# Криптогенный инсульт

# Кулеш А.А.<sup>1,2</sup>, Дробаха В.Е.<sup>1,2</sup>, Шестаков В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; <sup>2</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия <sup>1</sup>614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; <sup>2</sup>614107, Пермь, ул. Ким, 2

В статье рассматриваются эпидемиология и общая этиологическая характеристика криптогенного инсульта (КИ). Обсуждается концепция эмболического инсульта с неизвестным источником эмболии. Охарактеризованы наиболее значимые причины КИ, такие как пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, предсердная кардиопатия, атерома аорты, нестенозирующие атеросклеротические бляшки церебральных сосудов и злокачественные новообразования. Описаны подходы к диагностике и вторичной профилактике КИ, предложены этиологический и нейровизуализационный диагностические алгоритмы при КИ. Представлены также клинические наблюдения.

Ключевые слова: криптогенный инсульт; атерома дуги аорты; фибрилляция предсердий; рак; диагностика; профилактика.

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

**Для ссылки:** Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):14—21.

#### Cryptogenic stroke

## Kulesh A.A.<sup>1,2</sup>, Drobakha V.E.<sup>1,2</sup>, Shestakov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia; <sup>2</sup>City Clinical Hospital Four, Perm, Russia <sup>1</sup>26, Petropavlovskaya St., Perm 614990; <sup>2</sup>2, Kim St., Perm 614107

The paper considers the epidemiology and general etiological characteristics of cryptogenic stroke (CS). It discusses the concept of embolic stroke with an unknown source of embolism. It also characterizes the most significant causes of CS, such as paroxysmal atrial fibrillation, atrial cardiopathy, aortic atheroma, non-stenotic cerebral atherosclerotic plaques, and malignant neoplasms. The paper describes approaches to the diagnosis and secondary prevention of CS and proposes etiological and neuroimaging diagnostic algorithms for CI. Clinical cases are also presented.

Keywords: cryptogenic stroke; aortic arch atheroma; atrial fibrillation; cancer; diagnosis; prevention.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology,

Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):14–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21

Криптогенный инсульт (КИ) диагностируется у 10-40% больных с ишемическим инсультом (ИИ) [1]. В зависимости от используемой классификации криптогенным считается инсульт, причина которого осталась неизвестной при максимально возможном обследовании, а также при неполном диагностическом поиске или идентификации нескольких конкурирующих механизмов развития инсульта [1, 2]. Именно первая трактовка КИ представляется наиболее верной и будет использоваться в настоящей статье. Сложность проблемы КИ обусловлена тем, что существует более 200 причин инсульта, потенциально требующих анализа. После исключения при стандартном обследовании основных этиологических факторов, на каждый из которых приходится около 25% (кардиоэмболия из больших источников, болезнь крупных и мелких артерий), дополнительная диагностика наиболее часто позволяет выявить такие причины, как нестенозирующий атеросклероз, неатеросклеротические артериопатии (расслоение, васкулит), атерома дуги аорты (АДА), кардиоэмболия из источников среднего риска (неустойчивая пароксизмальная фибрилляция предсердий – ФП, дилатационная кардиомиопатия умеренной степени), парадоксальная эмболия на фоне открытого овального окна (ООО) и гиперкоагуляционный статус [2]. Встречаемость данных факторов значительно варьируется, поэтому задачей настоящей статьи является рассмотрение наиболее частых механизмов развития КИ с представлением оптимального диагностического алгоритма. Проблемы инсульта на фоне ООО и церебральной болезни мелких сосудов обсуждались в наших предыдущих публикациях [3, 4].

# Эпидемиология, общая этиологическая характеристика и прогноз

Доля пациентов с КИ в том или ином исследовании уменьшается при применении более новых и детализированных классификаций ССS (Causative Classification of Stroke System) и ASCOD (Atherosclerosis, Small-Vessel Disease, Cardiac Pathology, Other Causes, Dissection). При стандартном обследовании КИ определяется у 20—30% больных, тогда как при расширенном исследовании в специализированных центрах — лишь у 10—15% [5]. Считается, что трудно идентифицировать причины инсульта в молодом возрасте, однако КИ чаще наблюдается у больных 50 лет и старше. Это может быть обусловлено его гетерогенностью, увеличивающейся с возрастом, и подчеркивает, что в существующем понимании

