

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-005.1

РЕДКИЕ ПРИЧИНЫ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА

Дрешина С. А., Янишевский С. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: stasya71@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.2024
и принята к печати 29.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, что позволяет говорить о нем как о важнейшей медико-социальной проблеме современной медицины. По данным международных многоцентровых исследований, самую высокую частоту встречаемости имеет ишемический инсульт. По данным исследований, у трети пациентов с ишемическим инсультом не удается выявить его патогенетический подтип. Основываясь на классификации TOAST, криптогенный инсульт требует исключения критериев других патогенетических подтипов, однако в клинической практике причинами постановки данного диагноза являются неполное обследование пациента, отрицательные результаты исследований и выявление двух и более причин. Высокая частота встречаемости и риска повторных ишемических событий определяет необходимость тщательного диагностического поиска с целью исключения редких причин и проведения обоснованной вторичной профилактики.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, каротидная сеть, криптогенный инсульт, парадоксальная эмболия, рак-ассоциированный инсульт, COVID-19, ESUS.

Для цитирования: Дрешина С.А., Янишевский С.Н. Редкие причины криптогенного инсульта: систематический обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):170-179. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-170-179. EDN: KOSXYE

RARE CAUSES OF CRYPTOGENIC STROKE

Dreshina S. A., Yanishevsky S. N.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yanishevsky Stanislav N.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: stasya71@yandex.ru

Received 14 March 2024; accepted
29 March 2024.

ABSTRACT

Stroke is one of the leading causes of mortality and disability in the world, which is why it is considered a key medical and social problem of modern medicine. According to international multicenter studies, ischemic stroke is the most frequent type of this condition. According to research, the pathogenetic subtype of ischemic stroke cannot be identified in a third of cases. Based on the TOAST classification, cryptogenic stroke requires exclusion of criteria for other pathogenetic subtypes. However, in clinical practice, the reasons for making this diagnosis are as follows: incomplete examination of the patient, negative test results, and identification of two or more causes. The high incidence and risk of recurrent ischemic events determines the need for a thorough diagnostic search in order to exclude rare causes and conduct reasonable secondary prophylaxis.

Key words: cryptogenic stroke, ESUS, carotid web, paradoxical embolism, cancer-associated stroke, antiphospholipid syndrome, COVID-19.

For citation: Dreshina SA, Yanishevsky SN. Rare causes of cryptogenic stroke. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):170-179. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-170-179. EDN: KOSXYE

Список сокращений: АФС — антифосфолипидный синдром, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЗНО — злокачественное новообразование, ИИ — ишемический инсульт, КИ — криптогенный инсульт, КС — каротидная сеть, ЛАВМ — легочные артериовенозные мальформации, ООО — открытое овальное окно, ПЭ — парадоксальная эмболия, ТКДГ — транскраниальная доплерография, ТТ ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ESUS (embolic stroke of undetermined source) — эмболический инсульт из неустановленного источника.

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный инсульт (КИ), или инсульт неизвестной этиологии — это подтвержденный при помощи нейровизуализации инсульт с неизвестным источником, несмотря на тщательное дообследование. Для случаев, когда полноценное обследование провести не удалось, целесообразно использовать термин «инсульт неустановленной этиологии». В клинических исследованиях и, реже, в практике врача-невролога используется концепция ESUS (embolic stroke of undetermined source, эмболический инсульт из неустановленного источника) — инсульт, имеющий нелакунарный паттерн при нейровизуализации, без очевидных источников эмболии после проведения дообследования и исключения известных причин инсульта, в частности источников кардиоэмболии и атеросклероза проксимально зоне инсульта [1]. Диагноз ESUS составляет 80–90 % в структуре КИ и 9–25 % среди всех ИИ [2].

Несмотря на то, что наиболее актуальными вопросами криптогенных инсультов остаются нераспознанные эпизоды субклинической фибрилляции предсердий, предсердная кардиопатия, тромбоэмболический потенциал нестенозирующего атеросклеротического и интракраниального поражения брахиоцефальных артерий, существует ряд более редких причин, требующий более тщательного диагностического поиска в связи с необходимостью специфической вторичной профилактики.

