Н.В. Пизова

Кафедра нервных болезней и медицинской генетики с нейрохирургией ГБОУ ВПО «ЯГМА»
Минздрава России, Ярославль

Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение

Показана актуальность изучения проблемы инсульта у пациентов молодого возраста (15–45 лет). В соответствии с классификацией TOAST представлены основные патогенетические подтипы ишемического инсульта (ИИ): атеротромбоэмболический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Рассмотрены клиническая картина и принципы диагностики ИИ в молодом возрасте. Особое внимание уделено терапии ИИ. Указано, что ведущим методом терапии у таких больных является тромболитизис, чаще используется внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена; обязательно назначение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, диагностика, лечение.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова pizova@yandex.ru

Subtypes of ischemic cerebral circulation disorders at young age: diagnosis and treatment

N.V. Pizova

*Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics with Neurosurgery,
Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl*

The paper shows that it is urgent to study stroke in young patients aged 15–45 years. In accordance with the TOAST classification, the author presents the major pathogenetic subtypes of ischemic stroke (IS): atherothromboembolic, cardioembolic, lacunar, that of other known and unknown etiology. The clinical picture and diagnostic principles of IS at young age are considered. Particular emphasis is laid on therapy for IS. It is pointed out that the leading therapy option in these patients is thrombolysis; intravenous recombinant tissue plasminogen activator is more frequently used; oral anticoagulants and antiplatelet agents are certain to prescribe.

Key words: ischemic stroke, diagnosis, treatment.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova: pizova@yandex.ru

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что острые ишемические нарушения мозгового кровообращения продолжают доминировать в структуре всех цереброваскулярных расстройств, а инфаркт мозга развивается примерно в 4 раза чаще, чем кровоизлияние в мозг. Но если в первой половине XX в. встречаются единичные работы, посвященные изучению этиологии и клинических проявлений геморрагического и ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте, то уже с 60-х г. прошлого столетия наблюдается повышенный интерес к данной проблеме. Это связано с отчетливой тенденцией к «омоложению» пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. На ИИ, возникающий в молодом возрасте (15–45 лет, по определению ВОЗ), приходится примерно 1% всех инсультов в популяции и 4–12% — в специализированных центрах.

Актуальность изучения проблемы инсульта в молодом возрасте обусловлена тем, что его этиология у значительной части больных отличается от этиологии инсульта в старших возрастных группах и часто остается невыясненной, а это влияет на проведение квалифицированной профилактики повторных инсультов; недостаточно раз-

работан алгоритм обследования этих пациентов; велики медико-социальные последствия инсульта у лиц трудоспособного возраста.

Распространенность инсульта в молодом возрасте, полученная в разных исследованиях [1, 2], варьирует от 3 до 23 на 100 тыс. и увеличивается в последние годы. Средняя ежегодная заболеваемость инсультом у лиц 15–49 лет составляет 11,4 на 100 тыс., а в возрасте 15–44 лет — 6,9 на 100 тыс. Большинство инсультов в этом возрасте являются ишемическими. Во многих исследованиях показано быстрое увеличение заболеваемости у пациентов старше 30 лет.

Общепризнанной классификацией патогенетических подтипов ИИ является классификация TOAST [3]. Выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромбоэмболический — АТИ); кардиоэмболический (КЭИ); вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный — ЛИ); инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии.

АТИ развивается вследствие атеросклероза крупных артерий головного мозга. У пациентов этой группы

Таблица 1. Кардиальные источники эмболии высокого и среднего риска

Источники высокого риска	Источники среднего риска
Механические протезы клапанов сердца, мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла, инфаркт миокарда (<4 нед), дилатационная кардиомиопатия, глобальная патология движения стенки миокарда, миксома, инфекционный эндокардит	Механические протезы клапанов сердца, мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла, инфаркт миокарда (<4 нед), дилатационная кардиомиопатия, глобальная патология движения стенки миокарда, миксома, инфекционный эндокардит, пролапс митрального клапана, кальцификация митрального клапана, митральный стеноз и недостаточность, небактериальный эндокардит, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, трепетание предсердий, инфаркт миокарда (>4 нед, но <6 нед), биологические протезы клапанов сердца