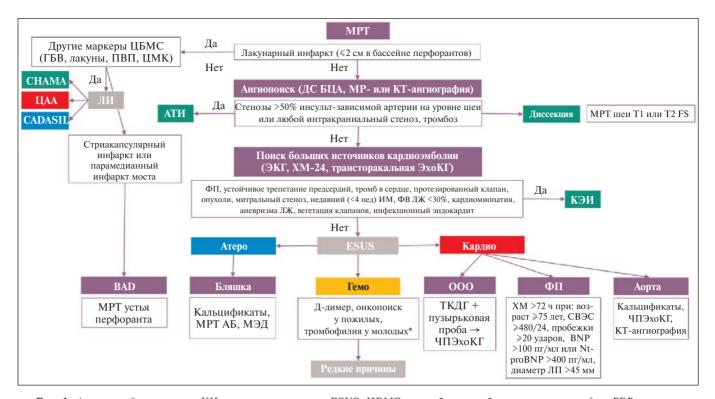


Рис. 1. Алгоритм диагностики КИ на основе концепции ESUS. ЦБМС — церебральная болезнь мелких сосудов; ГБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ПВП — периваскулярные пространства; ЦМК — церебральные микрокровоизлияния; СНАМА — спорадическая неамилоидная микроангиопатия; ЦАА — церебральная амилоидная микроангиопатия; CADASIL — Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy; ЛИ — лакунарный инсульт; АТИ атеротромботический инсульт; ДС — дуплексное сканирование; БЦА — брахиоцефальные артерии; ХМ — холтеровское мониторирование ЭКГ; ИМ — инфаркт миокарда; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ВАD — branch atheromatous disease; МЭД — микроэмболодетекция; ТКДГ — транскраниальная допплерография; ЧПЭхоКГ — чреспищеводная ЭхоКГ; СВЭС — суправентрикулярные экстрасистолы за 24 ч; ВNР — натрийуретический пептид В-типа; ЛП — левое предсердие; \* — пациенты без сосудистых факторов риска, с рецидивирующими артериальными или венозными тромбозами и положительным семейным анамнезом

КИ представляет собой не патогенетическую общность, а условную диагностическую конструкцию. Данный взгляд подтверждается результатами крупнейшего популяционного исследования OXVASC, в котором использовался наиболее широкий подход к диагностике КИ – на основании критериев TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), что не позволило обнаружить ни его убедительного сходства, ни убедительных различий с тремя основными вариантами ИИ [6]. В то же время исследования, направленные на выявление причин КИ, демонстрируют, что в 48% случаев причиной ИИ служит ООО, в 40% — пароксизмальная форма ФП и у оставшихся 14% пациентов – АДА [7]. Важным фактором, предопределяющим этиологию КИ, является возраст. У больных 18-45 лет наиболее частыми причинами ИИ являются: диссекция (28%), кардиогенная эмболия (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатии неуточненного генеза (6%) и изолированный церебральный артериит (5%) [8]. В возрасте 31 года — 60 лет на первый план выступают ранний атеросклероз и приобретенные структурные заболевания сердца, а после 60 лет — скрытая  $\Phi\Pi$  [2]. Краткои среднесрочный риск рецидива при КИ имеет промежуточное значение между высоким риском при атеротромботическом и низким риском при лакунарном инсульте: так, частота повторного инсульта через 3 мес достигает 5,6%, через 2 года -20%, а через 5 лет -33% [9].

# Концепция эмболического инсульта с неопределенным источником эмболии (embolic stroke of undetermined source, ESUS)

В клинических исследованиях и (в меньшей степени) в рутинной практике используется концепция ESUS, предложенная в 2014 г. R.G. Hart и соавт. [5]. ESUS диагностируется у 80-90% пациентов с КИ и занимает 9-25% в структуре ИИ. Спектр причин ESUS: 1) кардиоэмболия на фоне источников низкого риска (миксоматозная дегенерация с пролапсом митрального клапана, кальцификация митрального кольца, стеноз аортального клапана, кальцификация аортального кольца, предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла, неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии, или пробежки, стаз крови в ушке левого предсердия, аневризма межпредсердной перегородки, сеть Хиари, умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, некомпактный миокард и эндомиокардиальный фиброз левого желудочка) и пароксизмальной ФП; 2) артериогенная эмболия на фоне уязвимых нестенозирующих атеросклеротических бляшек (АБ) прецеребральных артерий или расслоения; 3) аортогенная эмболия на фоне уязвимой атеромы дуги или нисходящего отдела аорты; 4) парадоксальная эмболия на фоне ООО, дефекта межпредсердной перегородки или легочной артериовенозной фистулы и 5) канцер-ассоциированная эмболия вследствие гиперкоагуляции, небактериального тромботического эндокардита и попадания опухолевых клеток. Источники кардиоэмболии низкого риска важны как потенциальная причина инсульта на популяционном уровне, но оценка их этиологической роли у конкретного больного затруднительна [2, 5, 7, 10, 11].

ESUS устанавливается при наличии нелакунарного инфаркта в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (стеноз <50%), отсутствием больших источников кардиальной эмболии и других специфических причин инсульта. Минимальный объем обследования, необходимый для диагностики, включает: компьтерную (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) томографию головного мозга, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование сердечного ритма не менее 24 ч, исследование экстра- и интракраниальных артерий, кровоснабжающих зону инфаркта, с помощью селективной, МР- или КТ-ангиографии либо дуплексного сканирования в сочетании с транскраниальным допплером [5, 10] (рис. 1).

