

Чев

Ли Пенг

**Особенности клиники и диагностики  
тромбозов церебральных сосудов**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2015

Работа выполнена на кафедре неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова” Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель:

**Шулешова Наталья Викторовна**  
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

**Помников Виктор Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБУ ДПО "Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации ФГБУ ДПО "Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

**Шварцман Григорий Исаакович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Ведущая организация – ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится “\_\_” \_\_\_\_\_ 201\_ года в \_\_ часов на заседании Диссертационного Совета ГБОУ ВПО “Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова” Министерства здравоохранения РФ (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8).

Автореферат разослан “\_\_” \_\_\_\_\_ 201\_

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук, профессор

С.В. Матвеев

**Актуальность темы.** Тромбозы церебральных сосудов (как артерий, так и вен) являются достаточно редкой, но тяжелой патологией, имеющей многообразные клинические проявления и нередко приводящей не только к инвалидизации, но и смерти больных. По данным некоторых авторов, летальность при тромбозах синусов и вен мозга достигает 5-12,5%, летальность в случае без лечения достигает 48%. У пациентов в острой фазе церебрального венозного тромбоза имеется высокий риск осложнений: рецидив тромбоза около 7%, возникновение эпилептических припадков от 5 до 10%, снижение зрения из-за атрофии зрительного нерва от 1 до 5%, возникновение развития дуральной фистулы и нейропсихологических и нейропсихиатрических расстройств, таких как афазия, абулия и/или депрессия [Ferro J.M., Canhao P., 2008; Saposnik G., et al., 2012]. Учитывая, что тромбозы достаточно часто возникают у лиц молодого возраста, остается недостаточно изученным возможность генетической предрасположенности к их развитию, например, наличию врожденной тромбофилии, тромбоцитопатии или гипергомоцистеинемии и др. Также достаточно сложна и неоднозначна интерпретация нейровизуализационной картины как в раннем, так и позднем периоде артериального тромбоза и в случаях тромбоза церебральных вен и синусов. Разнообразная клиническая картина может приводить к диагностическим ошибкам и несвоевременной диагностике этих патологических состояний. Поэтому актуальным является ранняя диагностика тромбозов, которая предполагает проведение неотложных мероприятий, направленных на скорейшее рассасывание тромба и восстановление функции поврежденной мозговой ткани с целью избежать развитие тяжелого инсульта и грубого неврологического дефицита у таких больных.

### **Цель работы**

Улучшить диагностику тромбозов церебральных сосудов артериального и венозного русла у больных путем детального анализа клинической картины, дополнительных лабораторных, инструментальных, лучевых методов исследования, определения генетической предрасположенности к их развитию.

### **Задачи исследования:**

1. Определить особенности клинической картины при артериальных и венозных тромбозах церебральных сосудов и тромбозов вен сетчатки с учетом возраста больных, предрасполагающих факторов, а также темпа развития болезни и клинических проявлений (очаговых и общемозговых).
2. Проанализировать данные ультразвуковых методов исследования и оценить их информативность при цереброваскулярных тромбозах.
3. Определить данные лабораторных исследований и их динамику в зависимости от периода развития инсульта (острый и последующие периоды) у пациентов с острой цереброваскулярной патологией.
4. Оценить нейровизуализационную картину и выявить особенности сосудистых нарушений в острый и последующие периоды инсульта у больных с тромбозом церебральных сосудов.
5. Изучить генетические факторы, предрасполагающие к развитию тромбозов церебральных сосудов и вен сетчатки с помощью исследования коагулограммы, носительства генетических мутаций, гипергомоцистеинемии.
6. Уточнить алгоритм диагностики и тактику ведения больных с тромбозами церебральных сосудов и вен сетчатки.

### **Научная новизна**

Подтверждена множественность этиологических и предрасполагающих факторов, включая генетическую предрасположенность, в развитии тромбоза церебральных сосудов у лиц молодого возраста по сравнению с пациентами старшей возрастной группы. Показано, что у больных молодого возраста с церебральным венозным тромбозом (ЦВТ) и тромбозом вен сетчатки (ТВС) в

клинической картине преобладают общемозговые симптомы, тогда как у больных старше 45 лет – очаговые неврологические симптомы. Доказана вероятность одновременного выявления церебрального венозного тромбоза и тромбоза вены сетчатки, тромбоза церебральных артерий и вен при нейровизуализации, а также тромбирования нескольких церебральных венозных синусов. Определены лабораторные изменения, касающиеся коагуляционных свойств крови, у больных с тромбозом церебральных сосудов в острый и последующие периоды сосудистого эпизода. Подтверждена информативность ультразвуковых методов исследования церебральных сосудов в диагностике тромбоза артерий и глубоких вен мозга, варианта строения сосудов мозга. Установлена определенная генетическая предрасположенность к возникновению тромбозов церебральных синусов и артерий и к развитию повторных инсультов (в совокупности с другими этиологическими факторами) у лиц молодого возраста. Доказана необходимость комплексного обследования больных с тромбозом церебральных сосудов, включая офтальмоскопию, лабораторные, генетические исследования (у лиц молодого возраста), ультразвуковую визуализацию и нейровизуализацию артерий и вен головного мозга.

### **Практическая значимость работы**

В работе выявлены особенности клинического течения тромбоза церебральных артерий и вен, определены этиологические и предрасполагающие факторы к развитию этих патологических состояний в зависимости от возраста больных. Предложены критерии для выделения больных молодого возраста в группу повышенного риска развития повторного инсульта или острого сосудистого эпизода путем выявления при генетическом исследовании на тромбозы и тромбоэмболические осложнения гомозиготной мутации в одном или нескольких генах с одновременным обнаружением одного или нескольких гетерозиготных и/или немутантных генов (в совокупности с другими этиологическими факторами). Показана необходимость комплексного расширенного изучения всей сосудистой системы головного мозга (как артерий, так и вен) при обнаружении тромбоза или подозрении на тромбоз церебральных сосудов с использованием лабораторных, молекулярно-генетических (у лиц молодого возраста), инструментальных и лучевых методов исследования. Рекомендовано проведение неврологического обследования больных с тромбозом вен сетчатки для исключения церебрального венозного тромбоза.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В работе впервые проведена сравнительная оценка этиологических и предрасполагающих факторов, включая генетические факторы, характера развития цереброваскулярного эпизода у пациентов с тромбозом церебральных артерий, тромбозом церебральных синусов и вен и вен сетчатки.
2. При исследовании крови пациентов молодого возраста на предрасположенность к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям были выявлены некоторые генетические мутации и их сочетания, которые в совокупности с другими этиологическими факторами (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, инфекция и проч.) являются фактором повышенного риска развития повторного острого сосудистого эпизода.
3. Была показана вариабельность клинического течения цереброваскулярных тромбозов, особенно тромбозов синусов и вен мозга, включая возможность ложноопухолевого течения, одновременного обнаружения поражения церебральных артерий и вен, одновременного поражения нескольких венозных синусов или одновременного обнаружения поражения вен сетчатки и церебральных синусов.

4. Выявлены лабораторные изменения свертывающей системы крови, ультразвуковые и нейровизуализационные изменения у пациентов с цереброваскулярными тромбозами в острый и последующие периоды инсульта.

5. Доказана необходимость комплексного обследования больного с подозрением на церебральный венозный тромбоз с исследованием как артериальной, так и венозной систем головного мозга, а у лиц молодого возраста – генетической предрасположенности к тромбозам и повторным инсультам.

#### **Личный вклад в результаты исследования**

Автором работы были проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования и карты обследования пациентов. Автор самостоятельно проводила неврологический осмотр пациентов и собирала анамнез. Первичная статистическая обработка полученных данных автором выполнена с помощью методов описательной статистики. Дальнейшая статистическая обработка материала была проведена с личным участием автора. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций в основном выполнены автором лично.