КАРОТИДНАЯ СЕТЬ

Каротидная сеть (КС) — образование в виде тонкой мембраноподобной полочки на задней стенке луковицы внутренней сонной артерии. Оно представляет собой очаговую дисплазию интимы и считается одним из типов фиброзно-мышечной дисплазии, вызывающей стеноз < 50 %. Чаще КС встречается у пациентов мужского пола, негроидной расы, в боль-

шинстве случаев является односторонней. Считается, что это врожденная аномалия, однако высказываются предположения, что у молодых женщин гиперплазию интимы может вызывать использование оральных контрацептивов [3]. КС выявляется у 9–37 % пациентов моложе 60 лет с КИ и увеличивает риск инсульта в 10–20 раз [4], при этом риск повторного инсульта составляет 67 % в течение 3 месяцев [5] и 32 % в течение 12 месяцев [6].

Тромбообразование и эмболизация при КС вызвана формированием замедленного или турбулентного кровотока дистальнее аномалии. У 12–29 % пациентов с КС и инсультом был выявлен перекрывающий тромбоз [3], при этом наиболее часто окклюзируется проксимальная часть внутренней сонной артерии [7]. Основным методом диагностики КС является компьютерная томографическая ангиография, позволяющая визуализировать дефект контрастирования в типичном месте в поперечной осевой и сагиттальной плоскостях. У беременных и пациентов с хронической болезнью почек возможно использовать бесконтрастную магнитную резонансную ангиографию, однако данный метод имеет свои особенности и изучен недостаточно. Наиболее удобным и безопасным методом является ультразвуковое исследование, однако оно не всегда позволяет дифференцировать КС и атеросклероз или диссекцию артерии, поэтому в качестве альтернативных ультразвуковых методик используются контрастное, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и трехмерная ультразвуковая визуализация [3].

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ

Парадоксальная эмболия (ПЭ) представляет тромбоэмболию из венозной сосудистой сети, при которой эмбол попадает в артериальную систему посредством внутрисердечного или легочного сообщения. Соответственно, диагноз требует наличия источника эмболии, легочного или внутрисердечного патологического шунтирования крови и признаков артериальной эмболии, которая может приводить к ишемическому инсульту (ИИ), инфаркту миокарда, инфаркту почки, окклюзии периферических артерий. Вторым важным условием является наличие право-левого шунта, который возможен в условиях повышенного давления в правых камерах сердца по сравнению с левым, в том числе при повышении внутригрудного давления при маневре Вальсальвы или во время ранней систолы желудочков [9].

Открытое овальное окно (ООО) является наиболее распространенной кардиальной аномалией

и обнаруживается у 20–25 % взрослого населения и у 50 % пациентов молодого и среднего возраста с КИ [10]. Увеличивает риск ПЭ наличие аневризмы межпредсердной перегородки, способствуя открытию ООС при каждом сердечном цикле [11]. Аневризма межпредсердной перегородки встречается у 2,4 % взрослого населения и в сочетании с ООС повышает риск ИИ в 33 раза, изолированная же аневризма межпредсердной перегородки служит причиной ИИ гораздо реже при наличии прокоагулянтных состояний по механизму тромбообразования *in situ*. Помимо этого, гемодинамические нарушения при ООС могут приводить к развитию предсердной кардиопатии, фибрилляции предсердий или трепетанию предсердий. ООС-ассоциированный ИИ преимущественно встречается у пациентов молодого возраста, характеризуется развитием кортико-субкортикальных инсультов и чаще поражает вертебрально-базиллярный бассейн, что, вероятно, связано с повышением скорости кровотока в задней системе циркуляции при маневре Вальсальвы [9]. Так как источниками ПЭ при ООС наиболее часто являются глубокие вены нижних конечностей и вены таза, характерен анамнез длительной иммобилизации, в том числе недавнего перелета и поездки, тромбоэмболия легочной артерии, предшествующие тромбозы вен нижних конечностей. При обследовании пациентов с КИ, обусловленным ООС, в 7–27 % обнаруживается тромбоз глубоких вен таза. Повышают вероятность обнаружения ООС и его связи с КИ сопутствующий синдром апноэ/гипопноэ сна, мигрень с аурой или без ауры (79 % и 93 % соответственно), появление симптомов ИИ после выполнения маневра Вальсальвы [9]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна как вследствие легочной вазоконстрикции, так и при выполнении маневра Мюллера в фазу апноэ происходит резкое изменение внутригрудного давления и давления в правых камерах сердца. Подобный патофизиологический механизм характерен и для приема Вальсальвы при подъеме тяжестей, натуживании во время дефекации, при кашле, чихании, рвоте, смехе, половом акте [10]. Другие признаки включают отсутствие традиционных сосудистых факторов риска, анамнез легочной гипертензии или хронической обструктивной болезни легких, прокоагулянтные состояния [12].