Главная идея ESUS заключается в единстве патогенеза тромбоэмболии на фоне больших (когда доказана эффективность оральных антикоагулянтов) и малых или скрытых источников церебральной эмболии. Данный взгляд основывается, помимо патогенетических предпосылок, на показанном в подгрупповом анализе исследования WARSS преимуществе варфарина перед аспирином в отношении 2-летнего риска повторного ИИ или смерти с более существенным снижением риска у пациентов с эмболической локализацией очага и при наличии ООО [5]. В настоящее время в рамках концепции ESUS завершены исследования NAVI-GATE ESUS (не выявлено преимуществ ривароксабана перед аспирином при повышении геморрагического риска [12]) и RE-SPECT ESUS (предварительно не найдено преимуществ дабигатрана перед аспирином; NCT02239120).

#### Кардиальные причины КИ

Клинически явная ФП служит причиной каждого 4-го инсульта. При этом у 15% больных о ФП известно на момент возникновения инсульта, еще у 8% пациентов она впервые выявляется на ЭКГ при поступлении в стационар и у других 5% — с помощью дополнительной телеметрии или 24-часового холтеровского мониторирования в стационаре [13]. Совершенствование технологий в последние годы позволяет мониторировать сердечный ритм от 1 года до 3 лет путем подкожной имплантации петлевого регистратора ЭКГ, а также более длительное время с использованием искусственных водителей ритма [14]. В существующих клинических рекомендациях срок мониторинга при КИ варьируется от 72 ч до 30 дней [15, 16]. В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных исследований EMBRACE, CRYSTAL-AF и FIND AF randomised, в которых изучалась эффективность пролонгированного ЭКГ-мониторинга при КИ; в них продемонстрирована зависимость частоты выявления ФП от длительности наблюдения. Так, в исследовании CRYSTAL-AF использование петлевого регистратора, имплантированного в первые 3 мес после инсульта, при мониторинге в течение 6 мес способствовало обнаружению ФП у 8,9% пациентов против 1,4% при стандартном мониторировании, после 1 года — у 12,4% против 2,0% и после 3 лет — у 30% против 3%. Сравнительно высокая вероятность выявления первого эпизода ФП после инсульта связана с наличием следующих факторов: возраст ≥75 лет; ≥480 наджелудочковых экстрасистол за сутки; наиболее длинный эпизод предсердной тахикардии длительностью ≥20 сердечных циклов; BNP >100 пг/мл или Nt-proBNP >400 пг/мл; диаметр левого предсердия >45 мм; этиология инсульта в виде артерио-артериальной эмболии; КИ или ESUS; кардиальные причины иные, нежели ФП. Поэтому после базового 72-часового мониторирования ЭКГ целесообразно стратифицировать риск с учетом представленных выше факторов, и при наличии высокой вероятности обнаружения ФП вторым этапом возможно проведение неинвазивного ЭКГ-мониторинга длительностью не менее 7 дней, при отрицательном результате поиск прекращается [17, 18].

Хотя ФП длительно считалась непосредственной причиной тромбообразования и кардиоэмболии, лишь у малой доли больных пароксизм ФП хронологически совпадает с инсультом или транзиторной ишемической атакой [19]. Поэтому ФП может быть маркером предсердной дисфункции или «кардиопатии», которая, в свою очередь, служит непосредственной причиной эмболических событий. Концепция предсердной кардиопатии (кардиомиопатии, атриопатии) заключается в том, что под действием разных этиологических факторов происходит развитие кардиомиопатии предсердий, которая путем механической дисфункции и прокоагуляторных изменений приводит к возникновению инсульта, а посредством электрической дисфункции и фиброза — к прогрессированию  $\Phi\Pi$ , что также вносит вклад в патогенез ИИ [20]. Предсердная кардиопатия наблюдается v 65% пациентов с КИ, и 35-45% пациентов с КИ имеют кардиопатию без ФП [9]. К независимым маркерам предсердной дисфункции относятся: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия; дисперсия зубца Р; увеличение терминального индекса; уровень NT-proBNP; некоторые варианты морфологии ушка левого предсердия по данным МРТ сердца и его фиброз; сниженная пиковая систолическая скорость кровотока в ушке; биомаркеры гиперкоагуляторного статуса, а также полиморфизм генов, ассоциированных с ФП [20]. Поиск оптимального набора данных биомаркеров представляется многообещающим подходом у пациентов с КИ.

Назначение оральных антикоагулянтов с целью вторичной профилактики инсульта возможно только при верификации ФП [21]. Перспективным является выбор антитромботической стратегии на основании оценки признаков предсердной кардиопатии. Так, последующий анализ WARSS показал более высокую эффективность варфарина у пациентов с уровнем NT-proBNP >750 пг/мл [5]. В настоящее время в исследовании ARCADIA проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит аспирин в профилактике повторного инсульта у пациентов с ESUS и предсердной кардиопатией, которая устанавливается при наличии биомаркеров [22].

