

УДК 616.831-005.4

Ю.А. Бурса\*, Л.В. Тимченко, М.В. Колодина

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ \*Ю.А. Бурса, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: painkiller82@mail.ru

В статье представлен клинический случай ишемического инсульта у молодого человека 37 лет на фоне тяжелой кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца, повторные инфаркты миокарда с кардиомиопатией и прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью). Пациенту была выполнена операция – ортотопическая трансплантация сердца. Через месяц развилась клиника острого нарушения мозгового кровообращения, был установлен диагноз: ишемический инсульт в правом каротидном бассейне с формированием обширного очага ишемии в правой лобно-височно-подкорковой области. Состояние осложнилось нарастающим отеком головного мозга с дислокационным синдромом. В процессе диагностического поиска у больного была выявлена генетически обусловленная тромбофилическая предрасположенность в виде мутации генов свертывающей системы крови – ингибитора активатора плазминогена (*PAI гетерозигота*), гликопротеида Ia (*ITAG 2 гетерозигота*), *F7 гетерозигота*; генетический полиморфизм, ассоциированный с нарушением фолатного цикла – *MTHFR 1298 гетерозигота*, *MTR гетерозигота*. Выявленные мутации в гетерозиготном состоянии в генах предрасположенности к тромбофилическим осложнениям служат фоном к нарушению взаимодействия свертывающей и противосвертывающей системы, которые могут появиться при выявлении факторов, запускающих механизм ее развития.

В случае с данным пациентом можно говорить о вторичной тромбофилии как причине ишемического инсульта на фоне кардиальной патологии, повторных инфарктов миокарда, операции ортотопической трансплантации сердца, ожирения. Все вышеперечисленное позволило в последующем назначить пациенту соответствующую патогенетически обоснованную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, прием препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В с целью вторичной профилактики тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ортотопическая трансплантация сердца, генетически обусловленная тромбофилическая предрасположенность, мутация генов.

Ю.А. Бурса\*, Л.В. Тимченко, М.В. Колодина

## CLINICAL CASE OF THE YOUNG PATIENT WITH ISCHEMIC STROKE AND GENETICALLY CAUSED THROMBOPHILIC PREDISPOSITION

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ \*Y.A. Bursa, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1<sup>st</sup> May street, 167, e-mail: painkiller82@mail.ru

We present a clinical case of an ischemic stroke in a young man, 37 years in the setting of severe cardiac pathology (coronary heart disease, repeated myocardial infarctions with a cardiomyopathy and progressing chronic heart failure).

This patient had an orthotopic heart transplantation. In a month we observed an intense violation of cerebral blood circulation, the diagnosis was established: an ischemic stroke in the right carotid pool with formation of the advanced area of ischemia in the right fronto-temporal and subcortical area. Total condition was complicated with cerebral edema and dislocation syndrome.

In the course of diagnostic search this patient demonstrated genetically caused thrombophilic predisposition in the form of gene-mutation of the blood coagulating factor – plasminogen activator inhibitor (*PAI - heterozygote*), a glycoprotein Ia (*ITAG 2 heterozygote*), *F7 heterozygote*; the genetic polymorphism associated with violation of a folate cycle - *MTHFR 1298 heterozygote*, *MTR heterozygote*. The revealed mutations in heterozygous state genes with predisposition to thrombophilic complications can serve as a background for disorders in anti-coagulation and coagulation system which can appear at identification the factors starting the mechanism of its development. In a case with this patient, we speak about a secondary thrombophilia as a reason of an ischemic stroke in the setting of cardiac

pathology, repeated myocardial infarctions, orthotopic heart transplantation, obesity. All above-mentioned factors allowed to administer reasonable pathogenetically justified antiagregant and anticoagulant therapy, folic acid drugs, group B vitamins for a purpose of secondary prevention of thrombotic complications.

**Key words:** ischemic stroke, orthotopic cardiac transplantation, genetically caused thrombophilic predisposition, gene-mutation.

Ишемический инсульт – острое нарушение кровообращения в головном мозге с развитием стойких симптомов поражения, вызванных инфарктом в мозговое вещество [3]. Инсульт – одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [1], которая наносит огромный ущерб не только отдельным пациентам и их семьям, но и экономике многих стран. Россия не является исключением. Еще более ситуация усугубляется тем, что в последнее время все больше появляется пациентов молодого возраста. У большинства таких больных этиология инсульта отличается от причин заболевания людей старшего возраста и часто остается невыясненной. А это имеет значения как для постановки точного диагноза и назначения лечения, так и для проведения профилактики повторных инсультов и инфарктов. Причины ишемического инсульта у молодых людей могут быть самыми разнообразными:

1. Кардиоэмболический инсульт. Эмболия из сердца, которая может возникать в результате образования эмбола в камерах сердца или вследствие патологии клапанного аппарата сердца [6]. Ведущее значение среди причин кардиогенной эмболии имеет пароксизмальная неревматическая фибрилляция предсердий [1].

