

УДК 616.151.5-005.6-084:616.13-089.87

ЕВТУШЕНКО С.К., ФИЛИМОНОВ Д.А., СИМОНЯН В.А., ЛУЦКИЙ И.С., ШЕСТОВА Е.П., МОРОЗОВА Т.М.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Кафедра детской и общей неврологии Учебно-научного института последипломного образования

ОСНОВНЫЕ И НОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Резюме. В лекции даны анализ и оценка существующих базисных факторов риска возникновения цереброваскулярной патологии, способствующих развитию гетерогенных ишемических инсультов (атеросклероз, критические, симптомные и асимптомные стенозы сонных артерий, дислипидемия, патология сердца и др.), обосновываются новые факторы риска, способствующие острому нарушению мозгового кровообращения и хроническим нарушениям мозгового кровообращения, особенно у лиц молодого возраста. Приводятся критерии клинической и параклинической диагностики в целях выявления подобных факторов риска и возможности их коррекции. Лекция предназначена для врачей-интернов неврологов, курсантов-неврологов тематического усовершенствования и предаттестационных циклов, а также семейных врачей.

Ключевые слова: гетерогенный ишемический инсульт, новые факторы риска.

Цереброваскулярная патология, как одна из основных причин смертности, остается наиболее актуальной проблемой современной неврологии. По данным многочисленных эпидемиологических исследований последних лет, смертность от инсультов и инфарктов миокарда во всем мире остается высокой, а в ряде стран Центральной и Восточной Европы показатели смертности ухудшаются. К сожалению, дальнейший рост летальности от инсульта прогнозируется и в будущем [37].

Сегодня практически единственной мерой борьбы с сосудистыми заболеваниями с доказанной эффективностью является коррекция факторов риска. По данным исследования MONICA, в европейских странах снижение смертности от ИБС на 2/3 обусловлено коррекцией общеизвестных факторов риска и лишь на 1/3 — совершенствованием терапевтических подходов. Традиционно к факторам риска цереброваскулярной патологии относят артериальную гипертензию, атеросклероз, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, гиподинамию, курение и др. По данным ряда авторов, с влиянием этих основных факторов можно связать 60 % всех случаев ишемического инсульта.

Проведенные в последние десятилетия многочисленные эпидемиологические исследования привели к

успехам в диагностике как причин инсульта, так и его гетерогенности [22]. При этом к базисным факторам риска, влияющим на возникновение инсульта, относят артериальную гипертензию, атеросклероз пре- и интра-церебральных сосудов, дислипидемию.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническая болезнь сохраняют свою актуальность как ведущие факторы риска цереброваскулярной патологии во всех возрастных группах. Артериальная гипертензия встречается у 15–25 % населения. Около 54 % инсультов можно связать с наличием АГ. При артериальной гипертензии, кроме геморрагического инсульта, достаточно часто развиваются лакунарный и атеротромботический инсульты.

Адрес для переписки с авторами:

Евтушенко Станислав Константинович
83003, Донецк, пр. Ильича, 16
ДонНМУ им. М. Горького,
кафедра детской и общей неврологии ФИПО
centerdcp@gmail.com

© Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Симонян В.А.,
Луцкий И.С., Шестова Е.П., Морозова Т.М., 2013
© «Международный неврологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

АГ способствует разрыву аневризмы и артериовенозной мальформации (АВМ), приводя к субарахноидально-паренхиматозному кровоизлиянию. Существует прямая связь между степенью повышения артериального давления (АД) и риском развития инсульта. Повышение диастолического АД на 7,5 мм рт.ст. в интервале от 70 до 110 мм рт.ст. приводит к увеличению риска развития инсульта в 2 раза. Повышение систолического АД на 12 мм рт.ст., а диастолического на 5 мм рт.ст. увеличивает риск повторного инсульта на 34 %.

Вместе с тем роль артериальной гипертензии в развитии острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в последнее время уточняется. Сегодня особое внимание уделяется морфологическому субстрату артериальной гипертензии — гипертонической артериопатии. Гипертоническая артериопатия включает в себя гипертрофию tunica media, снижение трансмурального транспорта, активацию лизосомальных ферментов.

Коррекция АГ является эффективной мерой профилактики ОНМК в любом возрасте. Вместе с тем не получено достаточно данных в пользу преимущества какого-либо класса антигипертензивных препаратов в отдельных возрастных группах.

Атеросклероз пре- и интрацеребральных сосудов

Атеросклероз крупных сосудов является одним из ведущих факторов развития сосудистых катастроф. При церебральном атеросклерозе основные механизмы, вызывающие инсульт, представлены артерио-артериальной эмболией и гемодинамическими нарушениями. Эмболами чаще всего являются тромбоцитарные агрегаты или тромбы, формирующиеся на атеросклеротических бляшках, реже — части разрушающейся бляшки и кристаллы холестерина.

По данным разных авторов, у 25–50 % пациентов, перенесших инсульт или ТИА, имеется асимптомный (до момента развития сосудистой катастрофы) стеноз прецеребральных сосудов. Вместе с тем сегодня остается открытым вопрос критериев «симптомности» стеноза. Согласно данным, полученным в мультицентровом клиническом исследовании ACAS, под «асимптомным» стенозом следует понимать стеноз сонной артерии, в бассейне кровоснабжения которой отсутствовали преходящие или стойкие очаговые неврологические симптомы, при этом у пациента могут иметься неспецифические проявления хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Однако такой подход не учитывает возможное наличие «немых» инфарктов мозга, что является частой радиологической находкой у пациентов с атеросклеротическим поражением церебральных и прецеребральных сосудов.