#### **Внедрение в практику**

Полученные результаты научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс клиники неврологии №1 Первого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, отделений неврологии и офтальмологии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2».

#### **Апробация работы**

Основные этапы и результаты исследования представлены на XII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2013); Школе неврологов Северо-Западного Федерального Округа (Санкт-Петербург, 14-17 марта 2013); III международном Российском конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 6-10 октября 2014 г.); XIV Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 15-17 апреля 2015); Школе неврологов Северо-Западного Федерального Округа (Санкт-Петербург, 12-15 марта 2015). Результаты исследования и основные положения работы представлены в 8 печатных работах (из них 4 статьи в рекомендованных ВАК Минобрнауки журналах и одно учебно-методическое пособие).

#### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации изложен на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиография содержит 193 источника, в том числе 84 отечественных и 109 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 23 схемами и 18 рисунками.

#### **Содержание работы**

##### **Материалы и методы исследования**

За период с 2012 г. по 2015 г. в клиниках неврологии и офтальмологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. академика И.П.Павлова» МЗ РФ, а также отделениях неврологии №1-3, отделении сосудистой хирургии, отделениях офтальмологии №1-5 СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» и были обследованы 138 пациентов с цереброваскулярной патологией, связанной с тромбозами церебральных сосудов. Мужчин было 74, женщин - 64, М:Ж= 1:1 .

Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу (группа 1) составили 47 пациентов (29 мужчин и 18 женщин, М:Ж= 2:1) с артериальными тромбозами. Во вторую группу (группа 2)

вошли 24 пациента (13 мужчин и 11 женщин, М:Ж=1:1) с церебральным венозным тромбозом или тромбозом вен сетчатки. Группа 3 состояла из 67 пациентов (32 мужчин и 35 женщин, М:Ж=1:1), поступивших в стационар с острой церебральной патологией другой этиологии, кроме тромбоза церебральных артерий или вен.

В группе 1 пациенты были разделены на 2 подгруппы: 1а – больные с неатеросклеротическим тромбозом или тромбозом при наличии гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек церебральных (ЦА) и/или брахиоцефальных артерий (БЦА) (17 больных, 36,2%); 1б – больные с тромбозом при наличии гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек ЦА и/или БЦА (30 больных, 63,8%).

В группе 3 пациенты были разделены на 2 подгруппы: 3а – больные с острой цереброваскулярной патологией с выявленными при обследовании особенностями строения артериальной или венозной сети головного мозга и без наличия значимых стенозов церебральных или цервикальных сосудов (53 больных, 79,1%); 3б – больные с острой церебральной патологией другой этиологии: кардиоэмболия, незаращение открытого овального окна, криптогенный инсульт, генетические мутации в различном сочетании, без наличия значимых стенозов церебральных или цервикальных сосудов или вариантов их строения (14 больных, 20,9%).

Средний возраст обследованных 138 больных составил 50,83 лет. Средний возраст пациентов в группе 1 составил 52,83 лет, в группе 2 средний возраст пациентов составил 48,08 лет, а в группе 3 – 50,4 лет.

#### **Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования**

Всем больным проводился неврологический осмотр. Из 138 больных 107 перенесли инсульт. Пациентам, перенесшим инсульт, проводился тщательный неврологический осмотр; применялась оценка по шкалам NIHSS (29 больных), Бартел (79 больных), Ривермид (26 больных), Рэнкин (40 больных).

В период при поступлении выполнялись следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови (проведен 133 больным): исследование СОЭ – 127 больным, лейкоцитов – 128 больным, эритроцитов – 127 больным, гемоглобина – 128 больным, тромбоцитов – 128 больным. Биохимический анализ крови (проведен 135 больным): исследованы общий белок, гликемия, общий билирубин, креатинин, холестерин, триглицериды – 135 больным, креатининфосфокиназа – 13 больным; коагулограмма проведена 117 больным: Д-димер – 11 больным, антитромбин III – 9 больным, фибриноген – 64 больным, тромбиновое время – 9 больным, протромбиновый индекс – 109 больным, протромбиновое время – 12 больным, международное нормализованное отношение – 114 больным, активированное парциальное тромбопластиновое время – 74 больным; общий анализ мочи проведен 133 больным.

Развернутая диагностика антифосфолипидного синдрома (антиядерный фактор на клеточной линии HEp-2c определением 6 типов свечения, антитела к кардиолипину IgG/IgM, антител бета2 гликопротеин IgGAM) проведены 21 больному.

Тест на волчаночный антикоагулянт проведен 5 больным.

Тест на гомоцистеин проведен 15 больным.

Молекулярно-генетические исследования на тромбозы и тромбозэмболические осложнения проведены 18 больным (полиморфизм 807 C>T(F224F) гена рецептора тромбоцитов (ITGA2) (гликопротеин -Ia) – 16 больным; полиморфный локус 675 4G/5G гена PAI- 18 больным; полиморфный локус С677 гена метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) – 17 больным; полиморфизм 455G>A гена фибриногена – 18 больным; полиморфный локус G1691A гена V фактора свертывания крови (лейденская мутация) – 17 больным; полиморфный локус T1565C гена GPIIIa – 15 больным; полиморфный локус G20210A гена протромбина – 18 больным.

Офтальмоскопия выполнена 96 больным.

Эхокардиография с режимами тканевого и цветового доплера на аппаратах фирм Vivid и Toshiba была выполнена 24 больным.

Ультразвуковое исследование – дуплексное (триплексное) сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и транскраниальная доплерография выполнялась на ультразвуковом аппарате GE Vivid 7 Pro. Дуплексное сканирование БЦА проведено 93 пациентам, транскраниальная доплерография – 87 пациентам.

Церебральная ангиография на ангиографической установке GE innova 3100 выполнялась 18 пациентам.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга, СКТ-ангиография (СКТ-А) и СКТ-венография (СКТ-В) выполнялись на спиральном компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 16. СКТ головного мозга была выполнена 77 пациентам, СКТ-А головного мозга выполнена 31 пациенту; СКТ-В головного мозга выполнена 5 пациентам.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, магнитно-резонансная ангиография (МРА) и магнитно-резонансная венография (МРВ) были выполнены на установке Siemens Magnetom ESPREE 1,5 Тесла (A Tim System). МРТ головного мозга выполнена 119 пациентам, из них троим – с контрастом; МРА головного мозга – 92 пациентам, из них у 1 с контрастом; МРВ головного мозга была выполнена 31 пациенту, из них у 2 с контрастом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программы «Анализ данных», входящей в состав надстроек электронных таблиц Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ SAS. Критерием статистической значимости получаемых результатов считалась величина  $p < 0.05$  [Сергиенко В.И. с соавт., 2000; Юнкеров В.И. с соавт., 2002]. Для оценки взаимосвязи между показателями использовались метод таблиц сопряженности, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, дисперсионный анализ для зависимых и независимых выборок (ANOVA REPEATED). В случае малого числа наблюдений для сравнения показателей в группах использовались непараметрический анализ Краскела – Уоллиса, в других случаях – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а затем анализ Тьюки.

## **Результаты исследования**

### **Этиология и факторы риска развития тромбозов церебральных сосудов**

При анализе факторов риска развития цереброваскулярной патологии было выявлено, что у пациентов всех рассматриваемых групп (1а, 1б, 2 и 3) имелись значительные различия значений по артериальной гипертензии ( $P=0.0001$ ) с значимым отличием ( $P < 0.05$ ), и сахарному диабету ( $P=0.005$ ) с значимым отличием ( $P < 0.05$ ) по парному сравнению между группами 1 и 2, 2 и 3. В отношении дислипидемии также имелись значительные различия в группах 1а и 3 ( $P=0.028$ ).