Основными методами диагностики ООС являются трансторакальная эхокардиография (ТТ ЭхоКГ), чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) и транскраниальная доплерография (ТКДГ). ТТ ЭхоКГ является наименее чувствительным методом, но часто выполняется в первую очередь. Среди

выявленных с помощью ЧП ЭхоКГ и ТКДГ случаев ООС, ТТ ЭхоКГ позволяет обнаружить 50–60 %. ЧП ЭхоКГ обладает большей чувствительностью (90 %) и специфичностью (95 %) в отношении ООС, а также дополнительно оценивает и характеризует его анатомические особенности, наличие аневризмы межпредсердной перегородки, атеросклероз дуги аорты, тромбы в ушке левого предсердия и другие источники эмболии [13]. Данные методы дополняют пузырьковым тестом (*bubble-test*), который заключается во введении азрированного физиологического раствора. При межпредсердном шунтировании крови пузырьки попадают из правого предсердия в левое, что и подтверждается методами ультразвуковой диагностики. В связи с тем, что ток крови через ООС транзитный, проведение пузырьковой пробы должно сопровождаться выполнением приема Вальсальвы. Таким образом, ЧП ЭхоКГ с пузырьковым тестом является золотым стандартом диагностики ООС [14]. Определение размера шунта не зависит от максимального количества микропузырьков, выявляемых в левом предсердии в первые 3 сердечных цикла после их обнаружения в правом предсердии, и классифицируется следующим образом: отсутствие микропузырьков соответствует отсутствию шунта, 6–25 микропузырьков — средний размер, более 25 микропузырьков — большой размер шунта [15]. ТКДГ позволяет визуализировать основные интракраниальные артерии с оценкой скорости кровотока и, в сочетании с пузырьковой пробой, выявляет ООС в 90–100 % случаев. Однако у пациентов пожилого возраста доступ может быть затруднен в связи с облитерацией темпоральных окон, что требует использования субокципитального доступа с визуализацией артерий вертебрально-базиллярного бассейна. ТКДГ также не позволяет достоверно различить внутрисердечный и внесердечный шунт [16]. Однако считается, что раннее появление пузырьков может косвенно указывать на ООС, а позднее — на ЛАВМ [14]. Градация объема шунта по результатам ТКДГ определяется с помощью количественной оценки сигналов от микропузырьков (*High Intensity Transient Signals* — *HITS*) и включает в себя 5 степеней: 0 — отсутствие; степень 1 — 1–10; степень 2 — 11–25; степень 3 — более 25 (эффект «душа»); степень 4 — «занавес».

Для оценки вероятной связи ООС с КИ была создана шкала RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism Score*), представленная в таблице 1. Диагностически значимым является результат > 5 баллов, при этом вероятность парадоксальной эмболии при 6 баллах составляет 62 %, 7 баллах — 72 %, 8 баллах — 84 %, 9–10 баллах — 88 %. Риск повторных

Таблица 1. Шкала оценки риска парадоксальной эмболии (RoPE)

Table 1. Paradoxical Embolism Risk Assessment Scale (RoPE)

Критерий		Баллы, начисляемые для подсчета баллов
Возраст	18-29	5
	30-39	4
	40-49	3
	50-59	2
	60-69	1
	≥ 70	0
Отсутствие гипертонической болезни в анамнезе		1
Отсутствие сахарного диабета в анамнезе		1
Отсутствие инсульта и ТИА в анамнезе		1
Не курит		1
Корковый инфаркт при нейровизуализации		1

ишемических событий, наоборот, снижается при большем количестве баллов: при 0–3 баллах он составляет 20 %, при 9–10 — 2 % [9].