2. Атеротромботический инсульт. Острый тромбоз в области атеросклеротической бляшки или артерио-артериальная эмболия из нестабильной распадающейся бляшки, расположенной в артериях головы и шеи. Кроме того, стенозы этих артерий являются одной из частых причин гемодинамического инсульта [1].

3. Гемодинамические причины, например, сочетание выраженного сужения либо деформации артерий (угловые изгибы, петлеобразование), аномалии сосудистой системы мозга (разобщение Виллизиева круга, гипоплазия артерий) [3]. А также случаи сдавления одной из магистральных артерий головы с нарушением системного кровотока в результате резкого падения артериального давления (физиологическое – во время сна и артериальная гипотензия – ортостатическая, ятрогенная). Необходимо указать патогенетические факторы, такие как гиповолемия в результате падения минутного объема сердца (уменьшение ударного объема сердца вследствие ишемии миокарда, значительное снижение частоты сердечных сокращений, кровопотеря) [1].

4. Наличие выраженных гемореологических изменений, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза может также быть причиной ишемического ин-

сульта [3]. Также как и деструкция стенок мелких артерий с их сужением или полной закупоркой, которая возникает в результате длительно существующей артериальной гипертензии с резкими скачками АД [6].

Зачастую имеет место сочетание нескольких причин и факторов в развитии данной патологии, что и будет представлено на примере нашего пациента.

#### *Клинический случай*

*Пациент С., 37 лет, с 30 лет страдал ишемической болезнью сердца, в 2007 году перенес первый Q – негативный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, проводилась попытка реканализации правой коронарной артерии. Несмотря на проводимое комплексное лечение, состояние постепенно ухудшалось, нарастала сердечная недостаточность, фракция сердечного выброса по результатам эхокардиографии в 2009 году составила 28%. В декабре 2014 года мужчина перенес повторный Q – позитивный инфаркт миокарда передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенки левого желудочка. Была выполнена успешная транслюминальная чрескожная коронарная ангиопластика, пациента выписали с улучшением. С апреля 2015 года состояние ухудшилось за счет нарастания сердечной недостаточности, фракция сердечного выброса 13-15%. По жизненным показаниям с крайне высокими рисками молодому человеку в апреле 2015 годы была выполнена операция – ортотопическая трансплантация сердца.*

Из анамнеза жизни известно, что стаж курения больного – более 23 лет. Страдал астмой по анамнезу, легкое течение. Ожирение 1 степени. В остальном без вредных привычек, другие хронические заболевания отрицает. Молодой человек проходил ежегодные профилактические осмотры, где и были выявлены: ишемическая болезнь сердца, гипертония на фоне избыточной массы тела. Со слов пациента, причины их не выяснялись, обследования на антифосфолипидный синдром и тромбофилию не проводились. С целью профилактики принимал аспирин, нерегулярно.

*Спустя месяц после проведения трансплантации сердца, в условиях кардиологического отделения у пациента развилась клиника острого нарушения мозгового кровообращения. Пациент был найден на полу в палате, лицом вниз, вокруг него были рвотные массы выпитой жидкости, моча. При объективном исследовании выявлено: пациент в сознании, речь замедленная, заторможенная. На вопросы отвечает, гово-*



Рис. 1. КТ-сканы головного мозга, 2-е сутки от начала развития ОНМК. Ишемия в правой лобно-височно-подкорковой области.

рит, что встал с кровати, «ноги не держали», упал, подняться не смог. Некоторые моменты амнезирует.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 ударов в минуту. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 90 ударов в минуту. Живот мягкий безболезненный при пальпации. При неврологическом осмотре выявлена левосторонняя центральная гемиплегия, гемигипестезия. Больной был переведен в реанимационное отделение, экстренно выполненная КТ головного мозга очагового поражения не выявила. Дифференциальный диагноз проводился между ОНМК и эпилептическим приступом с постиктальным левосторонним гемипарезом. Тромболитическая терапия не применялась, так как за сутки до этого пациенту выполнялось оперативное вмешательство – биопсия миокарда. При проведении КТ исследования в динамике через сутки была выявлена ишемия в правой лобно-височно-подкорковой области (рис. 1). Учитывая наличие в дебюте ОНМК судорожного приступа, также была выполнена ЭЭГ. Заключение: выраженные изменения корковой ритмики дисрегуляторного характера с региональным акцентом в правой центрально-височно-затылочной области.