#### Атероматоз аорты

АДА рассматривается в качестве маркера системного атеросклероза и наиболее сильно ассоциирована с поражением периферических артерий, а также курением. Чаще всего атерома располагается на внутренней кривизне дуги аорты и в устьях трех ее ветвей. Под осложненной АДА понима-

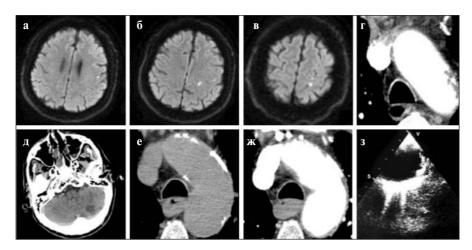


Рис. 2. ИИ на фоне АДА. Пациент А., 72 лет, страдает гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. В 1998 г. перенес инфаркт миокарда, в 2007 г. выполнено аортокоронарное шунтирование. Поступил с жалобами на неловкость в правой руке. При МРТ головного мозга выявлены мелкие рассеянные очаги повышения сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) в корковых отделах бассейна левой средней мозговой артерии (а-в). По данным дуплексного сканирования определен стеноз левых общей и внутренней сонных артерий (25%), при МР-ангиографии стенозов интракраниальных артерий не обнаружено. По результатам трансторакальной ЭхоКГ зафиксировано увеличение полости левого предсердия и диаметра восходящего отдела аорты. При холтеровском мониторировании ЭКГ наблюдалась наджелудочковая эктопическая активность в виде одиночных, парных и групповых экстрасистол и пароксизм наджелудочковой тахикардии (4 эпизода) с частотой сердечных сокращений до 152 в минуту, общей длительностью 25 с. Пузырьковый тест отрицательный. Согласно данным КТ-ангиографии, диаметр аорты в области корня — 40 мм, в восходящем отделе — 40 мм, в области дуги — 37 мм. В области дуги аорты видны АБ с включением кальция, распространяющиеся в просвет до 9 мм. АБ имеют неправильные очертания, с затеками контрастного вещества, не исключается формирование тромботических масс (осложненная атерома, г).

Пациент В., 72 лет, страдает гипертонической болгзнью. Поступил с жалобами на интенсивное ротаторное головокружение и неустойчивость при ходьбе. При КТ головного мозга выявлен инфаркт левого полушария мозжечка (д). Ритм синусовый, по данным трансторакальной ЭхоКГ полости сердца не расширены. По результатам грудной аортографии визуализированы стенозы внутренней сонной артерии справа (80%) и слева (40%), позвоночной артерии справа (90%). Левая подключичная и позвоночная артерии проходимы, контур аорты неровный. Внутримозговые артерии по данным КТ-ангиографии не стенозированы. Обнаружена осложненная атерома дуги аорты (е, ж), которая также визуализирована при ЧПЭхоКГ — гетерогенная АБ (гиперэхогенная с гипоэхогенной центральной частью) с неровными контурами и кратерообразным углублением (3)

ют АБ толщиной  $\geqslant$ 4 мм, с изъязвлением или подвижным компонентом. АДА имеется у 22% пациентов с установленной причиной инсульта и у 61% больных с неизвестной его этиологией. При ЧПЭхоКГ осложненная АДА наблюдается у 21–27% пациентов с инсультом и 5–9% лиц без инсульта. Риск инсульта возрастает с толщиной АБ, и АДА  $\geqslant$ 4 мм является независимым фактором риска повторного инсульта наряду с ФП и каротидным стенозом  $\geqslant$ 70% [23, 24]. Таким образом, в настоящее время АДА, особенно осложненная, рассматривается как один из факторов риска КИ и ESUS.

Развитие инсульта на фоне АДА возможно по эмболическому (фрагменты АБ или кристаллы холестерина) и гипоперфузионному (при локализации атеромы в устье основных ветвей) механизму [23]. АДА, расположенная в среднедис-

тальной части дуги, склонна к эмболизации в левый каротидный бассейн. И хотя основным источником церебральной эмболии служит атерома восходящей части дуги аорты, атерома в дистальной части дуги также может стать причиной эмболии вследствие ретроградного кровотока из нисходящего отдела аорты в диастолу [24, 25]. По данным МРТ эмболия на фоне АДА проявляется мелкими корковыми или расположенными в пограничных зонах очагами, рассеянными в пределах нескольких сосудистых бассейнов. Более крупные корковые очаги могут быть связаны с отщеплением фрагментов осложненной АДА [26].