Стоит помнить о более редких состояниях, являющихся источниками парадоксальной эмболии: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и легочные артериовенозные мальформации (ЛАВМ).

ДМПП — третий по частоте вариант врожденного порока сердца, связанный с неполноценным развитием первичной/вторичной перегородки. Чаще всего с ПЭ и ИИ связан наиболее распространенный дефект *ostium secundum*, располагающийся в области овальной ямки [17]. Риск ПЭ при ДМПП ниже, чем при ООС, и составляет 14 % [18]. Помимо ПЭ, ИИ может быть обусловлен фибрилляцией предсердий, развивающейся при электрическом remodelировании предсердий вследствие гемодинамических нарушений [19].

ЛАВМ — это патологические сообщения между легочными артериями и венами, приводящие к ПЭ посредством прямого право-левого сброса крови. В большинстве случаев (80 %) выявляются простые ЛАВМ, состоящие из одной питающей артерии с одной/несколькими дренирующими венами, реже — сложные (20 %), которые представлены несколькими артериями и венами в составе аневризматической полости с перегородками. Большие полости могут являться самостоятельным источником тромбоэмболии [9]. Помимо этого, ЛАВМ обеспечивают непрерывное шунтирование крови

независимо от цикла работы сердца. В подавляющем большинстве случаев спорадические простые ЛАВМ протекают бессимптомно, поэтому ПЭ с развитием ИИ может стать первым проявлением. Особенности данной группы пациентов включают более молодой возраст, меньшее количество общих факторов риска ИИ [20]. ИИ при ЛАВМ могут быть кортикальными и субкортикальными, но очень редко вызывают окклюзию крупных проксимальных сосудов [21].

Впервые описаны и наиболее часто возникают ЛАВМ в структуре наследственной геморрагической телеангиэктазии, также известной как синдром Ослера-Вебера-Рандю, аутосомно-доминантного заболевания с частотой встречаемости 1 на 10 000 населения, характеризующегося рецидивирующими носовыми кровотечениями, висцеральными и кожно-слизистыми телеангиэктазиями и отягощенным семейным анамнезом. ЛАВМ выявляются у 15–50 % пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией и составляют 70 % всех ЛАВМ, включая спорадические случаи. Симптомы со стороны дыхательной системы включают одышку, кашель, боли в груди, кровохарканье и гемоторакс, что требует тщательного сбора анамнеза [22]. Даже стандартная рентгенография, являющаяся наиболее простым методом диагностики, позволяет заподозрить ЛАВМ, однако у 10–40 % пациентов они остаются нераспознанными. Поэтому золотым стандартом диагностики считается мультиспиральная КТ

с КТ-ангиопульмонографией, позволяющая идентифицировать даже небольшие образования [9].

Обобщенный алгоритм верификации причины право-левого шунта представлен на рисунке 2.

РАК-АССОЦИИРОВАННЫЙ ИНСУЛЬТ

Активное злокачественное новообразование (ЗНО) является самостоятельным установленным фактором риска ишемического инсульта и других артериальных тромботических осложнений и выявляется у 10–20 % пациентов с ESUS [23]. У лиц с ЗНО примерно 50 % инсультов диагностируются как криптогенные. Считается, что вероятность ишемических событий наиболее высока в первые 6 месяцев после диагностики ЗНО и при выявлении отдаленных метастазов, при этом риск начинает нарастать за 5 месяцев до постановки диагноза. ESUS может быть первым проявлением онкологического заболевания, и у 2–10 % ЗНО диагностируется в течение года после инсульта [24]. По данным нескольких исследований, раннее недиагностированное ЗНО можно предположить у пациентов с курением в анамнезе, немотивированным похуданием, мультитерриториальными очагами, повышением D-димера и С-реактивного белка, анемией и гипоальбуминемией. Однако до сих пор непонятна целесообразность скрининга на онкологические заболевания как причину ESUS [23].