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о важной роли именно интрацеребральных микро- и макростенозов в формировании инсультов. В то же время преобладание патологии экстра- или интрацеребраль-

ных сосудов имеет существенные межпопуляционные (расовые) различия, и это обстоятельство объясняется действием еще не обозначенных факторов риска.

Дислипидемия

Наиболее исследованным фактором риска развития атеросклероза является дислипидемия. Многочисленные клинические исследования подтверждают эффективность статинов в снижении риска инсульта. Метаанализ 26 исследований, включавших более 26 000 пациентов, показал снижение риска инсульта с 3,4 до 2,7 %, а нефатального инсульта — с 2,7 до 2.1 %. Тем не менее множество популяционных исследований, проведенных с момента открытия различных фракций липопротеидов, показывают противоречивые результаты. Метаанализ 61 исследования не выявил убедительной ассоциации уровня общего холестерина и смертности от инсульта. В ряде исследований показана лишь слабая статистически значимая связь между уровнем ЛПНП и риском инсульта.

С учетом того, что атеросклероз на стадии сформировавшихся бляшек плохо поддается терапевтической коррекции, сегодня особенно акцентируется внимание на коррекции новых факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза, продолжается поиск более информативных маркеров наличия дислипидемии. Содержание аполипопротеина-В (Апо-В) в плазме коррелирует с уровнем ЛПОНП и ЛПНП, так как каждый из данных липопротеинов содержит одну молекулу Апо-В. Ряд проведенных исследований показывает, что высокий уровень Апо-В является предиктором ОНМК и ИБС. Другое исследование, включавшее катамнестическое наблюдение 286 пациентов с ТИА в анамнезе, показало, что повышение соотношения Апо-В/Апо-А1 является независимым высокоинформативным предиктором ишемического инсульта (ИИ), более значимым, чем традиционное исследование липидограммы [43]. Перспективной считается разработка препаратов, действующих селективно на различные фракции холестерина.

Полученные новые данные по патогенезу развития атеро- и атериосклероза привели к возникновению в клинической ангионеврологии направления по поиску новых факторов риска цереброваскулярной патологии и инсультов в частности.

Крупномасштабное исследование ВОЗ MONICA, проводимое в 21 стране мира, показало, что общеизвестные факторы риска полностью не могут объяснить развитие инсультов, особенно в молодом возрасте [34]. Сегодня благодаря совершенствованию диагностических методов улучшились выявление и терапия инсультов у лиц молодого возраста и детей начиная с перинатального периода. Однако ряд исследований свидетельствует о возрастающей роли «немых» инсультов у молодых лиц с отсутствующими у них «традиционными» факторами риска. «Немые» инсульты имеют важнейшее клиническое значение как маркер возможного наличия

болезни мелких сосудов, метаболических нарушений (сахарный диабет, MELAS-синдром и др.), кардиоэмболии, каротидного стеноза [10, 13]. Согласно ряду исследований, распространенность «немых» инсультов в 5 раз выше, чем клинически манифестирующих. Вместе с тем остается недостаточно изученным вопрос факторов риска «немых» инсультов [19].

Таким образом, сегодня уже не вызывает сомнения, что наличием лишь общеизвестных факторов риска нельзя объяснить весь спектр цереброваскулярной патологии, особенно у молодых лиц и детей. Возникает необходимость в поиске новых факторов риска сосудистой патологии и методов их коррекции.

Генетическая предрасположенность

Наличие семейных случаев ОНМК является доказанным фактором риска инсульта, хотя наследственные механизмы предрасположенности к инсульту окончательно не ясны. При этом классический менделеевский тип наследования встречается редко и ассоциирован с менее чем 1 % случаев инсульта.

Метаанализ 120 исследований, включавший более 58 000 пациентов с ишемическим инсультом, выявил 4 гена, имеющих наибольшее значение в предрасположенности к инсульту: делеция в гене ангиотензин-превращающего фермента, фактор V Лейдена, делеция в гене протромбина и полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), вызывающий гипергомоцистеинемию.

Инфекционные агенты

Многочисленные обсервационные исследования свидетельствуют о том, что латентные инфекции могут быть предикторами ишемического инсульта. Начиная с 1970-х годов в литературе имеется множество сообщений о Varicella zoster-ассоциированных васкулопатиях, манифестирующих ишемическими инсультами и реже геморрагическими [28]. Varicella-zoster (VZV) — единственный вирус, способный реплицироваться в церебральных артериях. Согласно современным представлениям существует VZV-макровакулопатия и VZV-ассоциированная болезнь мелких сосудов. При макровакулопатии развивается вирус-индуцированный гранулематозный ангиит, чаще проявляющийся инсультами. VZV-ассоциированная болезнь мелких сосудов имеет множество неспецифических проявлений, таких как мигрень, судороги, параличи, когнитивный дефицит (связанный с формированием лакунарного состояния — так называемый VZV-ассоциированный энцефалит) [20].

Проведенное с 1997 по 2001 г. исследование, включавшее 7760 пациентов, получавших лечение по поводу Herpes zoster, показало, что перенесенная VZV-инфекция существенно увеличивает риск инсульта, особенно в детском и молодом возрасте [21]. Ведутся поиски эффективной меры профилактики VZV-ассоциированных васкулопатий.

