



Случай из практики

Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 3.
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 3.

Случай из практики
УДК 616-009.11
10.35177/1994-5191-2022-3-14

РОЛЬ ТРОМБОФИЛИИ И ЕЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ ИНСУЛЬТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Марина Анатольевна Пеганова^{1✉}, Владимир Михайлович Коваленко², Елена Алексеевна Полукарова³,
Светлана Станиславовна Зиборова⁴, Василий Николаевич Узун⁵

¹⁻³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, Новокузнецк, Россия

^{1✉}marinapeganova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9022-1736>

²kafedra_terapia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3544-5862>

³elenapolukarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2909-9449>

⁴⁻⁵Новокузнецкая городская клиническая больница № 1, Новокузнецк, Россия

⁴ziborova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3600-4375>

⁵uzun_vn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7432-695X>

Аннотация. Утрата трудоспособности, инвалидизация и высокая смертность ставят инсульт у молодых в ряд наиболее актуальных проблем современной неврологии. Сложность ее обусловлена недостаточной изученностью вопроса, отличием причин развития инсультов от таковых в старших возрастных группах, поздней обращаемостью молодых людей в специализированные центры из-за отсутствия настороженности и недооценки тяжести состояния. Приводим случай трудности диагностики причины ишемического инсульта у здоровой женщины 27 лет. Только в анализах на генетические маркеры тромбофилии удалось выявить мутации в ферментах фоллатного цикла с гипергомоцистеинемией, которая сыграла возможную роль триггера в тромбозе сосудов головного мозга. Наличие описанных полиморфизмов в большинстве случаев требует назначения антиагрегантов и витаминов группы В в сочетании с фолиевой кислотой. Неврологическая симптоматика ишемического инсульта после проведения тромболитической терапии полностью регрессировала.

Ключевые слова: инсульт у молодых, наследственная тромбофилия, гипергомоцистеинемия, мутации в ферментах фоллатного цикла, тромбоз, тромболизис, маркеры тромбофилии.

Для цитирования: Роль тромбофилии и ее генетических маркеров в развитии инсульта у лиц молодого возраста / М.А. Пеганова, В.М. Коваленко, Е.А. Полукарова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 87-91. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-14>.

THE ROLE OF THROMBOPHILIA AND ITS GENETIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF STROKE IN YOUNG PEOPLE

Marina A. Peganova^{1✉}, Vladimir M. Kovalenko², Elena A. Polukarova³, Svetlana S. Ziborova⁴, Vasily N. Uzun⁵

¹⁻³Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians Novokuznetsk -Branch Campus of the FSBEI FPE
RMACPE MOH, Novokuznetsk, Russia

^{1✉}marinapeganova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9022-1736>

²kafedra_terapia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3544-5862>

³elenapolukarova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2909-9449>

⁴⁻⁵City Clinical Hospital № 1, Novokuznetsk, Russia



⁴ziborova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3600-4375>

⁵uzun_vn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7432-695X>

Abstract. Disability and a high mortality rate put stroke in young people among the most urgent problems of modern neurology. Its complexity is due to the insufficient knowledge of the issue, the difference between the causes of strokes in older age groups and young population, late referral of young people to specialized centers due to the lack of alertness and underestimation of the severity of the condition. Hereditary thrombophilia can be considered as a provocateur of strokes in young people. We present a case of difficulty in diagnosing the cause of ischemic stroke in a healthy 27-year-old woman. Only in analyzes for genetic markers of thrombophilia, it was possible to identify mutations in the enzymes of the folate cycle with hyperhomocysteinemia, which played a possible role as a trigger in cerebral thrombosis. The presence of the described polymorphisms in most cases requires administration of anti-platelet agents and B vitamins in combination with folic acid. Neurological symptoms of ischemic stroke completely subsided after thrombolytic therapy.

Keywords: stroke in young people, hereditary thrombophilia, hyperhomocysteinemia, mutations in folate cycle enzymes, thrombosis, thrombolysis, thrombophilia markers

For citation: The role of thrombophilia and its genetic markers in the development of stroke in young people / M.A. Peganova, V.M. Kovalenko, E.A. Polukarova, et al. // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 3. – P. 87-91. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-14>.