Патофизиологические механизмы как венозного, так и артериального тромбообразования у данной группы пациентов разнообразны и включают,

в первую очередь, гиперкоагуляционные состояния. Они могут быть обусловлены собственно воспалительной реакцией и увеличением факторов прокоагуляции, гематогенными внеклеточными везикулами опухолевых клеток и тромбоцитов, активирующими каскад коагуляции, нейтрофильными ловушками, повышенной агрегацией тромбоцитов, изменением целостности и адгезии эндотелия. Помимо этого, опухоль способна экспрессировать ингибиторы фибринолиза и провоспалительные цитокины, активировать внутренние пути коагуляции [25].

Другим редким состоянием, ассоциированным с ЗНО, является небактериальный тромботический эндокардит, при котором происходит образование асептических, содержащих преимущественно тромбоциты, вегетаций на клапанах сердца. Он может также развиваться при антифосфолипидном синдроме (АФС), системной красной волчанке, а в рамках онкологического заболевания наиболее часто сопутствует метастатическому поражению. В связи с этим пациенты имеют более неблагоприятный прогноз [8]. В основном небактериальный тромботический эндокардит протекает бессимптомно, и основными клиническими проявлениями выступают признаки системной артериальной эмболии, а не клапанной дисфункции. Стандартная ТТ ЭхоКГ не всегда позволяет достоверно выявить вегетации на клапанах, поэтому наиболее оптимальным методом представляется ЧП ЭхоКГ.

Гиперлейкоцитоз с высоким риском тромботических осложнений может сопровождать естественное