Ряд исследований обнаружил ассоциацию между эндотелиальной дисфункцией и персистирующей цитомегаловирусной инфекцией, что может свидетельствовать о роли вирусов в развитии инсультов, особенно у молодых лиц [48].

Высококочувствительный С-реактивный белок

Более 20 перспективных эпидемиологических исследований показывают, что повышенный уровень высококочувствительного С-реактивного белка является независимым предиктором инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти у практически здоровых лиц. Среди 1462 пациентов, зарегистрированных в исследовании Framingham, каждый квартиль увеличения концентрации в плазме С-реактивного белка в начале исследования был связан с повышенным риском ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки на 1,25 (95 % ДИ 1,00–1,54) у мужчин и на 1,29 (95 % ДИ 1,07–1,55) у женщин после 12 до 14 лет наблюдения [41].

Патология сердца и незаращенное (открытое) овальное окно (PFO — patent foramen ovale)

Широкое внедрение неинвазивных методов исследования сердца (ЭхоКГ, холтер-ЭКГ) привело к формированию нового направления — кардионеврологии. Сегодня уже не вызывает сомнения влияние таких общеизвестных факторов, как ИБС, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, АВ-блокада), на риск развития инсульта. Вместе с тем полученные в последнее время данные свидетельствуют об особой роли открытого овального окна в генезе кардиоэмболического инсульта у лиц молодого возраста и детей. Открытое овальное окно (ООО) — отверстие с клапаном во вторичной межпредсердной перегородке — играет важную роль в кровообращении плода, обеспечивая снижение давления в нефункционирующем малом круге и дополнительный приток крови к брахиоцефальной системе. ООО формируется к концу 4-й недели гестации и в норме закрывается при рождении. Вместе с тем, по данным разных авторов, у 30 % взрослого населения сохраняется дефект в межпредсердной перегородке. Традиционно в литературе имеется мнение, что ООО ввиду малой площади и наличия клапана не приводит к расстройствам гемодинамики и потому часто трактуется как «гемодинамически незначимое». Тем не менее проведенные в последнее время исследования убедительно доказывают, что наличие ООО может сопровождаться микроэмболией, что проявляется транзиторными атаками, инсультами (в том числе «немыми»), мигренью с аурой и эпизодами транзиторной глобальной амнезии [44]. Согласно современным представлениям, ООО может выступать «проводником» эмболов из венозной системы, также считается, что тромбы могут образовываться *in situ* непосредственно в ООО. Кроме того,

имеются сведения о нарушении внутрисердечной проводимости у пациентов с ООС, что является дополнительным источником тромбов. Анализ литературных данных показывает, что лечение больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, обусловленными парадоксальной эмболией через ООС, сопряжено с риском повторных эмболий (до 14 % больных). В качестве меры профилактики рекомендуется прием варфарина при целевом уровне МНО в пределах от 2 до 3, при повторном ишемическом инсульте — транскатетерное закрытие ООС [4]. Всем пациентам с криптогенными инсультами, ТИА, мигренью в обязательном порядке рекомендовано проведение ЭхоКГ.

Актуальным сегодня является поиск биохимических предикторов ранней сочетанной кардионеврологической патологии. Ряд исследований свидетельствует о том, что повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) является маркером сердечной недостаточности и предиктором инсульта. Мозговой натрийуретический пептид продуцируется кардиомиоцитами в ответ на чрезмерное растяжение клеток сердечной мышцы. Физиологическое действие МНП заключается в вазодилатации, снижении нагрузки на миокард и активации коллатерального кровотока. Крупномасштабное исследование ARIC (Atherosclerosis Riskin Communities), включавшее 10 902 относительно здоровых пациента, показало, что высокое содержание В-типа МНП является высокоинформативным фактором риска кардиоэмболического инсульта и других нелакунарных его подтипов [41].

Прием пероральных контрацептивов

В последнее время результаты ряда плацебо-контролируемых клинических исследований показали, что прием пероральных контрацептивов, особенно в сочетании с курением, является существенным фактором риска развития ИИ у женщин молодого возраста. Это связывают с повышением свертываемости крови в результате стимуляции эстрогенами синтеза факторов свертывания в печени и воздействием на интрацеребральные сосуды. Результаты Британского проспективного исследования показали, что среди пользующихся пероральными контрацептивными средствами чаще встречаются тромбозы глубоких и поверхностных вен, эмболия легочной артерии, заболевания коронарных артерий и нарушения мозгового кровообращения, что показано и нашими исследованиями [3]. Установлено также, что у курящих женщин, пользующихся КОК, риск геморрагического инсульта увеличивается до 25 %, а у лиц с мигреноподобными головными болями риск тромботического инсульта возрастает до 35 %.

Аномалии интра- и прецеребральных сосудов

Благодаря развитию современной нейровизуализационной технологии удалось выявить ранее не изучен-

ные предикторы ишемического инсульта, в частности, сегодня все значительное внимания уделяется роли макроаномалий прецеребральных сосудов. Наибольшее число аномалий развития брахиоцефальных сосудов составляют извитости и перегибы сонных и позвоночных артерий, гипоплазии или аплазии одной из позвоночных артерий. По данным ряда авторов, перегиб сонных артерий встречается у 38 % клинически здоровых лиц.