Таким образом, было подтверждено преобладание в группах 1б и 3 таких факторов риска и этиологических факторов для развития инсульта или других неврологических проявлений, как артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь, дислипидемия и сахарный диабет ( $p < 0,05$ ), а также вариант развития церебральных артерий. В группе 1а ведущими предрасполагающими факторами явились положительный генетический тест на тромбозы и тромбоэмболические осложнения, положительный тест на антифосфолипидный синдром (АФС), а также вариант развития церебральных вен и диссекция позвоночной артерии. А в группе 2 ведущим предрасполагающим фактором также явился положительный генетический тест на тромбозы и тромбоэмболические осложнения, кроме того, наблюдались варикозная болезнь нижних конечностей, вариант развития церебральных вен, гипергомоцистеинемия и опухоль (рак яичника).

### **Особенности клинической картины у больных с тромбозами и вариантами строения церебральных сосудов**

У всех обследованных больных наблюдались неврологические жалобы и у большинства – очаговые неврологические симптомы. Это были пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (47 больных группы 1, 19 больных группы 2, 53 больных группы 3). У 48 пациентов возникли повторные инсульты (у 43 ишемические, у 4 – геморрагические, у 1 – смешанный). У 25 больных очаговых неврологических выпадений выявлено не было (у 1 из группы 1, у 11 из группы 2, у 13 из группы 3).

У больных 1 группы, перенесших острый сосудистый эпизод, преобладали очаговые неврологические симптомы соответственно нарушенному бассейну артериального кровоснабжения головного мозга (преимущественно бассейн внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА) – 52,2%). Дизартрия ( $P=0.002$ ), бульбо-псевдобульбарный синдром ( $P=0.028$ ) чаще наблюдались у больных с тромбозом церебральных артерий; у больных группы 3 это был чаще вертебрально-базилярный бассейн (26,4%). Что касается больных 2 группы, перенесших инсульт, то очаговые неврологические симптомы также соответствовали зоне поражения головного мозга (зона обычно не соответствовала бассейну артериального кровоснабжения); однако у больных этой группы значительно чаще наблюдались общемозговые симптомы, включая головную боль ( $P=0.00006$ ) и эпилептические припадки ( $P=0.00001$ ), а у 3 пациентов (15,8%) застойные диски зрительных нервов служили основным проявлением заболевания.

Эпилептический синдром при ЦВТ встречается довольно часто, в наших наблюдениях – в 31,6% случаев. Возникновение припадков характерно для острого периода ЦВТ. Моторные и сомато-сенсорные припадки могут быть двусторонними при тромбозе верхнего сагиттального синуса и вызывать постприпадочные выпадения в виде паралича Тодда и др. вследствие сопутствующей ишемии прилежащей коры мозга.

### **Особенности клинической картины у больных с сочетанным поражением артерий и вен головного мозга**

У 2 пациентов из группы 2 выявлен одновременный тромбоз церебральных или шейных артерий и церебральных венозных синусов. Из них у одного выявлена субокклюзия позвоночной артерии, наряду с диффузным атеросклеротическим поражением церебральных артерий и тромбоз поперечного синуса. Во втором случае – гемодинамически незначимый стеноз левой общей сонной артерии и правой внутренней сонной, а также тромбоз левых поперечного, сигмовидного синусов и яремной вены на фоне тромбофилии.

У 6 пациентов из группы 2 одновременно выявлялся тромбоз церебральных венозных синусов и вариант развития церебральных артерий, клиническая картина не соответствовала зоне артериального кровоснабжения, а являлась результатом нарушения венозного кровотока.

У 2 пациентов из группы 1 одновременно выявлялся тромбоз церебральных артерий и вариант развития церебральных венозных синусов.

У 9 больных отмечалось сочетание варианта развития церебральных артерий и вен, главным образом, в виде гипоплазии позвоночной артерии и синусов.

Таким образом, одновременное выявление тромбоза церебральных и/или шейных артерий и вен атеротромботической или тромбофилической природы в нашем исследовании было выявлено у 1,4% больных. Развитие ишемических очагов в стволе головного мозга (мост мозга, продолговатый мозг) и мозжечке наблюдалось при достаточно грубом артериальном расстройстве кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ), сочетавшегося с венозной дисциркуляцией в том же сосудистом бассейне. Сложной задачей и достаточно трудоемкими является диагностика артериита у больных с очаговыми неврологическими симптомами и отсутствием ишемических очагов при МРТ, у которых при визуализации обнаруживаются варианты строения церебральных артерий и анатомические варианты церебральных вен.

### **Тромбоз вен сетчатки и церебральный венозный тромбоз**

В группе 2 было 5 больных с ТВС, подтвержденным флуоресцентной ангиографией сетчатки.

Факторами риска развития тромботических процессов у одного больного послужили варикозная болезнь вен нижних конечностей и синусит. Из сопутствующих заболеваний доминировали гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия, дислипидемия и их сочетание, один больной страдал сахарным диабетом. Все больные жаловались на одностороннее нарушение зрения. Тест на гомоцистеин был проведен 2 больным, и оба теста оказались нормальными. Уровень Д-димера исследован у 3 больных, и он тоже был в норме. Ни у одного больного не был постановлен диагноз тромбофилии. Двоим из 5 пациентов проводились



генетические анализы, но отмечался только некоторый полиморфизм генов: L33P T>C, 675 4G>5G, 807 C>T (1 больная) и 455 G>A, 675 4G>5G (1 больная), у которых уровень фибриногена флюктуировал между 2,5 г/л до 3,7 г/л, т.е. был в пределах нормальных значений.

Четверо из 5 пациентов (80%) с тромбозом вен сетчатки жаловались на усиление или возникновение головной боли при первом эпизоде или обострении тромбоза вен сетчатки. Головокружение и рвота пациентами не отмечались. При наблюдении через год, 1 из 5 (20%) больных отметил, что головные боли прошли и больше не возникают; 3 из 4 (75%) пациентов жалуются на головные боли только при высоком артериальном давлении или физической нагрузке. При наблюдении 4 из 5 (80%) пациентов через год, ни у одного не появилось новых очаговых неврологических симптомов. У одного из 5 (20%) больных отмечено обострение тромбоза вен сетчатки, осложнившееся психическими расстройствами.

У 4 из 5 пациентов проводились МРТ и МРВ, у 1 из них с контрастированием. У всех четырех больных была отмечена асимметрия поперечных синусов, и у 3 из них это сочеталось с асимметрией сигмовидных синусов (2 – слева, 1 – справа). У одного больного (25%), у которого в анамнезе была варикозная болезнь нижних конечностей и хронический синусит, отмечены более сложные венозные изменения, подтвержденные при МРВ с контрастом: вариант развития верхнего сагиттального синуса и стенотические сужения обеих яремных вен.