наблюдаются клинические симптомы поражения коры больших полушарий (афазия, центральные парезы и др.), ствола мозга или мозжечка. Начало АТИ — чаще прерывистое, ступенеобразное, с постепенным нарастанием симптоматики на протяжении часов или суток. Нередко АТИ дебютирует во время сна. Отмечается атеросклеротическое поражение экстра- и/или интракраниальных артерий (выраженный стенозирующий, окклюзирующий процесс, атеросклеротическая бляшка с неровной поверхностью, с прилежащим тромбом) на стороне, соответствующей очаговому поражению головного мозга. Часто АТИ предшествуют транзиторные ишемические атаки (ТИА). Размер очага поражения может варьировать от небольшого до обширного. Исключены потенциальные источники кардиогенной эмболии.

КЭИ диагностируют у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии (наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска). При компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии определяются повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт >1,5 см. Характерны предшествующие ТИА или ИИ более чем в одном артериальном бассейне. Исключена потенциальная артерио-артериальная эмболия. ИИ у пациентов со средним риском кардиальной эмболии при отсутствии других причин расценивают как КЭИ.

Описано более 20 кардиальных нарушений, сопряженных с эмболическими осложнениями: неревматическая фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, тромбоз левого желудочка сердца, митральный стеноз, эндокардит и др. Не все эти патологические состояния могут быть обнаружены при физикальном исследовании. Латентные пароксизмы фибрилляции предсердий, пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок, аневризма межпредсердной перегородки, атерома дуги аорты, миксома левого предсердия, открытое овальное окно и другая патология сердца не проявляются специфичными симптомами. Выделяют кардиальные источники эмболии высокого и среднего риска (табл. 1).

ЛИ — следствие окклюзии мелкого сосуда, его верифицируют на основании следующих критериев. В клинической картине часто встречается один из традиционных лакунарных синдромов: чисто двигательный, чисто сенсорный, сенсомоторный дефицит, атактический гемипарез и синдром дизартрии (неловкости в руке) при отсутствии нарушений корковых функций. Характерно наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) или са-

харного диабета (СД). При КТ и МРТ изменения могут не определяться или обнаруживаются субкортикальные/стволовые повреждения <1,5 см. Отсутствуют потенциальные источники кардиоэмболии или стеноза ипсилатеральной мозговой артерии >50%.

Среди редких причин ИИ — неатеросклеротическая ангиопатия, заболевания крови и др. При КТ/МРТ головного мозга выявляется инфаркт мозга любого размера и любой локализации. При диагностических исследованиях должна быть обнаружена одна из редких причин инфаркта мозга, исключены кардиальные источники эмболии и атеросклеротическое поражение церебральных артерий.

К редким в общей популяции, но гораздо более частым у больных молодого возраста причинам ИИ относятся:

- диссекция (расслоение стенки) одной из магистральных артерий головы или (реже) мозговой артерии. Причиной диссекции в большинстве случаев является травма. У части больных с диссекцией обнаруживаются заболевания соединительной ткани, у части — причина остается неясной. Диссекция вызывает ИИ у 13% больных молодого возраста. Развитие ИИ часто предшествуют головная боль и боль в шее на стороне диссекции, которые могут появиться за несколько дней или (реже) за несколько недель до развития инсульта;

- эритремия — опухолевое заболевание кроветворной системы. Для ИИ при эритромии характерно нарастание очаговой неврологической симптоматики в течение нескольких дней или (реже) недель и даже месяцев;

- атифосфолипидный синдром (АФС) — повышение концентрации антител к фосфолипидам, запускающих гиперкоагуляционный каскад, приводящий к тромбозу артерий и вен и развитию преходящих нарушений мозгового кровообращения и ИИ. При АФС ИИ возникает в молодом возрасте, чаще у женщин. Также при АФС могут наблюдаться спонтанное прерывание беременности, распространенные кожные изменения в виде ветвящихся livedo (при подтипе АФС — синдроме Снеддона), эпилептические припадки, малая хорея;