Основными методами идентификации и характеристики АЛА являются ЧПЭхоКГ и КТ-ангиография. ЧПЭхоКГ считается «золотым стандартом» диагностики АДА, при определении тромба дуги аорты ее чувствительность и специфичность составляют более 90%, однако она обладает существенными недостатками, основными среди которых являются инвазивность, плохая переносимость пациентом и потребность в седации. КТангиография лишена подобных отрицательных сторон, ее проще выполнить в условиях сосудистого отделения. При применении ЧПЭхоКГ или КТ-ангиографии нестабильной (эмбологенной) АДА считается АБ в восходящей аорте или проксимальной дуге, соответствующая ≥1 из следующих критериев: 1) толщина комплекса интима-медиа ≥4 мм при ЧПЭхоКГ либо толщина прилегающей к стенке аорты АБ ≥6 мм при КТ-ангиографии или 2) изъязвленная АБ при ЧПЭхоКГ либо мягкая АБ при КТ-ангиографии. Включение в диагностику данных методов исследования позволяет снизить частоту КИ с 19,2 до 11% за счет увеличения показателей атеротромбо-

тического инсульта [7, 25]. Поиск АДА оправдан у пожилых пациентов: 1) с множественными инфарктами в пределах разных сосудистых бассейнов; 2) с мелкими инфарктами и 3) с корковыми инфарктами или очагами в пограничных зонах [18] (рис. 2).

Пациентам с инсультом на фоне АДА в первую очередь рекомендуется строгий контроль факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [27]. В настоящее время не существует убедительных данных в пользу преимущества применения антиагрегантов или антикоагулянтов при вторичной профилактике ИИ на фоне АДА. Сравнение комбинации аспирина с клопидогрелом и варфарина при АДА >4 мм не продемонстрировало существенных различий в отношении профилактики инсульта [28]. Прием розувастатина в дозе 5 мг в течение

6 мес может привести к стабилизации АДА в сочетании со снижением уровня липопротеинов низкой плотности у пациентов с ИИ [29]. Таким образом, согласно действующим северо-американским рекомендациям, пациентам с ИИ на фоне АДА следует назначать антиагреганты и статины [16].

#### Нестенозирующий атеросклероз

Для определения инсульта как атеротромботического необходимо наличие ипсилатерального очагу стеноза >50% по ASCOD. Тем не менее в последнее время появляется все больше данных в пользу того, что нестенозирующий (<50%) атеросклероз брахиоцефальных артерий служит значимым фактором риска ESUS [30]. Нестенозирующая экстракраниальная АБ может стать источником артерио-артериальной эмболии, а интракраниальная АБ, помимо данного механизма, распространяться в устье перфорирующей артерии (branch atheromatous disease) [9].

В настоящее время можно говорить о смене парадигмы, которая заключается в том, что наравне со степенью стеноза не меньшее влияние на эмболический риск и лечебную тактику оказывают такие структурные параметры АБ, как наличие кровоизлияния, изъязвления, неоваскуляризации, истончения фиброзной капсулы и главным образом объем липидного некротического ядра. Данные признаки свидетельствуют об уязвимости АБ и ее принадлежности к V и, особенно, к VI типу по классификации Американской ассоциации сердца. Нестенозирующие АБ на стороне очага выявляются у каждого 3-го пациента с КИ. Среди АБ со стенозом  $\geqslant 30\%$  VI тип наблюдается в 54% случаев у пациентов с инсультом и в 20% случаев у пациентов с бессимптомным течением. При этом 55% АБ VI типа обнаруживаются при стенозе <70% [30].

Определение эмболического потенциала АБ возможно с помощью высокоразрешающей МРТ сосудистой стенки, в том числе с оценкой накопления контрастного препарата (МРТ АБ), КТ (мультиспиральная КТ и КТ с двумя источниками излучения) и современных методик УЗИ (трехмерное сканирование, контрастирование микропузырьками, МЭД).

МРТ позволяет определить степень активности атеросклероза и уязвимости АБ. Наиболее информативными и часто применяемыми являются MP-последовательности T1 3D по методике сбора данных FSE (fast spin echo) и последовательность градиентного эха, позволяющая идентифицировать кровоизлияние в АБ и липидное некротическое ядро. В дополнение может быть использована методика «черной крови» (black-blood). Все указанные последовательности должны сопровождаться подавлением сигнала от жира. Контрастное усиление с гадолинием необходимо для дифференциации компонентов АБ (например, некротического ядра и фиброзной ткани), идентификации неоваскулярных зон и участков воспаления [9, 31]. Таким образом, высокоразрешающая МРТ сосудистой стенки может потребоваться пациентам: 1) с повторным инсультом в том же сосудистом бассейне; 2) с мелкими рассеянными инфарктами в пределах одного сосудистого бассейна и 3) с подозрением на ВАД [18].

Транскраниальный допплер с определением церебральных микроэмболических сигналов (microembolic signals, MES) информативен в идентификации нестабильных АБ [31]. MES наблюдаются у 43% пациентов с клинически манифестным каротидным стенозом по сравнению с 10% больных с бессимптомным стенозом; наличие хотя бы од-

ного MES повышает риск развития церебральных событий у пациентов с инсультом в 7,5 раза и эмболических событий у пациентов без инсульта в 13,4 раза, тогда как отсутствие MES указывает на очень низкую вероятность клинической манифестации стеноза [32].