#### Анализ лабораторных данных

В нашем исследовании уровень СОЭ, эритроцитов, лейкоцитов, фибриногена, антитромбина III, гомоцистеина с большой вероятностью превышал нормальные значения как в остром периоде, так и последующих периодах инсульта или острого сосудистого эпизода. Уровень гемоглобина, АПТВ, МНО, гематокрита, КФК и Д-димера с большой вероятностью превышал нормальные значения только в остром периоде инсульта или острого сосудистого эпизода. Уровень же тромбоцитов превысил нормальные значения только в последующих (после острого) периодах инсульта. Протромбиновый индекс, протромбиновое время и тромбиновое время сохранялись в нормальных пределах как в остром периоде, так и последующих периодах инсульта или острого сосудистого эпизода. Уровень МНО в остром периоде у больных с атеротромботическим поражением церебральных и/или брахиоцефальных артерий не превышал 1,04 (среднее 0,94), тогда как у больных с церебральным венозным тромбозом достигал показателя 2,11 (среднее 1,13) (P=0,023). Уровень лейкоцитов в остром периоде у больных в ЦВТ достигал  $5,3 - 27,3 \times 10^9/\text{л}$  (среднее  $10 \times 10^9/\text{л}$ ), тогда как у больных с особенностями строения сосудов без наличия значимых стенозов церебральных или шейных сосудов достигал  $3,56 - 11,9 \times 10^9/\text{л}$  (среднее  $6,91 \times 10^9/\text{л}$ ) (P=0,042).

#### Анализ генетических исследований у больных с тромбозами церебральных сосудов

Генетический тест на тромбозы и тромбоэмболические осложнения проведен 18 больным (у 6 из группы 1, у 6 из группы 2 и у 6 из группы 3), из них было 12 пациентов молодого возраста с инсультом, 2 пациента молодого возраста с ЦВТ, 2 больных более старшего возраста с ЦВТ и инсультом, 2 пациентов с ТВС (результаты представлены в таблице 1).

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей, генотипов полиморфных локусов исследуемых генов (по данным литературы и собственным данным)

Группы	Частота встречаемости генотипа/аллеля количественное отношение (n)		
<b>Полиморфизм 807 C&gt;T(F224F) гена рецептора тромбоцитов (ITGA2) (гликопротеин -Ia)</b>			
<b>Генотип</b>	<b>C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/T</b>
Контрольная группа * n=496	0,395 (196)	0,458 (227)	0,147 (73)
В нашем исследовании, n=16	0,25 (4)	0,63 (10)	0,13 (2)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=11	0,18 (2)	0,64 (7)	0,18 (2)
Группа 1, n=6	0,17 (1)	0,5 (3)	0,33 (2)
Группа 2, n=5	0,4 (2)	0,6 (3)	0 (0)

<b>Полиморфный локус 675 4G/5G гена PAI</b>			
<b>Генотип</b>	<b>5G/5G</b>	<b>4G/5G</b>	<b>4G/4G</b>
Контрольная группа ** n=80	0,24 (19)	0,57(46)	0,18 (15)
В нашем исследовании, n=18	0,17 (3)	0,56 (10)	0,28 (5)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=13	0,08 (1)	0,62 (8)	0,31 (4)
Группа 1, n=6	0,33 (3)	0,17 (1)	0,5 (3)
Группа 2, n=6	0,17 (1)	0,83 (5)	0 (0)
<b>Полиморфный локус С677 гена MTHFR</b>			
<b>Генотип</b>	<b>С/С</b>	<b>С/Т</b>	<b>Т/Т</b>
Контрольная группа ** n = 252	0,48 (122)	0,46 (114)	0,06 (16)
В нашем исследовании, n = 17	0,47 (8)	0,47 (8)	0,06 (1)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=12	0,58 (7)	0,33 (4)	0,08 (1)
Группа 1, n=6	0,5 (3)	0,5 (3)	0 (0)
Группа 2, n=6	0,33 (2)	0,5 (3)	0,17 (1)
<b>Полиморфизм 455G&gt;А гена фибриногена</b>			
<b>Генотип</b>	<b>G/G</b>	<b>G/A</b>	<b>A/A</b>
Контрольная группа *** n = 218	0,5 (109)	0,468 (102)	0,032 (7)
В нашем исследовании, n = 18	0,72 (13)	0,22 (4)	0,06 (1)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=13	0,62 (8)	0,31 (4)	0,08 (1)
Группа 1, n=6	0,67 (4)	0,17 (1)	0,17 (1)
Группа 2, n=6	0,67 (4)	0,33 (2)	0 (0)
<b>Полиморфный локус G1691A гена V фактора свертывания крови (лейденская мутация)</b>			
<b>Генотип</b>	<b>G/G</b>	<b>G/A</b>	<b>A/A</b>
Контрольная группа ** n = 252	0,98(247)	0,02(5)	0
В нашем исследовании, n = 17	0,88 (15)	0 (0)	0,12 (2)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=12	0,83 (10)	0 (0)	0,17 (2)
Группа 1, n=5	0,8 (4)	0 (0)	0,2 (1)
Группа 2, n=6	0,83 (5)	0 (0)	0,17 (1)
<b>Полиморфный локус T1565C гена GPIIIa</b>			
<b>Генотип</b>	<b>T/T</b>	<b>С/Т</b>	<b>С/С</b>
Контрольная группа ** n = 105	0,82(86)	0,15(16)	0,03(3)
В нашем исследовании, n = 15	0,73 (11)	0,2 (3)	0,07 (1)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=10	0,7 (7)	0,2 (2)	0,1 (1)
Группа 1, n=4	0,75 (3)	0,25 (1)	0 (0)
Группа 2, n=5	0,8 (4)	0,2 (1)	0 (0)
<b>Полиморфный локус G20210A гена протромбина</b>			
<b>Генотип</b>	<b>G/G</b>	<b>G/A</b>	<b>A/A</b>
Контрольная группа ** n = 254	0,98(249)	0,02(5)	0
В нашем исследовании, n = 18	1 (18)	0 (0)	0 (0)
Повторный инсульт/ЦВТ/ТВС, n=13	1 (13)	0 (0)	0 (0)
Группа 1, n=6	1 (6)	0 (0)	0 (0)
Группа 2, n=6	1 (6)	0 (0)	0 (0)

Обозначения: \* – группа больных, выживших после кардиоваскулярного заболевания [Roest M., et al. 2000], \*\* – группа без клинических проявлений тромбофилии [Цветовская Г.А и соавт. 2010], \*\*\* – контрольная группа из литературы [Kessler Ch., et al. 1997], ITGA2 - интегрин альфа-2, PAI - ингибитор активаторов пламиногена, MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза, GPIIIa – гликопротеин IIIa.

При сравнении с остальными генотипами, генотип А/А полиморфного локуса G1691A гена V фактора (P=0.0038), генотип 4G/4G полиморфного локуса 675 4G/5G гена PAI, генотип C/T полиморфизма 807 C>T(F224F) гена рецептора тромбоцитов (ITGA2), генотип G/G полиморфизма 455G>A гена фибриногена увеличивают риск развития инсульта / ЦВТ / ТВС (12%, 28%, 63%, 72%, соответственно) и их повторные эпизоды (17%, 31%, 64%, 62% соответственно). Мутантные гомозиготные гены (V фактора, фибриногена, MTHFR, PAI, рецептора тромбоцитов ITGA2, GP3a) ускоряют развитие повторного инсульта и увеличивают риск тяжелой сосудистой окклюзии или стеноза в совокупности с другими этиологическими факторами. Полиморфный локус G20210A гена протромбина не играл роли ни в частоте развития инсульта / ЦВТ / ТВС, ни в частоте их повторного эпизода. Ни генотип СТ, ни генотип ТТ полиморфизма 677C>T гена MTHFR, не влияли на повышение уровня гомоцистеина в острую стадию инсульта. Генотип А/Г полиморфизма 455G>А гена фибриногена не играл роли в повышении уровня фибриногена ни в острый, ни в последующие периоды острого сосудистого эпизода.

### **Результаты дуплексного сканирования сосудов мозга и транскраниальной доплерографии**

По данным транскраниальной доплерографии и дуплексного сканирования у больных группы 1 преобладал гемодинамически значимый стеноз ВСА (44,1%); гемодинамически значимый стеноз ПА выявлен в 17,6% случаев; также часто наблюдалось снижение скорости кровотока по ПА (35,3%). В группе 2 превалировало снижение скорости кровотока по ПА (43,8%) и расширение позвоночных вен (25%). В группе 3 у больных доминировали снижение скорости кровотока по ПА (41,3%) и гемодинамически незначимый стеноз ВСА (40%).