Аномалии сонных артерий могут быть обнаружены в любом возрасте, в том числе и у детей. Выделяют врожденные и приобретенные аномалии каротидного бассейна. В течение третьего триместра внутриутробного развития происходит опущение сердца в грудную клетку (descensus cordis), и любые несоответствия в скорости роста скелета и супраортальных сосудов могут привести к аномалии развития сонных артерий. С учетом того, что основную каркасную функцию в стенке сосуда выполняют коллагеновые и эластические волокна, доказано возникновение патологической извитости при заболеваниях, которые сопровождаются нарушением обмена коллагена, в частности — при врожденной слабости соединительной ткани. Приобретенные изгиб и извитость связывают с артериальной гипертензией, атеросклерозом прецеребральных сосудов.

Согласно многочисленным исследованиям [26], патологическая извитость является одной из ведущих причин хронической церебральной ишемии и может приводить к развитию инсульта при срыве компенсаторных механизмов. Доказана роль патологической извитости, гипо- и аплазий сонных артерий в развитии инсультов у детей и лиц молодого возраста [2, 31].

Диссекции прецеребральных и брахиоцефальных сосудов

По данным литературы, диссекция прецеребральных артерий (ПА) — одна из основных причин ишемического инсульта в молодом возрасте [13]. Диссекция может возникнуть в любых артериях брахиоцефального бассейна, наиболее часто поражаются экстракраниальные отделы внутренних сонных артерий, реже — экстракраниальные отделы позвоночных артерий. Средний возраст больных с диссекцией ПА — 40 лет, сонных артерий — 47 лет. У женщин эта патология встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин.

Расслоение стенки церебральных артерий вызывается разрывом интимы и образующейся под ней гематомой, которая распространяется между слоями сосудистой стенки на различное расстояние вдоль артерии. Диссекция церебральных артерий может возникнуть в результате травмы либо спонтанно. Спонтанная диссекция может развиваться без видимой причины. Большое значение в развитии спонтанной диссекции придается предрасполагающим факторам, к которым относятся: фибромускулярная дисплазия, крайняя степень извитости и перегибов сосудов, заболевания соединительной ткани, в том числе синдромы Марфа-

на и Элерса — Данлоса, специфическое аутоиммунное воспаление стенки или неспецифический воспалительный процесс в зоне сосуда. Кроме того, у больных со спонтанной диссекцией в анамнезе часто наблюдаются носовые кровотечения, артериальная гипертензия, мигреноподобные головные боли [9].

Врожденные и приобретенные нарушения метаболизма

Концепция метаболических расстройств как фактора, приводящего к развитию многих заболеваний (в том числе цереброваскулярных) берет свое начало от классических работ Archibald Garrod, который в 1908 г. на основании своих наблюдений за больными алкаптонурией сформировал гипотезу «один ген — один фермент». С совершенствованием биохимии и генетики концепция получила дальнейшее развитие. Сегодня к спектру метаболических нарушений относят как наследственные болезни (гликогенозы, MELAS-синдром, синдром Кернса — Сейра, синдром Lesch — Nyhan, SUSAC, болезнь Фабри и др.), так и приобретенные состояния, имеющие наследственную предрасположенность (сахарный диабет, метаболический синдром, гипергомоцистеинемия и гипергомоцистеинурия, гипотиреоз, паранеопластические синдромы и др.) [15]. Следует отметить, что множество наследственных дисметаболических синдромов сопровождается повышением уровня лактата и пирувата в крови и ликворе. Полученные в последнее время данные с использованием позитронно-эмиссионной томографии объективно доказывают, что роль метаболических расстройств в развитии инсультов, особенно у лиц молодого возраста и детей, намного значимее, чем считалось ранее [27]. Согласно исследованиям различных авторов, уточнение этиологии криптогенного инсульта (частота которого в общей популяции ишемического инсульта колеблется от 12 до 25 %) приведет к уменьшению его встречаемости за счет достоверной диагностики метаболических расстройств [13].

Метаболический синдром

Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, включающий увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, а также артериальную гипертензию. Точный механизм патологических сдвигов при метаболическом синдроме не установлен. Согласно современным представлениям, адипоциты способствуют повышению содержания в крови фактора некроза опухоли альфа и других провоспалительных субстанций, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что метаболический синдром является стойким независимым фактором риска ишемического инсульта во всех возрастных группах [13]. Ряд исследований выявил корреляцион-

ную взаимосвязь между метаболическим синдромом и гипергомоцистеинемией, что может свидетельствовать об общих компонентах патогенеза этих состояний [24].

Гипергомоцистеинемия и MTHFR-TT-генотип

Традиционно метаболические расстройства подразделяют на нарушение обмена углеводов, аминокислот, органических соединений, лизосомальные болезни накопления и др. Однако полученные в последнее время данные свидетельствуют об особой роли патологии обмена серосодержащих кислот. В частности, имеются достоверные сведения о влиянии высоких уровней гомоцистеина на развитие эндотелиальной дисфункции и супрессию антикоагулянтной системы, что имеет важное значение в развитии ишемических инсультов [20, 47].

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, синтезируемую эндогенно из метионина. Гомоцистеин не является витамином и не входит в состав белков организма человека. Обмен гомоцистеина основан на двух биохимических константах — реметилировании и транссульфировании, именно баланс между этими механизмами и определяет его уровень. Для функционирования обоих путей необходима достаточная концентрация витаминов B_1 , B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты, которые выступают как коферменты в реакциях реметилирования и транссульфирования. Биохимическая значимость гомоцистеина заключается в поддержании эндогенных запасов метионина, быстро расходуемого в реакциях метилирования, а также в возможности сингеза цистеина и α -кетобутирата — необходимых компонентов для цикла трикарбоновых кислот [30].