В клинических исследованиях не зафиксировано преимуществ антикоагулянтов перед антиагрегантами во вторичной профилактике инсульта у пациентов с интракраниальным атеросклерозом. Хирургическое лечение нестенозирующих АБ также не превосходит консервативную терапию во вторичной профилактике. Поэтому, как и при АДА, основное место во вторичной профилактике КИ на фоне нестенозирующего атеросклероза, в том числе интракраниального, занимают антиагреганты [27]. Назначение статинов (особенно в высоких дозах) ассоциировано с уменьшением толщины АБ. Изменение объема липидного ядра рассматривается в качестве наиболее информативного индикатора эффективности терапии статинами. Так, применение розувастатина при бессимптомных малых и умеренных стенозах приводит к уменьшению объема некротического ядра на 41% за год [30, 33]. В целом, как и в случае бессимптомных стенозов, считается, что наличие липидного некротического ядра, гематомы и изъязвления АБ является оптимальной клинической ситуацией для назначения высоких доз статинов. Более того, таким пациентам необходимы УЗИ-контроль и мониторинг клинических и МРТ-признаков эмболии, они также могут нуждаться в реваскуляризации, несмотря на небольшой процент стеноза [34].

#### Скрытый онкологический процесс

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вносят основной вклад в структуру смертности, и все большее внимание экспертов уделяется их коморбидности. ИИ развивается у 7—15% пациентов со злокачественными новообразованиями (3НО), как правило, в первые месяцы после диагностики рака. Вместе с тем у половины пациентов со 3НО имеет место КИ. ЗНО наблюдаются у каждого 10-го госпитализированного пациента с инсультом, онкологический процесс сопровождается повышенным риском ИИ, а также его более тяжелым течением, рецидивированием и летальностью [35].

Механизмы ИИ у пациентов со ЗНО включают: гиперкоагуляцию, небактериальный тромботический эндокардит, парадоксальную и опухолевую эмболию, а также потенциацию классических причин инсульта (атеросклероз и ФП). Гиперкоагуляция при ЗНО вызвана активацией клеточных молекул адгезии муцином, секретируемым аденокарциномами, высвобождением тканевых факторов свертывания, приводящих к активации VII и XII факторов; повреждением эндотелиальных клеток цитокинами; активацией тромбоцитов; подавлением выработки протеина С; внутрисосудистым лимфоматозом, а также повышением вязкости крови при миелопролиферативных заболеваниях. Особым клиническим вариантом ассоциированной со ЗНО гиперкоагуляции является синдром Труссо – спонтанные рецидивирующие или мигрирующие эпизоды артериальной эмболии вследствие небактериального тромботического эндокардита, венозного тромбоза или их сочетания. У половины пациентов с инсультом и ЗНО выявляется микроэмболия по данным транскраниальной допплерографии, связанная с высоким уровнем Д-димера. Тромботические события

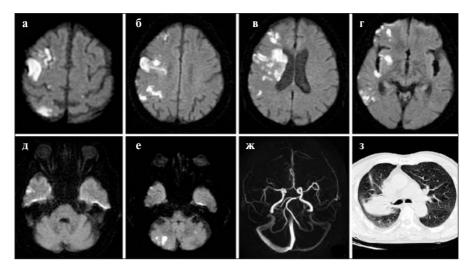


Рис. 3. Канцер-ассоциированный ИИ. Пациент С., 73 лет, страдает раком легкого (периферическое плоскоклеточное заболевание верхней доли правого легкого с централизацией, Т3N×M1). В 10 ч утра внезапно возникли слабость в левых конечностях и нарушение речи. Помимо инсульта, диагностирован тромбоз плечевой артерии справа, выполнена тромбэктомия. При МРТ головного мозга обнаружены множественные фокусы инфаркта белого и серого вещества, имеющие гиперинтенсивные характеристики сигнала на ДВИ b-1000 (а−е), рассеянные в пределах обоих каротидных и базилярного (преимущественно справа) бассейнов без признаков нарушения проходимости внутримозговых сосудов по данным МР-ангиографии (ж). При дуплексном сканировании сонных артерий выявлены стенозы (≤35%), позвоночные артерии проходимы. Кардиопоиск не выявил источника эмболии. При КТ грудной клетки диагностировано центральное объемное образование правого легкого с прорастанием в верхнедолевой бронх и его вторичной обтурацией (з)

особенно характерны для пациентов с аденокарциномами, опухолями легких, поджелудочной и молочной желез, а также желудка [1, 9, 35, 36].

У пациентов с КИ и скрытым онкологическим процессом отмечаются повышенный уровень Д-димера, фибриногена и СРБ, наличие множественных очагов инфаркта в нескольких сосудистых бассейнах, а также нутритивная недостаточность, тогда как для развернутого онкологического процесса типичны очаги в пограничных зонах полушарий большого мозга и мозжечка [35, 37, 38] (рис. 3). У таких пациентов происходит постепенное формирование неврологического дефицита в течение нескольких часов или дней. Из-за наличия множественных очагов у пациентов с канцер-ассоциированным инсультом возникает энцефалопатия. Также у них в анамнезе присутствует системная артериальная или венозная тромбоэмболия. У большей части пациентов инсульт развивается на развернутой стадии ЗНО с метастазами, хотя в некоторых случаях он может быть первым проявлением онкологического заболевания [35, 37].