На основании транскраниальной доплерографии, у 1 больного из группы 1 отмечено ускорение потока по глубоким венам и синусам мозга, у 2 из группы 3 отмечена венозная дисциркуляция в ВББ и еще у 1 больного из группы 3 отмечена дисциркуляция в затылочном венозном сплетении.

Дуплексное сканирование сосудов шеи особенно информативно в диагностике экстракраниального артериального тромбоза с возможностью выявить тромбоз без атеросклероза или с начальными его проявлениями и атеротромбоз. Изменения в венозной системе (расширение ЯВ, расширение позвоночных вен и венозная дисциркуляция в ВББ) встречались с одинаковой частотой в группах 1, 2 и 3. Таким образом, у больных с ЦВТ нет преобладания таких изменений, однако при их обнаружении требуется дальнейшее обследование и соответствующая терапия.

### **Анализ картины нейровизуализации у больных с тромбозом церебральных сосудов или особенностями их строения**

Из 123 больных (группы 1, 2, 3а), которым была проведена нейровизуализация, очаговые изменения при КТ (МРТ) головного мозга были выявлены у 94 (76,4%) больных; из них ишемические – у 82 пациентов, геморрагические – у 10, у 2 - смешанные. У 29 больных очагов в головном мозге при нейровизуализации выявлено не было; из них у 19 выявлен тромбоз церебральных вен, у 53 - особенности строения сосудов мозга.

У всех больных группы 1 первоначально диагностирован ишемический инсульт (ИИ), в группе 2 ИИ наблюдался в 62,5% (P=0,0023), а в группе 3а ИИ развился в 77,5% случаев (P=0,006).

Среди больных 1 группы с ишемическими очагами у преобладающего большинства (93,5%) наблюдалось вовлечение одного сосудистого бассейна, главным образом, бассейна СМА (47,8%) и ВББ (41,3%); в группе 2 у 4-х больных выявлены очаги ишемии соответственно в левой лобной доле, в правой теменной доле, в мозжечке и в левой теменно-затылочной области; в группе 3 – в бассейне правой СМА и ВББ. Множественные артериальные ИИ обнаружены у 3 больных группы 1 (6,5%), также были выявлены у 1 больного группы 2 (20%) и у 4 больных из группы 3 (12,9%).

Геморрагический инсульт был выявлен у 2 (25%) больных из группы 2 и у 8 (20%) больных из группы 3. Из всех случаев геморрагии среди больных с тромбозом церебральных сосудов и особенностями их строения, у всех пациентов с ЦВТ выявлены двусторонние геморрагические очаги, по сравнению с остальными больными, где геморрагическое поражение было односторонним.

Смешанный инсульт развился у 1 (12,5%) больного из группы 2, у 1 (2,5%) больного из группы 3.

У больных с ЦВТ перифокальный отек, видимый на МРТ/СКТ в острый период заболевания, наблюдался в 40% случаев, что значительно превышало этот показатель у пациентов с артериальным тромбозом (3,2%) ( $P=0.043$ ). Также значимое отличие этого показателя было выявлено у больных с вариантами развития церебральных сосудов (25%) по сравнению с пациентами с артериальным тромбозом (3,2%) ( $P=0.028$ ). При безконтрастной СКТ головного мозга, выполненной в острый период ИИ, гиперденсные ЦА визуализировались в 33,3% больных группы 1 и 27,3% группы 3, а гиперденсный церебральный синус в 14,3% группы 2. Вариант развития ЦА обнаруживался значительно более часто, в 78,1% наблюдений, по сравнению с вариантом развития церебральных синусов, который был выявлен в 47,2% случаев. Наиболее частый вариант развития ЦА, обнаруживаемый при нейровизуализации – это гипоплазия ПА (50%), реже наблюдается аплазия задней соединительной артерии (40%) (в 16,4% - односторонняя, в 23,6% - двухсторонняя), задняя трифуркация ВСА (19,1%) и передняя трифуркация ВСА (5,5%). У 49 из 86 (57%) больных выявлялся один из вариантов развития ЦА, а у 37 из 86 (43%) – сочетание двух или нескольких вариантов развития ЦА. Наиболее частым вариантом развития церебральных венозных синусов, выявляемым при нейровизуализации, является сужение (гипоплазия) поперечного синуса (ПС) (47,2%), реже – сигмовидного синуса (СС) (22,6%), верхнего сагиттального синуса и яремных вен (ЯВ) (5,6%). Чаще всего тромбируется ПС (57,9%), реже – СС (26,3%), верхний сагиттальный синус и ЯВ (21,1%), корковые вены (10,5%), кавернозный синус, вены Labbe и вена Розенталя (5,3%). Следует отметить, что у 31,6% пациентов с ЦВТ отмечалось вовлечение нескольких синусов. В позднем периоде после тромбоза чаще наблюдается реканализация венозных синусов (15,8%) по сравнению с реканализацией артерий (7,1%).

Таким образом, нейровизуализационная картина как в острый, так и в последующие периоды инсульта или острого сосудистого эпизода, может существенно дополнить представление о больном и процессах, происходящих в головном мозге. Очень важно оценить динамику происходящих изменений как в веществе головного мозга, так и церебральных сосудах, для определения тактики ведения этих пациентов.

#### **Общая характеристика обследованных больных молодого возраста**

Было обследовано 52 больных молодого возраста (19-45 лет) и проведено сравнение с 55 больными более старшего возраста, всего 107 больных с инсультом, подтвержденным МРТ или СКТ головного мозга (М:Ж = 1:1). У лиц в возрасте 19-34 лет первый эпизод инсульта развился у 22 пациентов (в 42,3% случаев), М:Ж=1:1, а в возрастной группе 35-45 лет – у 30 больных (57,7% случаев), М:Ж=1:1.

Характер инсульта у пациентов молодого и более старшего возраста отличается не значимо: у пациентов молодого возраста ИИ развивается в 76,9%, геморрагический инсульт – в 15,4% и смешанный инсульт – в 7,7%, а у пациентов более старшего возраста соответственно в 90,9%, 7,3% и 1,8% ( $P>0,05$ ). Таким образом, у лиц молодого возраста геморрагический и смешанный инсульт развиваются почти у четверти больных (23,1%), а у пациентов более старшего возраста – только у 9,1%.

У лиц молодого возраста частота венозных инфарктов встречалась чаще, в 9,6%, по сравнению с пациентами старше 45 лет, где венозный инфаркт развился у 3,6% больных ( $P=0,21$ ).

Среди больных молодого возраста, у 26 из 52 (50%) инсульт развивался в каротидном бассейне (КБ), преимущественно в бассейне СМА. В 8 (30,8%) наблюдениях больные перенесли повторный инсульт.

Среди больных старше 45 лет, у 26 из 55 (47,3%) инсульт развивался в КБ, также преимущественно в бассейне СМА. Повторный инсульт наблюдался в 9 (34,6%) случаях.

Среди больных молодого возраста, инсульт в ВББ развился у 20 из 52 (38,5%), из них в 30% случаев имелись эпизоды, связанные с поражением ПА; в 25% – задней мозговой артерии и в

остальных случаях были вовлечены другие артерии ВББ. В 6 (30%) наблюдениях больные перенесли повторный инсульт.

Среди больных старше 45 лет, инсульт в ВББ развился у 14 из 55 больных (25,4%), из них у 42,9% имелись эпизоды, связанные с окклюзией или субокклюзией ПА; у остальных – другие артерии ВББ. В 4 (28,6%) наблюдениях больные перенесли повторный инсульт.