Ежегодно в мире более 2 млн молодых людей страдает от ишемического инсульта и его частота за последние десятилетия растет. По данным различных исследований, частота инсульта в молодом возрасте (18-45 лет по данным ВОЗ) колеблется от 2,5 до 20 % [1, 7, 8, 13]. В 25-43 % случаев инсульта у молодых этиология остается неизвестной [14]. Сложность представляет недостаточная изученность данного вопроса, отсутствие общепринятого алгоритма действия. Традиционные причины инсульта встречаются в молодом возрасте значительно реже, чем в общей популяции [3, 2, 9, 12]. Молодые люди имеют значительно более широкий спектр факторов риска, чем пожилые [11, 14]. В качестве провокатора инсульта в некоторых ситуациях можно рассматривать наследственную тромбофилию [7, 12]. В настоящее время известно более 100 факторов риска и состояний, которые в различных комбинациях способствуют развитию тромбозов и сосудистых эпизодов [1].

Ретроспективные и проспективные исследования показывают тесную связь гипергомоцистеинемии и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Гипергомоцистеинемия свидетельствует о нарушении метаболизма метионина, или о дефиците фолиевой кислоты, витаминов В6, В12, или о нарушении функции почек. Гомоцистеин (ГЦ) обладает выраженным токсическим

действием на клетку. Для защиты от повреждающего действия ГЦ существуют специальные механизмы выведения его из клетки в кровь. Однако при избытке его в крови мишенью становится внутренняя поверхность сосудов. Страдают эндотелиальные клетки, что повышает риск тромбозов. Высокие уровни ГЦ вызывают окислительный стресс, усиливают агрегацию тромбоцитов и вызывают активацию коагуляционного каскада, что ведет к нарушению эндотелий зависимой вазодилатации и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток [14]. Повышение уровня ГЦ может быть обусловлено генетическими факторами. Наиболее распространенным ферментным дефектом, который связан с повышением уровня ГЦ, является мутация гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), а также метионинсинтазу (MTR) и редуктазу MTR (MTRR), участвующие в фолатном цикле и метаболизме гомоцистеина [1, 14]. Негенетические факторы (аутоиммунные процессы, беременность и послеродовой период, недостаточное поступление витаминов В1, В6, В12, фолиевой кислоты, заболевания почек, курение, употребление большого количества кофеина) могут вносить свой вклад в развитие заболевания [1]. В то же время простое, дешевое, эффективное и безопасное лечение может в десятки раз снизить риск многих жизненно опасных заболеваний и осложнений.

Материалы и методы

Всего за 2019 год в неврологическом отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) Новокузнецкой городской клинической больницы № 1 (НГКБ № 1) было диагностировано 28 случаев ишемического инсульта у молодых из 1 020 всех ишемических инсультов, что составило 3 %. В отделении активно используются высокотехнологические методы лечения [4, 5]. Одному молодому пациенту удалось провести тромбэкстракцию и троим тромболитическую терапию. У 21 был выход за пределы терапевтического окна, у двоих судороги в

момент инсульта, у одного малый неврологический дефицит, у одного инсульт случился во сне. Приводим один из этих случаев.

Пациентка 27 лет была доставлена 6.07.19 г. в 10:55 в НГКБ № 1 с жалобами на нарушение речи, снижение силы в левых конечностях, онемение в левой половине лица и левых конечностях. Накануне в течение двух дней женщина испытывала головные боли в лобно-теменной области. 6.07.19 г. в 10:20 на фоне относительного благополучия внезапно нарушилась речь («стала шепелявить, язык заплетался»),



появились онемение, затем слабость в левых конечностях. Осмотрена неврологом, проведена МРТ головного мозга, которая выявила очаг ишемии в базальных подкорковых ядрах правого полушария головного мозга. Молодая женщина была экстренно госпитализирована в неврологическое отделение для больных с ОНМК с диагнозом: ЦВБ. Лакунарный инсульт в бассейне СМА справа, острейший период, центральный парез VII пары ЧМН слева, левосторонний гемипарез I-II ст, левосторонняя гемигипестезия, дизартрия, 3 степень клинических проявлений. По шкале Рэнкина – 4 балла, NIHSS – 7 баллов.