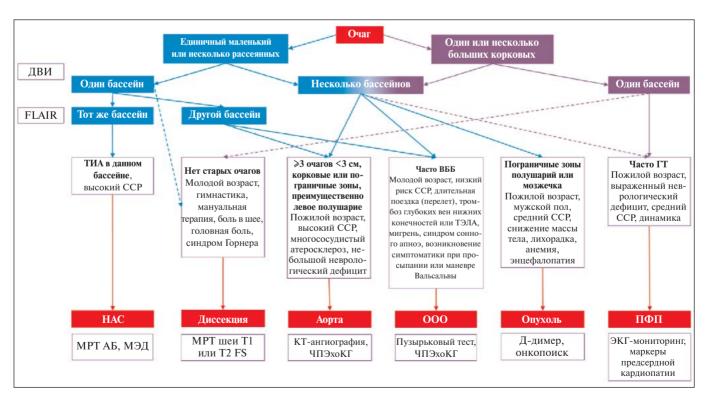


Рис. 4. Алгоритм обследования при КЭИ, основанный на МРТ-паттерне очагов. Пунктирной стрелкой указана менее вероятная причина; ГТ — геморрагическая трансформация; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; НАС — нестенозирующий атеросклероз; ПФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий

Оценка уровня Д-димера и онкологический поиск целесообразны, особенно у пациентов пожилого возраста: 1) с недостаточной выраженностью традиционных факторов риска инсульта; 2) с атипичными симптомами; 3) с множественными инфарктами в разных сосудистых бассейнах. Онкологический поиск индивидуален, зависит от возраста и обычно включает оценку уровня Д-димера, СРБ, КТ грудной клетки, брюшной полости и таза [18].

Вопрос об оптимальном варианте антитромботической терапии у пациентов с канцер-ассоциированным инсультом остается открытым [35]. Особое внимание при лечении данной группы пациентов должно уделяться профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии [39].

#### Диагностические алгоритмы

Согласно позиции О.Ү. Вапд и соавт. [18] и нашим собственным представлениям, первый этап диагностики при КИ заключается в детальном анализе МРТ-паттерна инсульта с оценкой распределения очагов на ДВИ и FLAIR (рис. 4). S. Ryoo и соавт. [7] показано, что КИ на фоне ООО развивается у пациентов молодого возраста, с относительно низким сердечно-сосудистым риском, при этом очаги часто располагаются в вертебробазилярном бассейне, тогда как при АДА КИ возникает в пожилом возрасте, на фоне высокого ССР, мелкие очаги выявляются в корковых или пограничных зонах. Пациенты с КИ на фоне ФП характеризуются пожилым возрастом, относительно невысоким ССР и большими корковыми инфарктами [7].

Помимо исследований, представленных на рис. 1 и 4. некоторые авторы предлагают на втором (развернутом) этапе диагностики проводить гематологическое тестирование с оценкой артериальных (всем пациентам) и венозных (при наличии праволевого шунта) коагуляционных тестов, а на третьем этапе (специализированное обследование) исключать генетические причины (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes – MELAS, CADASIL, болезнь Фабри), церебральный васкулит, проводить онкологический поиск, а также пролонгированный до 1-3 лет ЭКГ-мониторинг [2]. Гиперкоагуляторный статус встречается у 3-21% пациентов с ИИ и, за исключением антифосфолипидного синдрома, ассоциирован с венозными тромбозами [9]. Диагностическую ценность имеют тесты на тромбофилию у молодых пациентов без сосудистых факторов риска, с рецидивирующими артериальными или венозными тромбозами и положительным семейным анамнезом [40].

#### Заключение

Таким образом, пациенты с КИ — наиболее сложная для диагностики категория больных с острым нарушением мозгового кровообращения, и установление данного типа инсульта является отправной точкой для дальнейшего диагностического поиска, основанного на тщательном анализе нейровизуализационных данных, а также на углубленном ангио- и кардиопоиске. Использование при этом диагностических алгоритмов позволит увеличить процент выявления причин КИ и, следовательно, подобрать адекватную вторичную профилактику, снизив частоту развития повторных инсультов.