Среди больных молодого возраста, у 6 из 52 (11,5%) инсульт развивался как в КБ, так и в ВББ, из них у 4 (66,7%) больных первый инсульт развился в КБ, а повторный – в ВББ; у 2 (33,3%) пациентов, наоборот, первым был инсульт в ВББ, а повторные – в КБ.

Среди больных старше 45 лет, у 15 из 55 (27,3%) инсульт развивался в обоих КБ и ВББ, из них у 5 (33,3%) больных первоначально пострадал КБ, а в последующем – ВББ; у 5 (33,3%) больных первым вовлекался в патологический процесс ВББ, а позже – КБ; у 5 (33,3%) пациентов инсульт развился одновременно в обоих сосудистых бассейнах (КБ и ВББ).

#### **Этиология инсульта у лиц молодого возраста**

Среди этиологических факторов только в отношении 3 оказалась значимая разница в рассматриваемых 2-х группах больных ( $p < 0.05$ ). Это были гипертоническая болезнь (ГБ) и артериальная гипертензия (АГ), которая встречалась у больных молодого и более старшего возраста с частотой 51,9% и 94,5% соответственно ( $p = 0,0000$ ); дислипидемия – в 34,6% и 67,3% соответственно ( $p = 0,00067$ ) и сахарный диабет – соответственно в 15,4% и 38,2% случаев ( $p = 0,0069$ ). Таким образом, эти заболевания достоверно чаще встречались у больных инсультом в возрасте старше 45 лет.

Среди больных инсультом молодого возраста также часто обнаруживают варианты развития ЦА (48,1%), и положительный генетический тест на тромбозы и тромбоэмболические осложнения (28,8%). У большинства пациентов этой возрастной группы (у 31 из 52, в 59,6%) выявлено сочетание нескольких факторов риска развития инсульта: атеросклероз, ГБ и АГ, дислипидемия и СД, и только у 7 (13,5%) пациентов один из этих факторов риска развития инсульта встретился изолированно. У 32 (61,5%) инсульт носил полиэтиологический характер. В 5 (9,4%) наблюдениях причину объяснить не удалось, из них 1 случай был идиопатический, 4 – криптогенных.

Среди больных инсультом старше 45 лет кроме факторов риска атеросклероза имеется высокая частота выявления вариантов развития артерий на основании мозга (72,7%). У 54 из 55 (98,2%) выявлена различная комбинация факторов риска развития инсульта: атеросклероз, СД, дислипидемия, ГБ и АГ, и только у 9 (16,7%) атеросклероз являлся единственной причиной развития инсульта. У значительного большинства пациентов этой возрастной группы (у 43 из 55, 78,2%) инсульт носил полиэтиологический характер. Следует отметить, что у 2 больных гематологом была диагностирована тромбофилия еще до развития инсульта, и у одного из них еще было сопутствующее варикозное расширение вен нижних конечностей. Однако в обоих случаях инсульт развился у них после 45 летнего возраста: у одного в 47 лет, у другого – в 59 лет.

#### **Тромбоз магистральных артерий головы и шеи у лиц молодого возраста**

Нами не было выявлено значимого отличия в частоте выявления окклюзии или субокклюзии ПА, окклюзии или субокклюзии ВСА или общей сонной артерии у больных инсультом молодого и более старшего возраста, что было выявлено у 26,9% и 34,5% больных соответственно. Однако эти группы значимо отличались по частоте выявления диссекции ПА ( $p = 0,024$ ): диссекция ПА была обнаружена только у пациентов молодого возраста

Среди больных инсультом молодого возраста, диссекция, окклюзия или субокклюзия ПА наблюдались в возрасте 23-44 лет (в среднем 36,4 лет) у 7 (13,5 %) больных, М:Ж=5:2. Ни у одного пациента среди 5 случаев диссекции ПА не развился повторный инсульт, из них у 1 больного диссекция протекала на фоне АГ и положительного генетического теста на тромбозы и тромбоэмболические осложнения, а у 1 – только на фоне положительного генетического теста на тромбозы и тромбоэмболические осложнения, у 1 – только на фоне АГ. Среди 2 случаев окклюзии или субокклюзии ПА, у 1 пациента этиологию объяснить не удалось, хотя у него развился повторный сосудистый эпизод, у второго пациента выявлен стеноз левой ПА до 50%, обеих ВСА на 30% на фоне АГ и дислипидемии.

Среди больных инсультом старше 45 лет окклюзия или субокклюзия ПА наблюдалась в возрасте 47-86 лет (в среднем 65,6 лет) у 10 (18,2%) больных, М:Ж=3:2. У всех больных отмечались факторы риска развития инсульта: атеросклероз ЦА, ГБ и АГ, СД, дислипидемия. У 6 из 10 (60%) одновременно развился значительный стеноз других ЦА, что свидетельствовало о грубом атеросклеротическом поражении ЦА.

Среди больных инсультом молодого возраста тромбоз ВСА наблюдался у 7 больных (13,5%) в возрасте 19-43 лет (в среднем 33,4 лет), М:Ж=1:1. Ни у одного пациента дополнительно не отмечено какого-либо значительного стеноза других ЦА. Этиологическими факторами и сопутствующими заболеваниями явились: у 1 пациента – АГ; у 1 – АГ, СД и положительный тест на АФС; у 1 – СД и инфекция (гнойный полисинусит); у 1 – положительный генетический тест на тромбозы и тромбозэмболические осложнения и положительный тест на АФС (у этого больного развился повторный инсульт); у 1 – дислипидемия, положительный генетический тест на тромбозы и тромбозэмболические осложнения и тест на АФС (у этого пациента также развился повторный инсульт); у 2 больных этиологию выявить не удалось.

Среди больных инсультом старше 45 лет тромбоз ВСА развился у 9 больных (16,3%) в возрасте 49-79 лет (в среднем 66,6 лет), М:Ж=2:1. У всех больных отмечены факторы риска развития инсульта: церебральный атеросклероз, ГБ и АГ, СД, дислипидемия. У 3 из 9 (33,3%) больных одновременно выявлен значительный стеноз других ЦА. Ни у одного из этих больных не развился повторный инсульт.

В заключении можно сказать, что при возникновении тромбоза ВСА или ПА у пациентов молодого возраста, необходимо исключать генетическую предрасположенность к тромбозам, включая наследственную тромбофилию, которая в нашем исследовании встретилась в 4 случаях (28,6%). У 35,7% пациентов молодого возраста отмечена ГБ; в 21,4% ИИ был криптогенным и развивался в 2 раза чаще в КБ, чем в ВББ. Тромбоз в результате спонтанной диссекции ПА (71,4% всех больных с тромбозом ПА) встретился еще в 35,7% случаев. Положительный тест на АФС выявлен еще в 3 случаях (42,9%) с тромбозом артерий КБ.

#### **Варианты строения церебральных артерий у лиц молодого возраста**

В нашем исследовании частота встречаемости гипоплазии или асимметрии ПА, гипоплазии или аплазии задней соединительной артерии, передней или задней трифуркации ВСА была примерно одинаковой при сравнении пациентов различных возрастных групп ( $p>0,05$ ): у 25 из 32 (78,1%) пациентов молодого возраста, и у 40 из 54 (74,1%) пациентов более старшего возраста. При неврологическом осмотре динамическая или статико-локомоторная атаксия выявилась у 5 из 17 (29,4%) пациентов у молодого возраста, и у 13 из 26 (50%) пациентов более старшего возраста ( $P>0,05$ ).