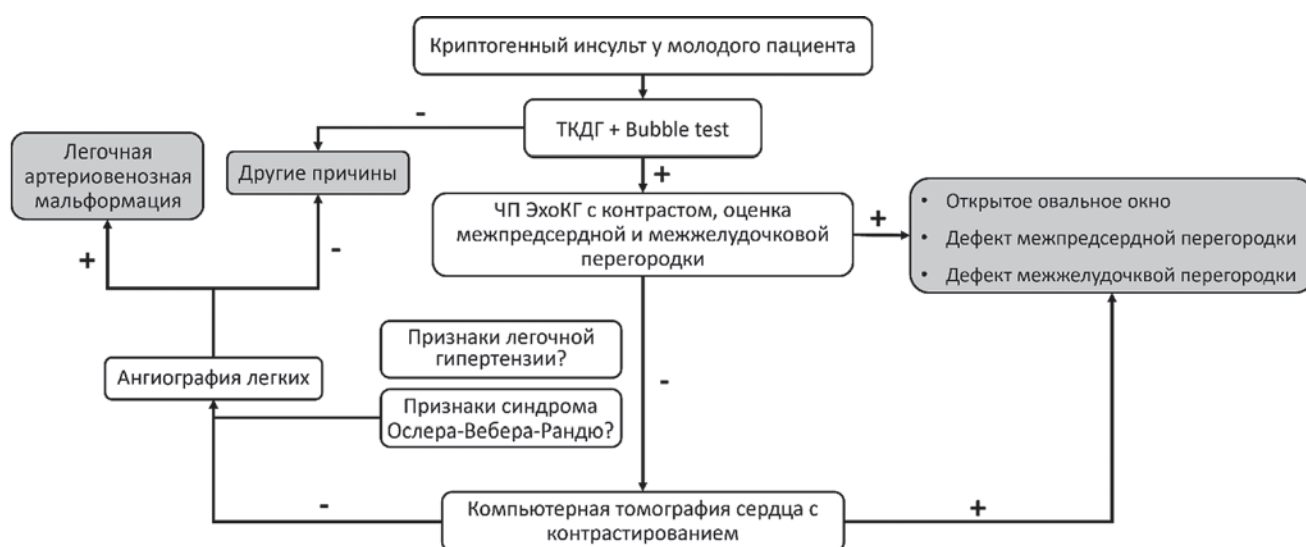


Рис. 2. Алгоритм верификации причины право-левого шунта

Figure 2. Algorithm for verifying the cause of the right-left shunt

течение острых и хронических гемобластозов, а при множественной миеломе ИИ связан с синдромом гипервязкости на фоне повышенного уровня белка. Непосредственно лечение гематоонкологических заболеваний, например, использование таких препаратов, как Нилотиниб, Понатиниб при хроническом миелоидном лейкозе, ассоциировано с повышенной вероятностью развития артериальных тромбозов [26]. Риск ИИ увеличивается также у пациентов, получающих гормональную терапию по поводу рака предстательной железы, тамоксифен — при раке молочной железы, особенно на фоне существующей артериальной гипертензии, цисплатин — при раке яичников, метотрексат и другие противоопухолевые препараты. Интенсивное симптоматическое лечение морфином также ассоциировано с более высоким риском развития ИИ [27].

Инфекционные осложнения у пациентов с гемобластозами на фоне иммунодефицитного состояния становятся причиной смерти в 60 % случаев. Наиболее часто связаны с развитием ИИ инфекции, вызванные *H. Pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, вирусом Эпштейн-Барр, вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусом. Потенциальными причинами эндартериита, септической эмболии, абсцедирования, приводящими как к ишемическому, так и к геморрагическому инсульту, становятся также грибковые, вирусные и паразитарные инфекции. В меньшей степени данные осложнения ассоциируют с солидными ЗНО, что можно объяснить менее агрессивной химиотерапией [27].

Несмотря на развитие современных методов лучевой терапии, некоторое лучевое воздействие часто неизбежно, особенно значимо оно при раке молочной железы. Облучение сердца способствует нарушению перфузии, очаговой ишемии и, в конечном итоге, фиброзу миокарда, что может быть ассоциировано с развитием кардиоэмболического ИИ. Облучение эндотелиальных клеток крупных сосудов приводит к экспрессии воспалительных молекул с адгезией моноцитами, которые при повышенном уровне холестерина трансформируются в активированные макрофаги и инициируют процесс атеросклероза. Такие атеросклеротические бляшки имеют большую нестабильность и высокий тромботический потенциал [28].

ИНСУЛЬТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

Во время пандемии COVID-19 большинство ишемических инсультов у пациентов с SARS-CoV-2 были классифицированы как ESUS. С момента пер-

вых публикаций китайских авторов о возможной связи инсульта с COVID-19 появилось достаточное количество исследований, сообщающих о случаях ишемических событий у данной группы пациентов со средней частотой 1,5 % в диапазоне от 0,1 % до 6,9 % в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса [29]. В многоцентровом многонациональном обсервационном исследовании с участием 17 799 пациентов, госпитализированных с COVID-19, общий риск инсульта составил 0,5 %, среди них 79 % были ишемическими [30]. Однако риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает пропорционально тяжести COVID-19 и может увеличиваться до 5 раз, при этом ОНМК характеризуется более молодым возрастом, высокой частотой окклюзии крупных сосудов и госпитальной смертностью [31].

Считается, что тромботические осложнения связаны с несколькими механизмами, включая эндотелиальную и сердечную дисфункцию, а также развитие вторичной коагулопатии. Вирус проникает в клетку посредством связывания и инактивации рецепторов ангиотензина 2 типа, способствуя его накоплению. Это, в свою очередь, может быть ассоциировано с изменением артериального давления в связи с развитием вазоконстрикции, приводя как к геморрагическому инсульту, так и усугублению гипоперфузии при ишемическом инсульте, окислительному стрессу и, соответственно, активации воспалительных реакций. В сосудах головного мозга происходит высвобождение таких провоспалительных цитокинов и хемокинов, как IL-6 и ФНО-α, экстравазация лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов и, в конечном итоге, повреждение ткани мозга. Усугубляет эндотелиальную дисфункцию проникновение вируса в эндотелиоциты с развитием эндотелиита посредством прямого цитотоксического действия [32]. Гиперкоагуляционный статус обусловлен чрезмерной активацией микрососудистого иммуноопосредованного тромбоза, в основном у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [29]. Лабораторно отмечается нарастание D-димера, фибриногена, С-реактивного белка, ферритина, описаны также случаи выявления антифосфолипидных антител [33]. Поражения сердца проявляются развитием предсердных и желудочковых аритмий, миокардита, острым коронарным синдромом, кардиомиопатией. Кроме того, большинство пациентов с тяжелым течением COVID-19 изначально имеют в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Несмотря на то, что этиология нарушений ритма изучена недостаточно, COVID-19 ассоциирован с более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий и трепетания пред-