К патологическому накоплению гомоцистеина могут приводить как генетически детерминированные дефекты в ферментах, участвующих в вышеперечисленных реакциях, так и недостаток витаминов B_1 , B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты в пищевом рационе [22]. При исследовании полиморфизма по гену метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) установлено, что у 10–16 % популяции наблюдается гомозиготность по варианту TT, носители этого варианта характеризуются повышенным содержанием гомоцистеина [46]. Недостаточность витаминов группы В также является достаточно распространенным явлением в развитых и развивающихся странах, а также в Украине [7]. Таким образом, создаются предпосылки для широкого распространения гипергомоцистеинемии в популяции.

Согласно современным представлениям, кроме физиологической функции гомоцистеин обладает многокомпонентным патогенетическим действием. Он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления. Его накопление приводит к разрыхлению стенок артерий, образованию локальных дефектов в эндотелии, что, в свою очередь, ведет к осе-

данию на сосудистую стенку холестерина и кальция [22]. Гомоцистеин является потенциальным прокоагулянтом благодаря способности ингибировать антитромбин III, протеин С и активировать V и XII факторы, что имеет особую важность в развитии атеротромботических и кардиогенных ишемических инсультов [24].

Проведенные клинические исследования аргументированно доказали, что гомоцистеин является независимым высокоинформативным предиктором цереброваскулярных заболеваний. Повышение уровня гомоцистеина более 12 мкмоль/л (при норме 4,6–9,9 мкмоль/л) связано с увеличением риска сосудистых катастроф более чем в 2 раза [22]. Имеются данные, что снижение уровня гомоцистеина значительно уменьшает риск возникновения инсульта [33].

Лицам с выявленной гипергомоцистеинемией рекомендовано соблюдать диету с высоким содержанием витаминов группы В (зеленые овощи, бобовые, нежирное мясо, рыба, ограничение творога), принимать курсы фолиевой кислоты и витаминов группы В таблетированно в течение месяца в весенне-осенний периоды, а также контролировать уровень гомоцистеина, коагулограмму, липидограмму 2 раза в год. В острой и подострой стадиях ишемического инсульта при выявлении гипергомоцистеинемии помимо общепринятой терапии рекомендован прием фолиевой кислоты и препаратов, содержащих высокие дозы витаминов группы В, что является компонентом вторичной профилактики инсульта [11].

Достижения в понимании клеточных путей метаболизма привели к идентификации наследственно обусловленных болезней обмена, способных привести к инсульту. К ним относят прежде всего болезнь Фабри, MELAS-синдром и др.

MELAS-синдром и гиперлактатемия

MELAS-синдром представляет собой сочетание митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактацидоза и инсультоподобных эпизодов. Более 80 % больных MELAS-синдромом имеют замещение аденина на гуанин в нуклеotide 3243 в митохондриальной ДНК, однако встречаются и другие варианты мутации. Распространенность в разных странах составляет от 7,59 : 100 000 до 236 : 100 000 случаев [35].

Механизм развития инсультов при MELAS-синдроме окончательно не ясен. Согласно современной точке зрения, нарушение транспорта РНК вследствие генетического дефекта приводит к недостаточности окислительного фосфорилирования, истощению запасов АТФ и энергетическому дефициту [44]. Данный процесс сопровождается лактат-ацидозом, сдвигом соотношения лактат/пируват в сторону лактата и увеличением уровня лактата в крови и ликворе.

Типичными клиническими проявлениями MELAS-синдрома являются повторные метаболические инсульты в детском и молодом возрасте, мигренеподобные головные боли, судорожные пароксизмы, снижение

толерантности к нагрузке. Перспективной считается схема лечения с применением коэнзима Q10, креатина, L-карнитина, L-аргинина и липоевой кислоты [40].

Коррекция метаболизма лактата и пирувата имеет значение не только в рамках MELAS-синдрома. Одним из доказанных, но вместе с тем недостаточно изученных механизмов при остром нарушении мозгового кровообращения является окислительный стресс. Данный процесс представляет собой постепенное истощение антиоксидантных систем, что приводит к гиперактивации свободнорадикального окисления. В развитии ишемической пенумбры имеют особое значение уровни лактата и пирувата. В последнее время получены данные о корреляции уровня лактата плазмы и тяжести ишемического инсульта. Ряд исследований показал, что высокий уровень лактата является независимым фактором риска инфаркта миокарда [32]. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили сведений о роли лактата как фактора риска ишемического инсульта. Тем не менее повышение уровня лактата плазмы может как свидетельствовать об имеющейся митохондриальной дисфункции, так и представлять защитную стрессорную реакцию, что необходимо учитывать в оценке риска возникновения инсульта [12].

Болезни мелких сосудов

В настоящее время патологию малых сосудов рассматривают как наиболее распространенный патоморфологический процесс в ангионеврологии, который играет ключевую роль в развитии инсультов. Основными фенотипами БМС являются лакунарные инфаркты головного мозга, поражение белого вещества, а также мозговые микрокровоизлияния. В настоящий момент термин «болезнь мелких сосудов» используется для отражения клинических, радиологических или патологических изменений, обусловленных патологией перфорирующих мелких артерий и артериол, которые обеспечивают кровоснабжение глубоких структур головного мозга.

