIENTS

*N. N. Chapayeva¹, A. B. Terekhova², S. V. Shishkin², S. N. Duma², Y. S. Bakhareva³,
O. I. Mikhaylenko³, S. V. Aydagulova¹, A. A. Demin¹*

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)*

²*FSBE «Scientific Research Institute of therapy of the RAMS» (Novosibirsk c.)*

³*SBHE NR «City Clinical Hospital № 34» (Novosibirsk c.)*

Implications of isolated arterial hypertension, in 33,3% — a hypercholesterinemia are registered at 63 patients aged from 18 till 45 years with ischemic stroke and transitional ischemic attacks among risk factors in 50,8% of cases; 66,7% had a stroke of an unspecified etiology on TOAST criteria. Fast retrogress of neurologic symptomatology and restoration of the lost functions is registered during hospitalization. The most perspective for definition of etiology of a stroke at young patients is definition of mutations in genes of hemostasis system due to the lack of significant risk factors of acute disturbances of cerebral circulation of ischemic type.

Keywords: ischemic stroke, transitional ischemic attacks, mutations of genes of hemostasis system.

About authors:

Chapayeva Natalia Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of hospital therapy and clinical pharmacology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 355-39-24, e-mail: n.chapaeva@mail.ru

Terekhova Anna Borisovna — clinical intern at FSBE «Scientific Research Institute of therapy of the RAMS», office phone: 8 (383) 332-36-56, e-mail: n-sun@mail.ru

Shishkin Sergey Vladimirovich — candidate of medical sciences, neurologist at FSBE «Scientific Research Institute of therapy of the RAMS», office phone: 8 (383) 224-06-88, e-mail: shishkin.s@ngs.ru

Duma Svetlana Nikolaevna — candidate of medical sciences, neurologist, head of polyclinics of FSBE «Scientific Research Institute of therapy of the RAMS», office phone: 8 (383) 267-97-55, e-mail: duma.svetlana@yandex.ru

Bakhareva Yulia Sergeevna — doctor of NPU center at SBHE NR «City Clinical Hospital № 34», office phone: 8 (383) 355-34-88, e-mail: 3750059@inbox.ru

Mikhaylenko Olga Ivanovna — head of neurology unit at SBHE NR «City Clinical Hospital № 34», office phone: 8 (383) 354-65-62, e-mail: olga.i.mikh@gmail.com

Aydagulova Svetlana Vladimirovna — doctor of biological sciences, professor, head of laboratory of cellular biology and fundamental bases of reproduction at CRSL at SBEI HPE

«Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 226-35-60, e-mail: a_sv@ngs.ru

Demin Alexander Aristarkhovich — doctor of medical sciences, professor, head of hospital therapy and clinical pharmacology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 266-06-08, e-mail: alexdemin2006@yandex.ru

List of the Literature:

1. Baranova E. I. Clinical value of homocysteinemia (literature review) / E. I. Baranova, O. O. Bolshakova // *Consilium Medicum*. — 2001. — № 3. — P. 133-137.
2. Vereschagin N. V. Brain pathology at atherosclerosis and arterial hypertonia: monograph / N. V. Vereschagin, V. A. Morgunov, T. S. Gulevskaya. — M: Medicine, 1997. — 288 P.
3. Gusev E. I. Urgent states in neurology / E. I. Gusev, M. Y. Martynov, P. R. Kamchatnov. — Orel; Moscow, 2002. — P. 13-21.
4. Dobrynina, L. A. Ischemic stroke at young age / L. A. Dobrynina, L. A. Kalashnikova, L. N. Pavlova // *Journ. of neurology and psychiatry of S. S. Korsakov*. — 2011. — № 3. — P. 4-8.
5. Frequencies of mutations in genes of V factor (FV Leiden), prothrombin (G20210A) and 5,10- methylenetetrahydrofolatereductase (C677T) at Russians / E. A. Kalashnikova, S. N. Kokarovtsev, T. F. Kovalenko [etc.] // *Medical genetics*. — 2006. — № 7. — P. 23-24.
6. Kalashnikova L. A. Neurology of antiphospholipid syndrome: monograph / L. A. Kalashnikova. — M: Medicine, 2003. — 256 P.
7. Kalashnikova L. A. Disturbances of cerebral circulation and other neurologic implications of antiphospholipid syndrome / L. A. Kalashnikova // *Journal of neurology and psychiatry of S. S. Korsakov*. — 2005. — № 5. — P. 10-12.
8. Nasonov E. L. Antiphospholipid syndrome: monograph / E. L. Nasonov. — M: Litterra, 2004. — 440 P.
9. Martinelli I. Cerebral vein thrombosis / I. Martinelli // *Thromb. Res.* — 2013. — Vol. 131, Suppl 1. — P. S51—S54.
10. Inflammation in ischemic stroke subtypes / A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. Pecoraro [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — Vol. 18, N 28. — P. 4289–4310.