Из анамнеза известно, что в сентябре 2018 г. пациентка заметила припухание подушечек пальцев кистей в течение суток, которое купировалось самостоятельно. В октябре 2018 г. перенесла острый тонзиллит с повышением температуры до 40 градусов. Принимала нурофен, антисептики местно. Через несколько дней отметила припухание коленных, лучезапястных суставов, межфаланговых суставов стоп, подушечек пальцев кистей, высыпания на бедрах. С этими жалобами была госпитализирована в стационар по месту жительства с предварительным диагнозом узловатая эритема. Было выявлено ускорение СОЭ до 25 мм/ч, РФ – отрицательно. СРБ, криоглобулин в норме. Получала плазмаферез, антигистаминные препараты с положительной динамикой.

С детства молодая женщина страдала хроническим тонзиллитом. В гинекологическом анамнезе 1 беременность, 1 роды. Родила ребенка в 2016 году, в 2018 вышла на работу. Родители и младший брат здоровы, у бабушки деформирующий артроз.

При поступлении в отделение состояние больной средней степени тяжести за счет гемипареза. Кожные покровы и слизистые чистые. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные. АД 130/90 мм рт. ст. Вес – 53 кг, рост – 165 см.

В неврологическом статусе – глазные щели равны, движения глазных яблок в полном объеме, нистагм нет. Лицо асимметрично за счет сглаженности носогубной складки слева. Глотание не нарушено. Дизартрия. Язык отклоняется влево. Симптомы орального автоматизма отсутствуют. Снижена сила в левых конечностях до 3,5 баллов. Патологический рефлекс Бабинского слева, клонус левой стопы. Левосторонняя гемигипестезия.

МРТ-головного мозга выявила лакунарный инфаркт в базальных ядрах средней мозговой артерии справа.

ЭХО-КГ патологии не обнаружила. АД справа и слева 130/90, SpO₂ – 98 %, Температура 36,5, ЧД – 18 в мин., гликемия – 5,2 ммоль/л, тромбоциты – 250×10⁹/л, АЧТВ – 28 с, МНО – 1.14.

Поскольку больная поступила в период терапевтического окна (в течение 35 минут от начала заболевания) и не имела противопоказаний, была проведена тромболитическая терапия с препаратом Актилизе в дозе 50 мл (5 мл болюсно, 45 через перфузор). В течение первого часа произошел регресс симптоматики по

NIHSSc 7 до 1 балла, а в течение 24 часов – полный регресс неврологической симптоматики. На следующий день после введения тромболитика обнаружены множественные мелкие (5-7 мм) гиперемизированные папулы на предплечьях, плечах, бедрах, голених, кистях и стопах с уплотнением в центре, зудящие, с местным повышением температуры. Появилась отечность проксимального межфалангового сустава IV пальца справа, плюсне-фалангового сустава слева, а также левого голеностопного и локтевых суставов. При наблюдении папулы увеличились в размерах до 10-12 мм. Больная была осмотрена ревматологом и обследована в отделении на предмет системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, болезни Фабри которые не подтвердились. Нв – 133 г/л, лейкоциты – 4,9×10⁹/л, тромбоциты – 245×10⁹/л, СОЭ – 7 мм/ч, креатинин – 72 ммоль/л, СРБ – 2,1 мг/л, гамма-глобулины – 25,5, АЧТВ – 27 с, фибриноген – 2,4 г/л, гепатиты, ВИЧ – отриц., суточный белок – 0,169 г/л, АТ к ДНК-отриц., РФ – отриц., ANA – отриц., Scl – 70 отриц., антифосфолипидные антитела – отрицательны, ANCA – отриц.

Эхокардиография чреспищеводная, суточное мониторирование АД и ЭКГ, УЗИ внутренних органов патологии не выявили.

Через 24 часа после тромболитизиса по СКТ сохранился лакунарный инфаркт в базальных ядрах справа. Геморрагической трансформации, увеличение очага ишемии не произошло. По шкале Рэнкина – 0 (4) балла, NIHSS – 0 (7).