Сегодня болезням мелких сосудов уделяется все больше внимания, что дало основу новому направлению в клинической ангионеврологии. Спектр болезней мелких сосудов обширен и включает в себя прежде всего CADASIL-синдром, болезнь Фабри, синдром Susac, васкулит Чарга — Стросса, первичный васкулит ЦНС, антифосфолипидный синдром и др. Клинические проявления болезни мелких сосудов чаще всего представлены повторными лакунарными инфарктами и прогрессирующим когнитивным дефицитом.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри представляет собой X-сцепленный сфинголипидоз, вызванный дефицитом α -галактозидазы А. Дефект данного лизосомального фермента приводит к нарушению обмена гликофинголипидов, которые накапливаются в лизосомах клеток большинства органов, но особенно почечных и церебральных сосудов, приводя

к их артериопатии. Распространенность болезни Фабри составляет 1 : 40 000 [36].

Развитие инсультов при болезни Фабри связано с рядом патофизиологических механизмов. Прогрессирующее накопление гликофинголипидов в эндотелии и мышечном слое сосудов приводит к развитию стеноза и окклюзии артериол. В то же время крупные сосуды дилатируются, что повышает риск артерио-артериальный эмболий и венозных тромбозов. Кроме того, такие традиционные факторы риска инсульта, как патология клапанов, гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия, имеют большее влияние у пациентов с болезнью Фабри [18]. Ряд исследований показал, что изменение диаметра основной артерии является информативным маркером этой болезни [36]. Имеются данные о раннем развитии атеросклероза и высоких уровнях гомоцистеина у пациентов с болезнью Фабри [15].

Как показывает в своих работах И.С. Евтушенко, заболевание чаще дебютирует в детском возрасте с дермато-кардио-сомато-неврологических проявлений, включающих развитие ангиокератом, поражение почек, глаз, сердца (стенокардия, гипертрофия левого желудочка), болезненные парестезии, лихорадку, снижение толерантности к нагрузкам [5]. В зависимости от активности фермента α -галактозидазы А болезнь может прогрессировать в течение многих лет. В подавляющем большинстве случаев развиваются повторные ишемические инсульты. Специфического лечения не существует, перспективной считается заместительная терапия инфузиями рекомбинантной α -галактозидазы в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели [25].

CADASIL-синдром

Одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, проявляющихся инсультами, является CADASIL-синдром [6]. Согласно современным данным, его распространенность составляет 1 : 100 000. Синдром CADASIL относится к классу лейкодистрофий и представляет собой церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

Заболевание дебютирует в молодом возрасте частыми мигренозными пароксизмами, ТИА или инсультами, когнитивными нарушениями. Заболевание прогрессирует до развития псевдобульбарного синдрома и деменции.

Патогенетическим субстратом CADASIL-синдрома является мутация в гене NOTCH-3, что вызывает патологическое накопление NOTCH-3 белка в мембране и цитоплазме гладкомышечных клеток церебральных и экстрацеребральных сосудов с последующей прогрессирующей дегенерацией мышечных клеток в стенке сосуда.

При МРТ-исследовании определяются гипоинтенсивные очаги в T1-режиме и гиперинтенсивные в T2-режиме, преимущественно перивентрикулярной локализации и в области базальных ганглиев. Наиболее точным методом диагностики является исследование гена NOTCH-3, однако в связи с высокой стоимостью

обследования более широкое распространение получила биопсия кожно-мышечного лоскута.

Специфического лечения не существует. Целесообразна более агрессивная терапия гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии и артериальной гипертензии, которые часто присутствуют при CADASIL-синдроме. Рекомендован прием аспирина, дипиридамола или клопидогреля. При когнитивных нарушениях положительный эффект был отмечен при применении донепезила.

Заключение

Проведенные в течение последних десятилетий многочисленные исследования позволили идентифицировать и обосновать роль различных факторов риска в развитии цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологии, в частности ИБС и инсультов. Сегодня не вызывает сомнения значимость таких базисных факторов, как артериальная гипертензия, атеросклероз пре- и интрацеребральных сосудов, дислипидемия. На основании результатов, полученных в исследованиях, разработаны программы и протоколы по профилактике и лечению артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения, включающие рекомендации по модификации образа жизни и применению лекарственных средств, что позволило добиться определенного снижения заболеваемости цереброваскулярной патологией. Вместе с тем в настоящее время все более актуальной становится проблема сосудистых заболеваний в молодом возрасте. Обнаруженные новые факторы риска (гипергомоцистеинемия, персистирующая герпес-вирусная инфекция, открытое овальное окно и др.), которым и была посвящена данная лекция, в сочетании с базисными факторами дают клиницисту основание выявить у пациента индивидуальные факторы риска и разработать эффективную программу первичной профилактики цереброваскулярной патологии.

Контрольные вопросы

1. Назовите ведущие факторы риска атеротромботического ишемического инсульта.
2. Какой механизм развития инсульта при MELAS-синдроме?
3. Каким образом реализуются патологические эндотелиотропные эффекты гипергомоцистеинемии?
4. Назовите клинические и параклинические критерии асимптомности каротидного стеноза.
5. Назовите основные компоненты диеты, рекомендуемой для коррекции гипергомоцистеинемии.
6. Какой вирус из группы герпес-вирусов способен реплицироваться в церебральных артериях и вызывать вирус-ассоциированную васкулопатию?
7. Существует ли достоверная связь между уровнем общего холестерина и риском развития инсульта?
8. Назовите механизм формирования тромбов при наличии открытого овального окна.
9. Какие обследования рекомендовано проводить пациентам молодого возраста для своевременного выявления факторов риска развития ишемических инсультов?