#### **Клинические проявления инсульта у лиц молодого возраста**

При анализе жалоб, симптомов и синдромов были выявлены значительные различия среди больных с инсультом младше и старше 45 лет ( $p<0,05$ ) по следующим показателям: цефалгия, которая встретилась в группе пациентов молодого возраста в 32,7% по сравнению с 14,5% в группе больных более старшего возраста ( $p=0,023$ ); зрительные нарушения наблюдались соответственно в 26,9% и 9,1% ( $p=0,014$ ). В то же время, бульбо-псевдобульбарный синдром выявлялся в 13,5% у пациентов молодого возраста и в 34,5% более старшего возраста ( $p=0,0096$ ); также как мозжечковая атаксия выявлялась у 34,6% больных молодого возраста по сравнению с 58,2% у пациентов в возрасте старше 45 лет ( $p=0,012$ ).

#### **Оценка неврологического статуса больных инсультом молодого возраста по Шкале Бартел**

При сопоставлении рассматриваемых групп больных инсультом младше и старше 45 лет по тяжести состояния и степени самообслуживания на момент поступления и на момент поступления и выписки, отличие было незначимое ( $P>0,05$ ).

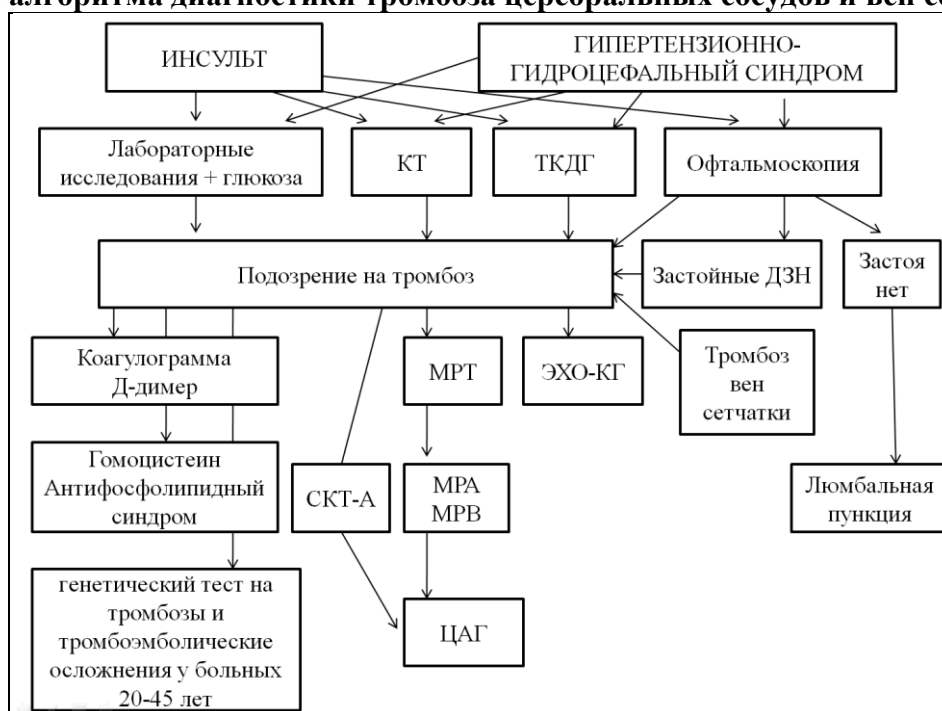
В исследовании не отмечено значимой разницы в исходах инсульта и более благоприятного или быстрого восстановления в группе больных молодого возраста, где тяжесть состояния колебалась от 7 до 20 баллов (в среднем 18,6), по сравнению с пациентами более старшего возраста, где состояние оценивалось в 1-20 баллов (в среднем 18,2).

Было подтверждено, что инсульт у лиц молодого возраста носит многофакторный и полиэтиологический характер. В 59,6% случаев выявлен атеросклероз артерий, АГ, СД, дислипидемия; в 28,8% выявлен положительный генетический тест на тромбофилию в сочетании с другими этиологическими факторами, в 9,6% инсульт был криптогенным или идиопатическим, редко наблюдался АФС и диссекция ПА. В 50% случаев инсульт развивался в КБ, из них у 84,6% развился ИИ в бассейне СМА. Повторный инсульт развивался у больных молодого возраста одинаково часто как в ВББ (30%), так и в переднем сосудистом бассейне (30,8%). Тромбоз обычно развивается либо в артериальной, либо в венозной системе, однако изменения церебральных вен и синусов (асимметрия, гипоплазия синусов, затруднение оттока в ВББ) в нашем исследовании встретились в 47,2% случаев, а варианты развития ЦА выявлены у 78,1% молодых больных инсультом.

Таким образом, при комплексном обследовании больных с цереброваскулярной патологией молодого возраста следует исследовать как артериальную, так и венозную систему головного мозга для получения наиболее полной информации о возможных причинах развития острой сосудистой церебральной катастрофы. В отличие от литературных данных, в нашем исследовании у пациентов молодого возраста не отмечено более благоприятного функционального исхода после инсульта по сравнению с больными более старшего возраста.

Для диагностики тромбоза церебральных сосудов можно предложить следующий алгоритм (см. схему).

#### Схема алгоритма диагностики тромбоза церебральных сосудов и вен сетчатки



#### Выводы

1) У больных старше 45 лет выявлено преобладание таких предрасполагающих и этиологических факторов для развития инсульта и неврологических симптомов, как артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, и сахарный диабет ( $p < 0,05$ ), а также вариант развития церебральных артерий. У пациентов молодого возраста ведущими предрасполагающими факторами явились положительный генетический тест на тромбозы и тромбоэмболические осложнения (гомозиготная или гетерозиготная мутация), положительный тест на антифосфолипидный синдром, а также вариант развития церебральных вен и диссекция позвоночной артерии.

2) У больных с церебральным венозным тромбозом чаще наблюдались общемозговые симптомы, включая головную боль и эпилептические припадки ( $P < 0,05$ ), в том числе застойные диски

зрительных нервов наблюдались в 15,8% случаев. Дизартрия и бульбо-псевдобульбарный синдром чаще наблюдались у больных с тромбозом церебральных артерий ( $P < 0,05$ ).

3) Ультразвуковое исследование церебральных сосудов особенно информативно в диагностике экстракраниального артериального тромбоза с возможностью выявить тромбоз без атеросклероза или с начальными его проявлениями и атеротромбоз. Признаки расширения яремных и/или позвоночных вен и венозная дисциркуляция в вертебрально-базилярном бассейне встречались с одинаковой частотой у больных с тромбозом или особенностями строения церебральных сосудов и больных с тромбозом вен сетчатки.

4) По лабораторным данным, во всех периодах инсульта или острого сосудистого эпизода уровень СОЭ, эритроцитов, лейкоцитов, фибриногена, антитромбина III, гомоцистеина с большой вероятностью превышал нормальные значения, тогда как протромбиновый индекс, протромбиновое время и тромбиновое время сохранялись в нормальных пределах ( $P < 0,05$ ). Уровень гемоглобина, АПТВ, МНО, гематокрита, КФК и Д-димера с большой вероятностью превышал нормальные значения только в остром периоде инсульта или острого сосудистого эпизода ( $P < 0,05$ ). Уровень же тромбоцитов превысил нормальные значения только в подостром и последующих периодах инсульта.

5) Анализ данных нейровизуализации показал, что развитие ишемического инсульта у больных с церебральным венозным тромбозом встретилось в 62,5%. У всех пациентов этой группы в случае геморрагического инсульта выявлены двусторонние геморрагические очаги, по сравнению с остальными больными, где геморрагическое поражение было односторонним. Перифокальный отек, видимый при МРТ/КТ в острый период церебрального венозного тромбоза, наблюдался в 40% случаев, по сравнению с 3,2% у пациентов с артериальным тромбозом ( $P < 0,05$ ). При бесконтрастной КТ головного мозга, выполненной в острый период, более часто можно визуализировать гиперденсные церебральные артерии (27,3% – 33,3%), по сравнению с гиперденсным церебральным синусом (14,3% случаев) ( $P < 0,05$ ).