- гипергомоцистеинемия (≥ 10 ммоль/л), которая приводит к венозным и артериальным тромбозам;

- мигренозный инсульт — ИИ возникает во время мигренозного приступа, вызывая истинный мигренозный инфаркт. В этих случаях неврологические проявления ауры соотносятся с локализацией ишемического повреждения мозга при нейровизуализации. При этом данный эпизод головной боли идентичен предшествующим атакам мигрени, за исключением персистирования неврологического дефекта более 60 мин;

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных подтипов ИИ

Признак	АТИ	КЭИ	ЛИ	ИИ другой установленной этиологии
Поражение коры или мозжечка	+	+	—	+/-
Лакунарный синдром	—	—	+	+/-
Кортикальный, мозжечковый или подкорковый инфаркт >1,5 см	+	+	—	+/-
Подкорковый инфаркт или инфаркт ствола мозга <1,5 см	—	—	+/-	+/-
Стеноз крупной церебральной артерии	+	—	—	—
Кардиальный источник эмболии	—	+	—	—
Другие причины	—	—	—	+

• наследственные сосудистые заболевания, к которым относятся митохондриальная патология, болезнь Фабри, наследственные тромбофилии, наследственные формы гипергомоцистеинемии, семейная (аутосомно-доминантная) гиперхолестеринемия, а также лакунарные инфаркты при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (поврежденный ген расположен на хромосоме 19q12).

Инсульт неустоновленной этиологии (криптогенный) констатируют при регистрации нескольких равновероятных причин, при отсутствии вероятной или достоверной причины после полноценного обследования и в случае, когда необходимо обследование не проведено.

Сравнительная характеристика основных подтипов ИИ приведена в табл. 2.

Криптогенный инсульт встречается в 24–36% случаев [4–6]. Н.Р. Adams и соавт. [7] при наблюдении с 1977 по 1993 г. 329 молодых пациентов обнаружили у них около 60 различных причин инсульта. У молодых пациентов в Корее АТИ выявлен в 20,8% случаев, окклюзия мелких сосудов — в 17,4%, КЭИ — в 18,1%, неустоновленная причина ИИ — в 16,8% и другие известные причины — в 26,8% [8]. В другом исследовании, в котором участвовало 272 молодых пациента, в 36% наблюдений отмечалась неустоновленная этиология ИИ, в 21% — АТИ, в 17% — КЭИ, в 17% — неатеросклеротическая васкулопатия, в 9% — другие известные этиологические факторы [9]. В Японии с 1990–2000 гг. обследовано 133 больных 16–50 лет. ЛИ определялся у 34 (26%) пациентов, АТИ — у 16 (21%), КЭИ — у 44 (33%), другая известная причина ИИ — у 27 (20%) и неустоновленная причина — у 12 (9%). Наиболее часто среди редких причин встречалось расслоение артерии (у 9 пациентов), преимущественно позвоночной (у 8 из 9) [10].

В исследовании Р. Cerrato и соавт. [11], из 273 больных 16–49 лет с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, включая ТИА и инсульт, поражение крупных сосудов диагностировали у 43 (16%), чаще в возрасте старше 40 лет (36 случаев), патологию мелких сосудов — у 48 (17%), и также чаще в возрасте старше 40 лет (41 случай). КЭИ обнаружен у 66 (24%) пациентов. Боль-

шинство этих пациентов имели низкий эмболический риск: открытое овальное окно (39 пациентов, в 8 случаях риск ассоциировался с аневризмой межпредсердной перегородки), аневризма межпредсердной перегородки (12) и миксоматозное поражение митрального клапана (3). Инсульт в результате других известных причин наблюдался у 51 (19%) пациента. Расслоение артерии, наиболее часто в каротидном бассейне, диагностировано у 35 пациентов. Коагулопатии и васкулиты выявлены у 5 и 6 пациентов соответственно. Инсульт неизвестной этиологии отмечался у 65 (24%) пациентов, в одинаковом числе случаев во всех возрастных группах.