Список литературы

1. Дзяк Л.А. Инсульт у пациентов молодого возраста / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // *Практическая ангионеврология*. — 2010. — № 2. — С. 9-14.
2. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. — Донецк, 2009. — 372 с.
3. Евтушенко С.К. Гормональные контрацептивные средства как фактор риска ишемического инсульта у женщин молодого возраста / С.К. Евтушенко, М.Ф. Иванова, С.В. Налетов, И.С. Евтушенко, Я.Ю. Галаева // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 3(18). — С. 72-76.
4. Евтушенко С.К. Патологическая роль гемодинамически незначимого открытого овального окна в развитии кардиоэмболического инсульта / С.К. Евтушенко, Е.В. Шепотинник, Г.В. Фадеева, Т.В. Чумарина, В.В. Пономарев // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 1(17). — С. 36-39.
5. Евтушенко И.С. Дермато-нефро-цереброкордиальные проявления болезни Фабри / И.С. Евтушенко // *Український медичний часопис*. — VII/VIII 2013. — № 4(96).
6. Евтушенко С.К., Евтушенко И.С. Мигрень и лакунарные инсульты как базисное проявление церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) // *МНЖ*. — 2011. — № 8(46). — С. 4042.
7. Зозуля І.С. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту / Зозуля І.С., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В. — К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. — 2011. — С. 34-36, 124-125.
8. Мищенко Т.С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.В. Овсянникова, В.В. Лебединец // *Международный медицинский журнал*. — 2011. — № 3. — С. 27-32.
9. Симонян В.А. Инсульт в молодом возрасте вследствие диссекции позвоночной артерии / Симонян В.А., Винокурова О.Н., Блиндарук С.Г., Воропаева Т.Ю. // *Международный неврологический журнал*. — 2012. — № 5(51). — С. 56-58.
10. Федин А.И. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта / А.И. Федин, В.С. Ефимов, А.З. Кашежева, М.А. Кромм // *Журнал неврологии и психиатрии*. — Прил. «Инсульт». — 2002. — № 6. — С. 24-28.
11. Фильмонов Д.А. Гипергомоцистеинемия как прокоагулянтный фактор риска у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом и возможности лечебной коррекции // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. — 2012. — № 8(2). — С. 204-208.
12. Шатова О.П., Трунова О.А., Зинкович И.И. Влияние лактата на миграционную активность лейкоцитов периферической крови // *Университетская клиника*. — 2010. — Т. 6, № 1-2. — С. 49-51.
13. Bassetti C. et al. Recurrence of Cervical Artery Dissection: A Prospective Study of 81 Patients // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27. — P. 1804.
14. Boden-Albala B. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study / Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S., Grahame-Clarke C., Rundek T. et al // *Stroke*. — 2008 Jan. — 39(1). — 30-5. — Epub 2007 Dec 6.
15. Clarke J.T.R. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases* (3rd ed.). — Cambridge: Cambridge University Press, 2005. — P. 358.
16. Demuth K., Germain D.P. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2002. — 91(439). — 57-61.
17. Donnan G.A. Stroke / Geoffrey A. Donnan, Marc Fisher, Malcolm Macleod, Stephen M. Davis // *The Lancet*. — 2008. — № 371. — P. 1612-1623.
18. Fellgiebel A., Keller I., Marin D. et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease // *Neurology*. — 2009. — 72(1). — 63-68.
19. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P., Furberg C.D., Gardin J.M., Kronmal R.A., Kuller L.H., Manolio T.A. et al. The Cardiovascular Health Study: Design and rationale // *Annals of epidemiology*. — 1991. — 1(3). — 263-76.
20. Gilden D.H., Cohrs R.J., Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection // *Viral Immunol.* — 2003. — 16. — 243-258.
21. Gilden D.H. Varicella zoster virus vasculopathy and disseminated encephalomyelitis // *J. Neurol. Sci.* — 2002. — 195. — 99-101.
22. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F., Moore W.S., Nixon J.V., Pearson T.A. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2010 Dec 6.
23. Grayston J.T., Kronmal R.A., Jackson L.A., Parisi A.F., Muhlestein J.B., Cohen J.D., Rogers W.J., Crouse J.R., Borrowdale S.L., Schron E., Knirsch C. ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 352. — 1637-1645.
24. Hajer G.R. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. / Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K., Verhaar M.C., Visseren F.L. SMART Study Group // *Heart*. — 2007 Feb. — 93(2). — 216-20. — Epub 2006 Sep 4.
25. Hoffmann B., Beck M., Sunder-Plassmann G., Borsini W., Ricci R., Mehta A. FOS European Investigators. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy: a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey // *Clin. J. Pain*. — 2007. — 23(6). — 535-542.
26. Illuminati G. Revascularization of the internal carotid artery for isolated, stenotic, and symptomatic kinking / Illuminati G., Calio' F.G., Papaspyropoulos V., Montesano G., D'Urso A. // *Arch. Surg.* — 2003 Feb. — 138(2). — 192-7.
27. Jacobs B.S., Boden-Albala B., Lin I.F., Sacco R.L. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study // *Stroke*. — 2002. — 33(12). — 2789-2793.
28. Jiunn-Horng Kang. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack. A Population-Based Follow-Up Study / Jiunn-Horng Kang, Jau-Der Ho, Yi-Hua Chen, Herg-Ching Lin // *Stroke*. — 2009. — 40. — 3443-3448.
29. Kernagis D.N. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / Kernagis D.N., Laskowitz D.T. // *Ann. Neurol.* — 2012. — № 71(3) — P. 289-303.
30. Kilmer S. McCully. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and

Inflammation / Kilmer S. McCully // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2009. — Vol. 39, № 3. — P. 219-232.