Учитывая криптогенный характер инсульта, женщина консультирована гемостазиологом. По результатам дополнительных обследований была выявлена гиперагрегация тромбоцитов (сАДФ-90,4 % при норме до 80 %, с коллагеном 92,1 % при норме до 85 %, с адреналином до 90,2 % при норме до 80 %, с ристоцетином 89,4 % при норме до 85 %). Показатели коагуляционного гемостаза отклонений от нормы не показали. Определены генетические маркеры тромбофилии. Выявлены полиморфизмы генов гетерозиг.: ф. XIII (фибринстабилизирующий фактор), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), ITGB3-интегрин тромбоцитов; гомозиготные MTHFR-2-ген метилентетрагидрофолат-редуктазы, MTRR-ген метионин-синтазы-редуктазы. Гомоцистеин – 32 ммоль/л (№ 4-10 ммоль/л). Антитела к B2-GP1, Ат к КЛ (антитела к кардиолипину), ПТ (мутация протромбина), АФАТ (фактор активации тромбоцитов), Ат к ЦЦП (антитела к циклическому цетруллинсодержащему пептиду), РФ (ревматоидный фактор), АНКА (антитела к цитоплазме нейтрофилов), АНА (антинуклеарные антитела) – в пределах нормы.

В связи с полученными результатами анализов больной рекомендован курсовой прием фолиевой кислоты, витаминов B6, B12.

В настоящее время женщина чувствует себя хорошо, очаговые симптомы не повторялись. Она родила второго ребенка, которому на данный момент шесть месяцев.



Результаты и обсуждение

Таким образом, в 2019 году в отделении для больных с ОНМК НГКБ № 1 выявлено 3 % молодых пациентов с ишемическим инсультом из общего числа больных с ишемическим инсультом. Далеко не всем удалось оказать высокотехнологичную помощь, так как молодые люди, как правило, поздно обращались к врачам. Не имея сосудистых факторов риска, они связывали свои жалобы с цервикалгией, отлеживанием конечностей, временным недомоганием и считали, что все пройдет самостоятельно. У описанной нами пациентки 27 лет неврологическая симптоматика ишемического инсульта после проведения тромболитической терапии полностью регрессировала. Возникли трудности в диагностике причины ОНМК у молодой здоровой женщины. В первую очередь были исключены основные традиционные факторы риска (гипертония, дислипидемия, сахар-

ный диабет, вредные привычки и ожирение). Были рассмотрены и более редкие системные заболевания, которые тоже могут приводить к инсульту. Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, болезнь Фабри у пациентки не диагностированы, оральные контрацептивы не принимала. Только в анализах на генетические маркеры тромбофилии удалось выявить мутации в ферментах фоллатного цикла с гипергомоцистеинемией, которая сыграла возможную роль триггера в тромбозе сосудов головного мозга. Наличие описанных полиморфизмов в большинстве случаев требует назначения антиагрегантов и витаминов группы В в сочетании с фолиевой кислотой. Мы рекомендуем всем пациентам до 45 лет с криптогенным ишемическим инсультом проведение скрининга на наследственные тромбофилии с определением содержания гомоцистеина.