По результатам дуплексного (триплексного) сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий – ЭХО-признаки проходимости брахиоцефальных артерий в экстракраниальном отделе, малого диаметра ПА справа. УЗДГ: гемодинамически значимых изменений не выявлено, линейная скорость кровотока диффузно снижена.

По результатам лабораторных исследований в ОАК эритроциты  $3,94 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 125 г/л, гематокрит 41,3%, тромбоциты  $258 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $16,4 \times 10^9/л$ .

Биохимический анализ крови: общий белок 55,3 г/л, креатинин 76,6 ммоль/л, мочевины 10,39 ммоль/л, АСТ 8,1 ЕД/л, АЛТ 35,3 ЕД/л, общий билирубин 6,4 ммоль/л, альбумин 32,8 г/л, натрий 138,2 ммоль/л, калий 4,47 ммоль/л, хлориды 113 ммоль/л, глюкоза 4,64 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновое время – 11 сек., АЧТВ – 21,8 сек., фибриноген – 3,71 г/л, МНО – 1,01.

Пациенту была назначена комплексная терапия ишемического инсульта (инфузионная терапия – антиагреганты, антикоагулянты в профилактических дозировках, нейропротекторы и антиоксиданты; антиконвульсанты – Депакин Хроно из расчета 20 мг\кг (вес пациента – 90 кг) массы тела в сутки – 1800 мг в сутки в два приема; реабилитационные мероприятия, профилактика и лечение осложнений, отека головного мозга).

На девятые сутки от начала ОНМК состояние больного несколько ухудшилось за счет нарастания сонливости, стал быстро истощаться, инструкции выполнял с промедлением, замедленно. В неврологическом статусе сохранялась левосторонняя гемиплегия, гемигипестезия, левосторонний центральный прозопарез. При выполнении экстренной КТ головного мозга была выявлена отрицательная КТ динамика ишемии в правой лобно-височно-подкорковой области, дислокационный синдром. Отмечалось смещение срединных структур влево до 5,5 мм (рис. 2). Решением консилиума с участием нейрохирургов было продолжено консервативное лечение, усилена противоотечная терапия.

Состояние пациента стабилизировалось с тенденцией к улучшению, появились минимальные движения в левых конечностях.

Учитывая молодой возраст пациента, анамнез и характер клинической картины заболевания, кардинальные и неврологические эпизоды тромботической направленности, было принято решение провести обследование на антифосфолипидный синдром, полиморфизм генов свертывающей системы крови, фолатного цикла.

Были получены следующие результаты обследования. Кардиолипид класса IgG 0,9 Ед/мл, кардиолипид класса IgM 1,5 ед/мл, HLA антитела 1-го и 2-го классов не выявлены, ANA антиядерные антитела (скрининг) – отрицательно, Р-ANCA – отрицательно, С-ANCA – положительно (++) , Криоглобулин 0,06, антитела к нативной ДНК – отрицательно, гомоцисте-

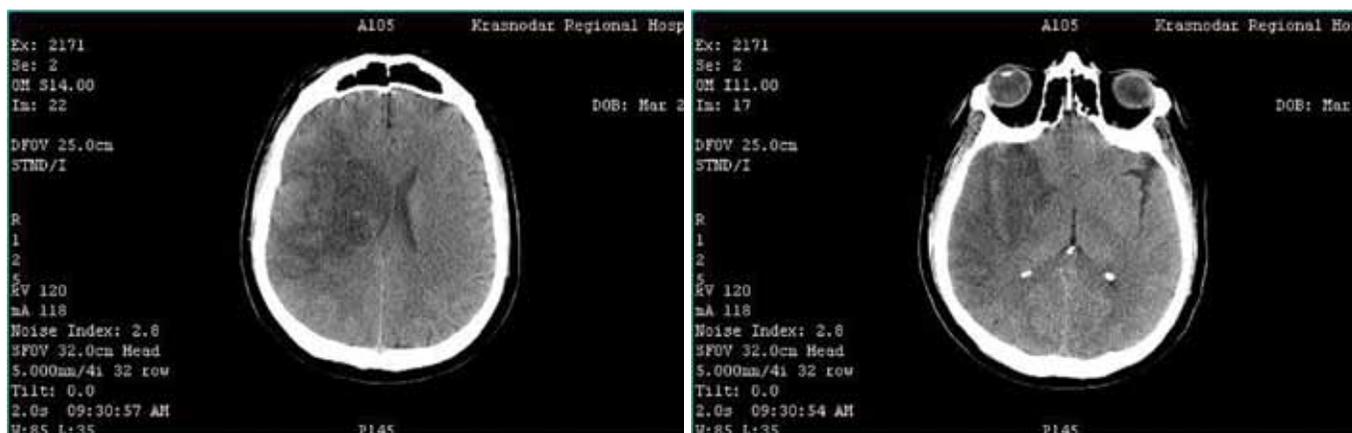


Рис. 2. КТ-сканы головного мозга, 9-е сутки от начала ОНМК. Отрицательная КТ-динамика ишемии в правой лобно-височно-подкорковой области. Дислокационный синдром.