Одним из крупнейших стало исследование J. Putaala и соавт. [12], проведенное в Финляндии. У 1008 пациентов молодого возраста с инсультом изучали частоту основных этиологических причин согласно критериям TOAST (табл. 3).

Частота расслоения внечерепных артерий варьирует от 2% в ранних исследованиях [4] до 24% в более поздних [6]. J.M. De Bruy и соавт. [13] у 44% пациентов с расслоением позвоночной артерии отметили внечерепное поражение, у 56% — внутричерепное, при этом в 38% случаев расслоение было двусторонним.

Концепция гетерогенности инсульта, указывающая на многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития острой церебральной ишемии, существенно повлияла на выбор стратегии лечения больных ИИ, а также на его вторичную профилактику. Использование классификации подтипов ИИ уже в начальный период заболевания является важным условием правильного прогноза, выбора профилактических мероприятий оптимальной лечебной тактики [14–17].

Основа терапии ИИ — тромболизис, при этом чаще используется внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Антитромботические препараты, включающие оральные антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательны для всех пациентов с ИИ или ТИА [18]. Сегодня ацетилсалициловая кислота (АСК) является «золотым стандартом» профилактики повторного некардиоэмболического инсульта [15]. Результаты проспективного наблюдения около 40 тыс. больных ИИ показали, что раннее (в первые 2 сут

с момента развития инсульта) применение АСК предупреждает 9 повторных инсультов или смертельных исходов у 1000 больных в течение 1 мес лечения [19].

Применение комбинированных препаратов, содержащих, помимо аспирина, вещества, обладающие гастропротективным действием, таких как препарат кардиомагнил, позволяет значительно снизить риск осложнений. В одной таблетке кардиомагнила содержится 75 мг (или 150 мг) ацетилсалициловой кислоты и 15,2 мг (или 30,39 мг) гидроксида магния. Гидроокись магния является наиболее быстродействующим антацидом, что важно, так как АСК быстро всасывается из желудка: значимые концентрации в плазме крови достигаются уже через 15–20 мин. В подавляющем большинстве случаев эффективен прием 1 таблетки кардиомагнила в день.

Эффективность варфарина доказана для первичной и вторичной профилактики тромбоэмболий при мерцательной аритмии, после протезирования клапанов сердца. Доза варфарина подбирается с учетом показателей международного нормализованного отношения (МНО), которые надо периодически (каждые 4–8 нед) контролировать. МНО должно быть при фибрилляции предсердий $\geq 2,0$ (оптимально 2,0–3,0), при протезированных клапанах – 3,0–4,0 [20]. Метаанализ пяти исследований эффективности варфарина у пациентов с мерцательной аритмией, перенесших КЭИ или ТИА, показал, что при регулярном приеме варфарина риск повторного ИИ снижается на 68% [21].

Нейропротективная терапия направлена на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое поражение головного мозга [22]. В настоящее время цитиколин – единственное нейропротективное средство, положительный эффект которого, по данным метаанализа, отмечен в Европейских рекомендациях по ведению больных ИИ. Метаанализ, проведенный Кохрановской группой, включал данные 7 исследований, объединивших 1963 пациента, которые получали цитиколин в дозе от 500 до 2000 мг/сут [23]. Суммарный показатель смертности и инвалидизации в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно, $p < 0,00001$).

В нашей стране в качестве нейропротективных используются средства, оказывающие антигипоксическое и антиоксидантное действие, устраняющие гипоксию, обеспечивающие аэробный путь гликолиза и активизацию метаболизма с образованием высокоэнергетических макроэргов, опасность появления свободных радикалов нивелируется их антиоксидантными свойствами. Актовегин обладает комплексным механизмом действия, обуславливающим многообразие его фармакологических свойств. Особое значение в механизме действия актовегина придают его активизирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов. Это связано, прежде всего со способностью препарата повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к улучшению аэробной продукции энергии в клетке. Происходит улучшение оксигенации в микроциркуляторной системе. Одновременно улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами – простациклина и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление [24, 25]. Эффективность актовегина в дозе 1000–2000 мг/сут в остром периоде инсульта, в том числе и у пациентов с тяжелым течением заболевания, отмечена в различных исследованиях, причем более раннее начало лечения (до 6 ч от появления первых симптомов) позволяло снизить летальность [26–28].