сердий и увеличением смертности [34, 35]. Тяжелое течение COVID-19 является независимым предиктором ИИ, что обусловлено длительной госпитализацией и иммобилизацией в отделении реанимации и интенсивной терапии, использованием ИВЛ, постреанимационной болезнью у данной группы пациентов. Особенностью ИИ при COVID-19 является преимущественно корковая локализация в бассейне средней мозговой артерии, при этом в большинстве случаев он диагностируется как ESUS [36].

Существует сложность в оценке взаимосвязи инсульта с бессимптомным/легким течением COVID-19, которая объясняется тем, что большинство исследований включают данные о госпитализированных пациентах, имеющих в основном тяжелое течение инфекции.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АФС является доказанным самостоятельным фактором риска инсульта и представляет собой системное аутоиммунное заболевание с продукцией антител к мембранным фосфолипидам [37]. Первичный АФС является самостоятельной нозологической единицей, тогда как вторичный АФС описан при системных аутоиммунных заболеваниях, наиболее часто на фоне системной красной волчанки, а также при ЗНО, вирусных, бактериальных и протозойных инфекциях, лекарственных воздействиях и других состояниях, включая сахарный диабет, синдром Элерса-Данло, воспалительные заболевания кишечника.

Антифосфолипидные антитела являются аутоиммунными антителами класса IgM и IgG, действующими против фосфолипид-связывающих белков и фосфолипидов клеточных мембран. Гиперкоагуляция обусловлена инактивацией протеина С, активацией тканевого фактора, экспрессией молекул адгезии клетками эндотелия, усилением агрегации тромбоцитов и другими нарушениями коагуляционного каскада, что приводит к венозным и/или артериальным тромботическим осложнениям, акушерским проявлениям, поражениям кожи, почек, клапанной системы сердца и других систем органов [24].

Основными неврологическими проявлениями при АФС являются артериальные тромбозы с развитием ИИ, транзиторная ишемическая атака, сосудистая деменция. Среди других состояний могут встречаться мигрень, эпилепсия, хорея, мозжечковая атаксия и другие [38]. ИИ в структуре артериальных тромбозов занимает до 30 % [39], чаще развивается у молодых пациентов до 45 лет и женщин на фоне изменения гормонального статуса во время беременности, в послеродовом периоде, постменопаузе [24].

По проведении магнитно-резонансной томографии или КТ ишемические очаги имеют одиночный или множественный характер, расположены кортико-субкортикально, могут также определяться изменения в белом веществе, по мере прогрессирования отражающие атрофический процесс, наиболее выраженный в задних теменно-височных отделах [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемический инсульт — полиэтиологическое заболевание, которое может осложнять течение или быть первым проявлением как распространенных, так и редких состояний в разных возрастных группах. Многофакторность патогенеза обуславливает разнообразие особенностей анамнеза, клинической картины и характеристик ишемического очага, что позволяет рассматривать криптогенный инсульт как один из наиболее сложных для диагностики подтипов ишемического инсульта. Уточнение патогенетического подтипа является ключом к установлению диагноза и, следовательно, проведению адекватной специфической и антитромботической терапии для снижения риска повторных событий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872.
2. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. In Russian [Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14–21].
3. Liang S, Qin P, Xie L, Niu S, et al. The carotid web: Current research status and imaging features. *Front Neurosci*. 2023 Feb 13;17:1104212.
4. Guglielmi V, et al. Assessment of Recurrent Stroke Risk in Patients With a Carotid Web. *JAMA Neurol*. 2021 Jul 1;78(7):826–833.
5. Luo X, Li Z. Ultrasonic risk stratification of carotid web. *Echocardiography*. 2019 Nov;36(11):2103–2107.
6. Haussen DC, et al. Carotid Web (Intimal Fibromuscular Dysplasia) Has High Stroke Recurrence Risk and Is Amenable to Stenting. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3134–3137.

7. Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78–87. In Russian [Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. Медицинский совет. 2021;(4):78–87].
8. Yoo J, Choi JK, Kim YD, et al. Outcome of Stroke Patients with Cancer and Nonbacterial Thrombotic Endocarditis. *J Stroke*. 2020;22(2):245–253.
9. Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16–33. In Russian [Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В. и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. Медицинский совет. 2021;(19):16–33].
10. Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11. In Russian [Кулеш А.А., Шестаков В.В. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4–11].
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.
12. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol*. 2018 Aug;265(8):1943–1949.
13. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1541–1548.
14. Grory B, Mac, et al. Advances in the management of cardioembolic stroke associated with patent foramen ovale. *BMJ*. 2022 Feb 9;376:e063161.
15. Søndergaard L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033–1042.
16. Van Gelder IC, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017 May 1;38(17):1339–1344.
17. Kulesh AA, Mekhryakov SA, Syromyatnikova LI, et al. Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with sinus venosus atrial septal defect. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):123–129. In Russian [Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И. и др. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа sinus venosus. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):123–129].
18. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Dec 1;74(7):1066–9.
19. Blake GE, Lakkireddy D. Atrial Septal Defect and Atrial Fibrillation: The Known and Unknown. *J Atr Fibrillation*. 2008 Sep 16;1(3):45.
20. Van der Giessen H, Wilson LC, Coffey S, Whalley GA. Review: Detection of patient foramen ovale using transcranial Doppler or standard echocardiography. *Australas J Ultrasound Med*. 2020 Nov 13;23(4):210–219.
21. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 1;190(11):1217–28.
22. Topiwala KK, Patel SD, Saver JL, et al. Ischemic Stroke and Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Review. *Neurology*. 2022 Feb 1;98(5):188–198.
23. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, et al. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):1121–1130.
24. Kulesh AA, Belopasova AV, Demin DA, et al. Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):21–31. In Russian [Кулеш А.А., Белопасова А.В., Демин Д.А. и др. Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак. Медицинский Совет. 2023;(10):21–31].
25. Chen YJ, Dong RG, Zhang MM, et al. Cancer-related stroke: Exploring personalized therapy strategies. *Brain Behav*. 2022 Sep;12(9):e2738.
26. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300–10.
27. Dardiotis E, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019 Mar;54(3):779–796.
28. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):865–9.
29. Sagris D, et al. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3826–3836.
30. Shahjouei S, Naderi S, Li J, et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine*. 2020;59:102939.
31. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):137–149.
32. Shchukin IA, Fidler MS, Koltsov IA, Suvorov AY. COVID-19 related stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(122):6976. In Russian [Щукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А., Суворов А.Ю. Инсульт, ассоциированный с COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(122):6976].

33. Beyrouti R, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):889–891.
34. Musikantow DR, et al. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Sep;7(9):1120–1130.
35. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Jun 4;10(11):2490.
36. Grewal P, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: Experience From a Comprehensive Stroke Center in Midwest US. *Front Neurol*. 2020 Aug 20;11:910.
37. Yevtushenko SK, Filimonov DA, Yevtushenko IS. New risk factors of stroke in young adults. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(122):312. In Russian [Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Евтушенко И.С. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(122):312].
38. Cervera R, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019–27.
39. Duarte-García A, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1545–1552.

Информация об авторах:

Дрешина Софья Александровна, студент 6 курса медицинского факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

Authors information:

Dreshina Sofya A., 6-th year student, medical faculty, Almazov National Medical Research Centre.

Yanishevskiy Stanislav N., MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology with a clinic, Almazov National Medical Research Center.