ин 12,4 мкмоль/л, LE клетки не обнаружены, лактат плазмы крови 3,47 ммоль/л, иммуноглобулин G 5,11 г/л, иммуноглобулин M 1,00 г/л, иммуноглобулин A 0,93 г/л, система комплемента: C3 - 1,26 г/л, система комплемента: C4 - 0,3 г/л.

Развернутая биохимическая коагулограмма: агрегация тромбоцитов с адф – 56,5%, протромбиновое время – 11 сек., протромбиновое отношение 0,97, МНО 0,97, АЧТВ 24 сек., АЧТВ отношение 0,84, тромбиновое время 13,3 сек., тромбиновое отношение 0,91, фибриноген 3,56 г/л, пламиноген 103%, активность антитромбина III 151%, Д-димер (автоматический) 784 нг/мл, РФМК 7,5 мг/дл. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен.

Определение генетического полиморфизма: *F7 гетерозигота, ITGA 2 гетерозигота, PAI гетерозигота, MTHFR 1298 гетерозигота, MTR гетерозигота.*

Таким образом, с учетом анамнеза, клинической картины и на основании результатов вышеизложенных лабораторных исследований, антифосфолипидный синдром и первичная тромбофилия не были подтверждены, но у пациента имела место наследственно обусловленная тромбофилическая предрасположенность в виде мутации генов свертывающей системы крови – ингибитора активатора пламиногена (*PAI гетерозигота*), гликопротеина *Ia (ITAG 2 гетерозигота)*, *F7 гетерозигота*, а также генетический полиморфизм, ассоциированный с нарушением фолатного цикла (*MTHFR 1298 гетерозигота, MTR гетерозигота*), которая в совокупности с приобретенными в течение жизни неблагоприятными причинными факторами (сидячий малоподвижный образ жизни, курение более 23 лет, ожирение, плохая экологическая обстановка), привели к нарушению взаимодействия свертывающей и противосвертывающей системы, запуску каскада патологических реакций, ассоциированных с повышенной вязкостью крови и склонностью к тромбозам. В случае с данным пациентом можно говорить о вторичной тромбофилии как причине ишемическо-

го инсульта на фоне кардиальной патологии, повторных инфарктов миокарда, операции ортотопической трансплантации сердца, ожирения.

После проведения всего комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий, молодой человек был выписан домой в удовлетворительном состоянии, в неврологическом статусе отмечалась положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в левых конечностях до 2,5-3 баллов от исходной гемиплегии. Учитывая тот факт, что выявленная у пациента генетически обусловленная тромбофилическая предрасположенность неоднократно проявила себя в виде кардиальной и неврологической симптоматики, а также наличием двухволновой полной необратимой агрегации с АДФ-5 (65%) на фоне приема аспирина, с целью вторичной профилактики ОНМК было принято решение о назначении приема антиагрегантных препаратов (клопидогрель 75 мг в сутки ввиду резистентности к препаратам аспиринового ряда). Также был показан прием препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В. На всем протяжении периода лечения и наблюдения за больным уровень гомоцистеина находился на верхних границах нормы.

Лечение и наблюдение больного продолжалось амбулаторно под двойным контролем невролога и кардиолога в поликлинике по месту жительства, которых он посещал один раз в месяц, и один раз в три месяца пациент проходил контрольные осмотры в поликлиническом отделении кардио-торакального центра. За период наблюдения в течение двух лет у пациента не было нарастания неврологической симптоматики и повторных эпизодов нарушений мозгового кровообращения, также не отмечено ни одного эпилептического приступа. На последний контрольный осмотр к кардиологу и неврологу поликлинического центра грудной хирургии молодой человек не приехал. Был направлен запрос по месту жительства. Согласно полученным данным из поликлиники, больной последние полгода нерегулярно принимал назначен-

ные лекарственные средства вторичной профилактики инсульта и инфаркта миокарда, мотивируя это улучшением состояния. На ежемесячные осмотры, консультации, беседы к участковому врачу перестал являться. Контакт с больным по его инициативе был частично прерван, так как общение проходило только по телефону. Больной внезапно скончался в домашних условиях. По результатам патологоанатомического вскрытия причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии, отек легких.