Список источников

1. Катаев П.В., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Сичинова Д.К. Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – № 3 (11). – С. 11-15.
2. Крыжановский С.А., Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В., Крыжановская С.Ю. Состояние микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 6-9.
3. Кулеш А.А., Нуриева Ю.А., Сыромятникова Л.И. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (1). – С. 24-30.
4. Пеганова М.А., Пеганов А.И., Верещагин М.А., Бондаренко Н.А., Чеченин А.Г. Опыт эндоваскулярного лечения в региональном сосудистом центре города Новокузнецка // Журнал неврологии и психиатрии. Материалы 11-го Всероссийского съезда неврологов и 6-го конгресса Национальной организации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119. – С. 572.
5. Пеганова М.А., Чеченин А.Г., Верещагин М.А., Пеганов А.И., Писарева И.А., Бондаренко Н.А. Успешный опыт тромбэктомии при окклюзии левой позвоночной артерии у женщины в послеродовом периоде // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 91-93.
6. Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В., Баранова Н.С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18-50 лет // Consiliummedicum. – 2021. – № 23 (2). – С. 122-126.
7. Пизова Н.В., Скачкова О.А., Пизов Н.А., и др. Криптогенный инсульт в молодом возрасте: диагностические трудности и новые терапевтические возможности // Поликлиника. – 2019. – № 3. – С. 18-22.
8. Ревегук Е.А., Карпов С.М. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 5. – С. 61-62.
9. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография. – Хабаровск: Изд-во ДУГМУ, – 2008. – 156 с.
10. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 81-87.
11. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults – a Focused Update // Stroke. – 2020. – № 51 (3). – P. 729-35.
12. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply // Lancet Neurol. – 2014. – № 13 (10). – P. 967.
13. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K., et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // Neurology. – 2012. – № 9. – P. 1781-1787.
14. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T., et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study // Neurologia. – 2009. – № 24 (5). – P. 304-308.
15. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis // New Engl J. Med. – 1998. – № 338 (15). – P. 1042-50.



References

1. Kataev P.V., Timchenko L.V., Zhadan O.N., Sichinova D.K. Hereditary thrombophilia and ischemic stroke in young people // *Innovative Medicine of Kuban*. – 2018. – № 3 (11). – P. 11-15.
2. Kryzhanovsky S.A., Sirotin B.Z., Zhmerenetsky K.V., Kryzhanovskaya S.Yu. The state of microcirculation in patients with paroxysmal and permanent forms of atrial fibrillation // *Far Eastern Medical Journal*. – 2012. – № 4. – P. 6-9.
3. Kulesh A.A., Nurieva Yu.A., Syromyatnikova L.I. Causes of ischemic stroke in patients younger than 45 years: analysis of data from the regional vascular center // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2021. – № 13 (1). – P. 24-30.
4. Peganova M.A., Peganov A.I., Vereshchagin M.A., Bondarenko N.A., Chechenin A.G.. Experience of endovascular treatment in the regional stroke center of Novokuznetsk // *Journal of Neurology and Psychiatry. Proceedings of the 11th All-Russian Congress of Neurologists and the 6th Congress of the National Stroke Organization*. – 2019. – Vol. 119. – P. 572.
5. Peganova M.A., Chechenin A.G., Vereshchagin M.A., Peganov A.I., Pisareva I.A., Bondarenko N.A. Successful experience of thrombectomy in postpartum period // *Far Eastern Medical Journal*. – 2019. – № 1. – P. 91-93.
6. Pizov N.V., Skachkova O.A., Pizova N.A., Baranova N.S. Traditional and rare causes of ischemic stroke in people aged 18-50 years old // *Consilium Medicaum*. – 2021. – Vol. 23 (2). – P. 122-126.
7. Pizova N.V., Skachkova O.A., Pizov N.A. et al. Cryptogenic stroke at a young age: diagnostic difficulties and new therapeutic possibilities // *Polyclinic*. – 2019. – № 3. – P. 18-22.
8. Reveguk E.A., Karpov S.M. The prevalence of stroke among young people // *Advances in Current Natural Sciences*. – 2012. – № 5. – P. 61-62.
9. Sirotin B.Z., Zhmerenetsky K.V. Microcirculation in cardiovascular diseases: monograph. – Khabarovsk: FESMU Publishing House, 2008. – 156 p.
10. Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Kimelfeld E.I. Comparative analysis of risk factors and pathogenetic variants of ischemic stroke in young and old age // *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. – 2012. – № 3. – P. 81-87.
11. George M.G. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults – a Focused Update // *Stroke*. – 2020. – № 51 (3). – P. 729-735.
12. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply // *Lancet Neurol*. – 2014. – № 13 (10). – P. 967.
13. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K., et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // *Neurology*. – 2012. – № 7. – P. 1781-1787.
14. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T., et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study // *Neurologia*. – 2009. – № 24 (5). – P. 304-308.
15. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis // *New Engl J. Med*. – 1998. – № 338 (15). – P. 1042-1050.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 31.07.2022.

The article was accepted for publication 31.07.2022.