Таблица 3. Этиология ИИ по критериям TOAST у 1008 молодых пациентов [12]

Этиология ИИ	Всего больных (n=1008)	М. (n=628)	Ж. (n=380)	p	15–44 лет (n=544)	45–49 лет (n=464)	p
АТИ	76 (7,5)	56 (8,9)	20 (5,3)	0,03	21 (3,9)	55 (11,9)	<0,001
КЭИ	198 (19,6)	123 (19,6)	75 (19,7)	1,0	119 (21,9)	79 (17,0)	0,05
Заболевания мелких сосудов	139 (13,8)	97 (15,4)	42 (11,1)	0,05	41 (7,5)	98 (21,1)	<0,001
Другие уточненные причины	262 (26,0)	155 (24,7)	107 (28,2)	0,2	164 (30,1)	98 (21,1)	0,001
Множественные этиологические причины	21 (2,1)	8 (1,3)	13 (3,4)	0,02	14 (2,6)	7 (1,5)	0,3
Невыясненная причина при полном обследовании	226 (22,4)	133 (21,2)	93 (24,5)	0,2	153 (28,1)	73 (15,7)	<0,001
Невыясненная причина при неполном обследовании	86 (8,5)	56 (8,9)	30 (7,9)	0,6	32 (5,9)	54 (11,6)	0,001

Примечание. В скобках – процент больных.

1. Haapaniemi H., Hillbom M., Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke* 1997;28:26–30.
2. Kittner S.J., McCarter R.J., Sherwin R.W. et al. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke* 1993;24(1):113–5.
3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:35–41.
4. Kittner S.J., Stern B.J., Wozniak M. et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:890–4.
5. Lee T.H., Hsu W.C., Chen C.J. et al. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 2002;33:1950–5.
6. Nedeltchev K., der Maur T.A., Georgiadis D. et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:191–5.
7. Adams H.P.Jr, Kappelle L.J., Biller J. et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995;52:491–5.
8. Kwon S.U., Kim J.S., Lee J.H. et al. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000;101:19–24.
9. Varona J.F., Guerra J.M., Bermejo F. et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. *Eur Neurol* 2007;57(4):212–8.
10. Yonemura K., Kimura K., Hasegawa Y. et al. Analysis of ischemic stroke in patients aged up to 50 years. *Rinsho Shinkeigaku* 2000;40(9):881–6.
11. Cerrato P., Grasso M., Imperiale D. et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(2):154–9.
12. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1195–203.
13. De Bray J.M., Penisson-Besnier I., Dubas F. et al. Extracranial and intracranial vertebrobasilar dissections: diagnosis and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:46–51.
14. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемического нарушения мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Cons Med* 2001;3(5):218–21.
15. Суслина З.А., Танашиян М.М. Антитромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицинская книга, 2004;110 с.
16. Barnett H.J.M. Stroke by cause: some common, some exotic, some controversial. *Stroke* 2005;36:2523–5.
17. McCabe D.J.H., Rakhit R.D. Antithrombotic and interventional treatment options in cardioembolic transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:14–24.
18. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
19. Alberts M.J. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71–86.
20. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22(20):1852–923.
21. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30(6):1223–9.
22. Сергеев Д.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю. и др. Новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2011;4:56–63.
23. Saver J.L., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2002;33:353.
24. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин. В сб.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002;18–24.
25. Румянцева С.А. Фармакологические характеристики и механизм действия актовегина. В сб.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002;3–9.
26. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Анализ эффективности различных лекарственных препаратов в лечении инсультов. В сб.: Актовегин в неврологии. М., 2002;152–64.
27. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. *Леч нервн бол* 2001;2:7–12.
28. Федин А.И., Румянцева С.А. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. *Интенсивная терапия ишемического инсульта. Рук-во для врачей. М.: Медицинская книга, 2004;160–251.*