#### Заключение

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение является еще одним свидетельством того, что каждый конкретный пациент должен рассматриваться в комплексе всех его коморбидных заболеваний. Зачастую патогенетические факторы являются во многом общими. Высока вероятность того, что, если бы пациент был обследован более детально ранее, еще в тридцатилетнем возрасте, когда на этапе профосмотров были выявлены ишемическая болезнь сердца, гипертония на фоне избыточной массы тела, средства вторичной профилактики были бы назначены уже тогда. Возможно, не случилось бы повторных инфарктов, не понадобилась бы трансплантация сердца, с последующим обширным ишемическим инсультом и грубой инвалидизацией молодого 37-летнего мужчины. Но детальное обследование и лечение началось только после того, как у пациента случился повторный инфаркт миокарда, и молодой человек сменил место жительства и место работы. Ранее он жил и наблюдался в другом регионе страны.

Только благодаря слаженной работе специалистов разной направленности: кардиологов, хирургов, неврологов, реабилитологов стало возможно назначение больному патогенетически обоснованной и эффективной терапии, и средств вторичной профилактики. Увы, эффективность профилактических мероприятий зачастую не является стопроцентной и прогнозируемой ввиду ряда причин, не зависящих от врача. Пациенты не всегда следуют медицинским рекомендациям, что приводит к фатальным последствиям как в описанном случае. В таких ситуациях важно не останавливаться в просветительско-профилактической работе для достижения максимально положительного исхода для пациента.

#### Литература/References

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика: под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. М. МЕДпресс-информ. 2009. С.288. [Suslina Z.A., Piradova M.A. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. 2nd ed., Moscow: MEDpress-inform. 2009. p. 288. (In Russ.)].

2. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 593 с. [Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. Neurology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 593 p. (In Russ.)].

3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология и нейрохирургия: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 368 с. [Gusev E.I., Kononov A.N., Geht A.B. Clinical guidelines. Neurology and neurosurgery. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 368 p. (In Russ.)].

4. European Stroke Initiative Recommendations, 2004. Available at: <http://www.eusi-stroke.org>

5. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты. Клиническая медицина. 1991;8:11-7. [Bokarev I.N. Thrombophilic states and their clinical aspects. *Clinical Medicine*. 1991;8:11-7. (In Russ.)].

6. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: М.: Медицина, 4-е изд., перераб. и доп., 2005. 744 с. [Yakhno N.N. Diseases of nervous system: The management for doctors. 4rd ed., rev. and exp. Moscow, 2005. 744 p. (In Russ.)].

7. Bonita R., Beaglehole R., Asplund K. Current Opin Neurol. 1994;7:5-10.

8. Williams G.R., Jiang J.G., Matchar D.B., Samsa G.P. Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent) stroke. 1999;30(12):2523-2528.

**Сведения об авторах**

**Бурса Ю.А.**, врач-невролог, неврологическое отделение для больных с ОНМК, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: [painkiller82@mail.ru](mailto:painkiller82@mail.ru).

**Тимченко Л.В.**, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: [TLV2908@yandex.ru](mailto:TLV2908@yandex.ru).

**Колодина М.В.**, к.м.н., врач-кардиолог, консультативно-диагностическая поликлиника, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия) E-mail: [kolodina.mv@mail.ru](mailto:kolodina.mv@mail.ru).

#### Сведения об авторах

**Бурса Ю.А.**, врач-невролог, неврологическое отделение для больных с ОНМК, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: [painkiller82@mail.ru](mailto:painkiller82@mail.ru).

**Тимченко Л.В.**, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК, НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: [TLV2908@yandex.ru](mailto:TLV2908@yandex.ru).

**Колодина М.В.**, к.м.н., врач-кардиолог, консультативно-диагностическая поликлиника, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия) E-mail: [kolodina.mv@mail.ru](mailto:kolodina.mv@mail.ru).

#### Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.11.2018 г.

#### Author credentials

**Bursa Y.A.**, neurologist, head of the neurological department for patients with ACVE, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: [painkiller82@mail.ru](mailto:painkiller82@mail.ru)

**Timchenko L.V.**, neurologist, head of the neurological department for patients with ACVE, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: [TLV2908@yandex.ru](mailto:TLV2908@yandex.ru).

**Kolodina M.V.**, CMS, kardiologist of diagnostic center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: [kolodina.mv@mail.ru](mailto:kolodina.mv@mail.ru).

#### Conflict of interest: none declared.

Accepted 12.11.2018