# ЛИТЕРАТУРА

- 1. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol.* 2016 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016. 2. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2065-74. doi: 10.1056/NEJMcp1503946.
- 3. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):13-22. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4): 13-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22
- 4. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4-11. [Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-4-11
  5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source:

- the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- 6. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):903-913. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5. Epub 2015 Jul 27.
- 7. Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 22;5(3):e002975. doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
- 8. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(8):3-12. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke at a young age. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):3-12. (In Russ.)].
- 9. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. Circ Res. 2017 Feb 3;120(3):527-540. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447. 10. Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):42-9. [Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry,
- Psychosomatics. 2014;6(2S):42-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49 11. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. Stroke. 2017 Apr;48(4):867-872. doi: 10.1161/ STROKEAHA.116.016414. Epub 2017 Mar 6. 12. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(23):2191-2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16. 13. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Apr; 14(4):377-87. doi: 10.1016/S1474-4422(15) 70027-X. Epub 2015 Mar 4. 14. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J,
- et al. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 15;5(3):e002944. doi: 10.1161/JAHA.115.002944. 15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.
- 15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
- 16. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in

Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR. 00000000000000024. Epub 2014 May 1. 17. Haeusler KG, Gröschel K, Köhrmann M, et al. Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke. Clin Res Cardiol. 2018 Oct;107(10):871-880. doi: 10.1007/s00392-018-1256-9. Epub 2018 Apr 27.

patients with stroke and transient ischemic attack.

18. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1186-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720. Epub 2014 Feb 27.

19. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. Circulation. 2014 May 27;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCU-LATIONAHA.113.007825. Epub 2014 Mar 14. 20. Elkind MSV. Atrial Cardiopathy and Stroke Prevention. Review. Curr Cardiol Rep. 2018 Sep. 12;20(11):103. doi: 10.1007/s11886-018-1053-0. 21. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):55-60. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;6(3):55-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/ 2074-2711-2014-3-55-60

22. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019 Feb;14(2):207-214. doi: 10.1177/1747493018799981. Epub 2018 Sep 10.

23. Kong Q, Ma X. Contributing Mechanisms of

23. Kong Q, Ma X. Contributing Mechanisms o Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Dec;24(12):2653-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.033. Epub 2015 Oct 27

24. Zavala JA, Amarrenco P, Davis SM, et al. Aortic arch atheroma. *Int J Stroke*. 2006 May;1(2):74-80. doi: 10.1111/j.1747-4949.

2006 00026 x

25. Cui X, Wu S, Zeng Q, et al. Detecting atheromatous plaques in the aortic arch or supra-aortic arteries for more accurate stroke subtype classification. Int J Neurosci. 2015 Feb:125(2):123-9. doi: 10.3109/00207454.2014. 915825. Epub 2014 May 21. 26. Kim SW, Kim YD, Chang HJ, et al. Different infarction patterns in patients with aortic atheroma compared to those with cardioembolism or large artery atherosclerosis. J Neurol. 2018 Jan;265(1):151-158. doi: 10.1007/ s00415-017-8685-7. Epub 2017 Nov 24. 27. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический журнал. 2014;19(2):4-10. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international guidelines and clinical practice. Nevrologicheskii zhurnal. 2014;19(2):4-10. (InRuss.)]. 28. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel Plus Aspirin Versus Warfarin in Patients With Stroke and Aortic Arch Plaques. Stroke. 2014 May;45(5):1248-57. doi: 10.1161/ STROKEAHA.113.004251. Epub 2014 Apr 3. 29. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. Atherosclerosis. 2015 Apr;239(2):476-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.021. Epub 2015 Feb 16. 30. Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. J Neurol Sci. 2017 Nov 15;382: 49-52. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.027. Epub 2017 Sep 20.

31. Brinjikji W, Huston J<sup>3rd</sup>, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurol Sci.* 2017 Nov 15;382:49-52. doi: 10.1016/j.jns.2017. 09.027. Epub 2017 Sep 20.

32. Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol*.

2008 Jul;255(7):953-61. doi: 10.1007/s00415-008-0638-8. Epub 2008 May 6.

33. Migrino RQ, Bowers M, Harmann L, et al. Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Aug 3;13:37. doi: 10.1186/1532-429X-13-37.

34. DeMarco JK, Spence JD. Plaque Assessment in the Management of Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. Neuroimaging Clin N Am. 2016 Feb;26(1):111-27. doi: 10.1016/ j.nic.2015.09.009. Epub 2015 Oct 17. 35. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. Ann Neurol. 2018 May;83(5):873-883. doi: 10.1002/ana.25227. Epub 2018 Apr 30. 36. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 22;70(8): 926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047. 37. Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. PLoS One. 2012;7(9):e44959. doi: 10.1371/journal.pone.0044959. Epub 2012 Sep 12. 38. Achiha T, Takagaki M, Oe H, et al. Voxel-Based Lesion Mapping of Cryptogenic Stroke in Patient with Advanced Cancer: A Detailed Magnetic Resonance Imaging Analysis of Distribution Pattern. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Jul;26(7):1521-1527. doi: 10.1016/ j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.038. Epub 2017

39. Парфенов ВА. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(3):49-54. [Parfenov VA. Prevention of venous thromboembolic events in ischemic stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;5(3):49-54. [In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2341 40. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. Stroke. 2000 Dec;31(12):3067-78.

Mar 28.

Поступила 20.06.2019

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