31. Kloska S.P., Schlegel P.M., Strater R., Niederstadt T.U. Causality of pediatric brainstem infarction and basilar artery fenestration? // *Pediatr. Neurol.* — 2006. — 35. — 436.

32. Kunihiro Matsushita. The Association of Plasma Lactate With Incident Cardiovascular Outcomes. The ARIC Study / Kunihiro Matsushita, Emma K. Williams, Morgana L. Mongraw-Chaffin, Josef Coresh et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2013.

33. Lonn E. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease / E. Lonn, S. Yusuf, M.J. Arnold et al. // *The New England Journal of Medicine.* — 2006. — № 354(15). — P. 1567-1577.

34. Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? / R.V. Luepker // *Public Health Reviews.* — 2011. — № 33. — P. 373-396.

35. Manwaring N., Jones M.M., Wang J.J. et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation // *Mitochondrion.* — 2007. — 7(3). — 230-233.

36. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* — 1999. — 281(3). — 249-254.

37. Mini'no A.M. Deaths: Final data for 2008 / A.M. Mini'no, S.L. Murphy, J. Xu, K.D. Kochanek // *National Vital Statistics Reports.* — 2011. — № 8(7). — P. 9-11.

38. Moore D.F., Kaneski C.R., Askari H., Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — 257(1-2). — 258-263.

39. Ramos-Fernandez M. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / Ramos-Fernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2011 Jan-Feb. — 20(1). — 47-54.

40. Rodriguez M.C., MacDonald J.R., Mahoney D.J., Parise G., Beal M.F., Tarnopolsky M.A. Beneficial effects of creatine, CoQ10,

and lipoic acid in mitochondrial disorders // *Muscle Nerve.* — 2007. — 35(2). — 235-242.

41. Rost N.S., Wolf P.A., Kase C.S., Kelly-Hayes M., Silbershatz H., Massaro J.M., D'Agostino R.B., Franzblau C., Wilson P.W. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study // *Stroke.* — 2001. — 32. — 2575-2579.

42. Rost N.S. Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke / Rost N.S., Biffi A., Cloonan L., Chorbaj J., Kelly P., Greer D., Ellinor P., Furie K.L. // *Stroke.* — 2012 Feb. — 43(2). — 441-5.

43. Sniderman A.D., Furberg C.D., Keech A., Roeters van Lennep J.E., Frohlich J., Jungner I., Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment // *Lancet.* — 2003. — 361. — 777-780.

44. Takahashi N., Shimada T., Murakami Y. et al. Vascular involvement in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — 329(5). — 265-266.

45. Taylor-Robinson D., Thomas B.J. Chlamydia pneumoniae in arteries: the facts, their interpretation, and future studies // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — 51. — 793-797.

46. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // *Journal of applied genetics.* — 2008. — № 49(3). — P. 26-282.

47. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // *Stroke; a journal of cerebral circulation.* — 2002. — 33(1). — 21-5.

48. Viktorija Kenina. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study / Viktorija Kenina, Pauls Auce, Zanda Priede et al. // *Proceedings of the latvian academy of sciences.* — 2010. — Section b. — Vol. 64, № 3/4 (668/669). — P. 133-136.

Получено 18.08.13 □

Євтушенко С.К., Філімонов Д.А., Симонян В.А.,
Луцький І.С., Шестова О.П., Морозова Т.М.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького
Кафедра дитячої і загальної неврології
Навчально-наукового інституту післядипломної освіти

Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A.,
Lutsky I.S., Shestova Ye.P., Morozova T.M.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine
Department of Pediatric and General Neurology
of Educational and Research Institute of Postgraduate
Education

ОСНОВНІ Й НОВІ ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЩО СПРИЯЮТЬ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Резюме. У лекції подано аналіз і оцінку існуючих базисних факторів ризику виникнення цереброваскулярної патології, що сприяють розвитку гетерогенних ішемічних інсультів (атеросклероз, критичні, симптомні й асимптомні стенози сонних артерій, дисліпідемія, патологія серця та ін.), обґрунтовуються нові фактори ризику, що сприяють гострому порушенню мозкового кровообігу і хронічним порушенням мозкового кровообігу, особливо в осіб молодого віку. Наводяться критерії клінічної й параклінічної діагностики з метою виявлення подібних факторів ризику й можливості їх корекції. Лекція призначена для лікарів-інтернів неврологів, курсантів-неврологів тематичного вдосконалення та передатестаційних циклів, а також сімейних лікарів.

Ключові слова: гетерогенний ішемічний інсульт, нові фактори ризику.

THE MAIN AND NEW RISK FACTORS THAT CONTRIBUTE TO THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKES IN YOUNG ADULTS

Summary. The article deals with the analysis and evaluation of existing baseline risk factors for cerebrovascular disease, contributing to the emergence of heterogeneous ischemic strokes (atherosclerosis, critical, symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis, dyslipidemia, cardiac disease, etc.), settles new risk factors that contribute to acute cerebrovascular accidents and chronic cerebrovascular diseases, especially in young people. Criteria of clinical and paraclinical diagnostics are provided to identify such risk factors and their possible correction. The lecture is designed for interns neurologists, trainee neurologists of thematic improvement and pre-certification courses, as well as family physicians.

Key words: heterogeneous ischemic stroke, new risk factors.