6) Чаще всего тромбируется поперечный синус (57,9%), реже – сигмовидный синус (26,3%), верхний сагиттальный синус и яремная вена (21,1%), корковые вены (10,5%), кавернозный синус, вена Labbe и вена Розенталя (5,3%). У 31,6% пациентов в процесс вовлекается нескольких синусов. В подостром и позднем периоде после тромбоза реканализация венозных синусов наблюдается в 15,8%, а реканализация артерий в 7,1% ( $P < 0,05$ ).

7) По сравнению с другими генотипами, генотип А/А полиморфного локуса G1691A гена V фактора ( $P < 0,05$ ), и генотип 4G/4G полиморфного локуса 675 4G/5G гена PAI, генотип С/Т полиморфизма 807 С>Т(F224F) гена рецептора тромбоцитов (ITGA2), генотип G/G полиморфизма 455G>A гена фибриногена увеличивают риск развития инсульта / церебрального венозного тромбоза / тромбоза вен сетчатки и их повторные эпизоды. Мутантные гомозиготные гены (V фактора, фибриногена, MTHFR, PAI, рецептора тромбоцитов ITGA2, GPIIb) ускоряют развитие повторного инсульта и увеличивают риск тяжелой сосудистой окклюзии или стеноза в совокупности с другими этиологическими факторами ( $P < 0,05$ ).

8) Полиморфный локус G20210A гена протромбина не играл роли ни в частоте развития инсульта, церебрального венозного тромбоза и/или тромбоза вен сетчатки, ни в частоте их повторного эпизода. Ни генотип СТ, ни генотип ТТ полиморфизма 677С>Т гена MTHFR, не влияли на повышение уровня гомоцистеина в острую стадию инсульта. Генотип А/Г полиморфизма 455G>А гена фибриногена не играл роли в повышении уровня фибриногена ни в острый, ни в последующие периоды острого сосудистого эпизода ( $P < 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1) У лиц молодого возраста с инсультом, а также с синдромом псевдоопухоли мозга, для исключения тромбоза церебральных сосудов следует проводить комплексное расширенное исследование всей сосудистой системы головного мозга как в остром периоде, так и в последующих периодах острого сосудистого эпизода, включая нейровизуализацию артерий и вен, лабораторные исследования (клинический анализ крови, коагулограмму, Д-димер, КФК,



антитромбин III, гомоцистеин, тест на антифосфолипидный синдром), а также генетический тест на тромбозы и тромбоэмболические осложнения, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование церебральных сосудов и сердца. У лиц старше 45 лет с инсультом акцент должен быть сделан на коррекцию ИБС, гипертонической болезни, дислипидемии и сахарного диабета.

2) В случае выявления в результате генетического анализа крови на тромбозы и тромбоэмболические осложнения гомозиготной мутации в одном или нескольких генах с одновременным обнаружением одного или нескольких гетерозиготных и/или немутантных генов (в совокупности с другими этиологическими факторами), такие пациенты должны быть определены в группу повышенного риска развития повторного инсульта.

3) При обнаружении изменений в венозной системе головного мозга при дуплексном сканировании брахиоцефальных сосудов и транскраниальной доплерографии в виде расширения яремной вены и/или позвоночных вен, венозной дисциркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне или признаков тромбоза глубоких вен, требуется дальнейшее исследование церебральной венозной системы и соответствующая терапия у такого пациента.

4) При обнаружении при бесконтрастной СКТ, МРА, МРВ головного мозга признаков гипертензивного сосуда или асимметрии диаметра венозных синусов или артерий, следует проводить дальнейшее обследование больного для исключения тромбоза церебральных сосудов. Для косвенного подтверждения тромбоза церебральных сосудов, выявленного при ультразвуковом или нейровизуализационном исследовании, необходимо проводить сосудистую нейровизуализацию в динамике, включая церебральные артерии и вены, через 1-3-6 месяцев после острого эпизода, в связи с вероятной реканализацией пораженных сосудов.

5) Для пациентов с тромбозом вен сетчатки следует рекомендовать соответствующие неврологический осмотр и наблюдение невролога, а также исследование венозной системы головного мозга из-за достаточно широкой распространенности у таких больных церебрального венозного тромбоза в подострой или хронической стадии развития болезни. Правильный и точный выбор методов визуализации должен осуществляться во всех подозрительных случаях.

6) Для исключения/подтверждения церебрального венозного тромбоза можно рекомендовать проведение диагностического алгоритма с использованием клинических, лабораторных, генетических, ультразвуковых и нейровизуализационных исследований.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1) Шулешова, Н.В. Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого возраста / Н.В. Шулешова, О.Р. Мацкевич, О.В. Сухацкая, Т.М. Лачинова, Л.П. Чев, А.В. Глухова, А.С. Татаринцов // Медлайн. – 2012. - №1(209). – С. 37-40.

2) Чев, Л.П. Тромбоз вен сетчатки и церебральный венозный тромбоз (с обзором литературы) / Л.П. Чев, Н.В. Шулешова, Ю.С. Астахов, С.Н. Тульцева // Российский нейрохирургический журнал и.м. профессора А.Л. Поленова. – 2014. – Том VI. – Специальный выпуск. – С. 395-397. (**Журнал рекомендован ВАК РФ**).

3) Чев, Л.П. Особенности клинической картины у больных с сочетанным поражением артерий и вен головного мозга (с обзором литературы) / Л.П. Чев, Н.В. Шулешова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2014. - ТОМ XXI. - N 4. С. 13-17. (**Журнал рекомендован ВАК РФ**).

4) Чев, Л.П. Тромбоз магистральных артерий головы и шеи у лиц молодого возраста / Л.П. Чев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции Давиденковские чтения. – СПб.: Человек и его здоровье. – 2014. – С. 283-284.

5) Чев, Л.П. Церебральные венозные синус-тромбозы с псевдотуморозным типом течения / Л.П. Чев, Н.В. Шулешова, Ю.В. Диденко, Н.Ф. Лушникова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Материалы III международного Российского конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». Казань, 6-10 октября 2014 г. Т. 114, 2014; 8: 435-436.

6) Шулешова, Н.В. Цереброваскулярная патология у лиц молодого возраста (с обзором литературы) / Н.В. Шулешова, Л.П. Чев // Российский нейрохирургический журнал и.м.

профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Том VII. – Специальный выпуск. – С. 63-66. (**Журнал рекомендован ВАК РФ**).

7) Чев, Л.П. Генетические особенности при цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста (с обзором литературы) / Л.П. Чев, Н.В. Шулешова // Российский нейрохирургический журнал и.м. профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Том VII. – Специальный выпуск. – С. 60-63. (**Журнал рекомендован ВАК РФ**).

8) Шулешова Н.В., Голиков К.В., Чев Л.П. Острая и хроническая венозная цереброваскулярная патология (клиника, диагностика, принципы лечения). Учебно-методическое пособие – М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 64 с.

### **Список сокращений:**

АГ – артериальная гипертензия

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АФС – антифосфолипидный синдром

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВББ – вертебрально-базилярный бассейн

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГБ – гипертоническая болезнь

ИИ – ишемический инсульт

КБ – каротидный бассейн

КФК – креатинфосфокиназа

МНО – международное нормализованное отношение

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРВ – магнитно-резонансная венография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПА – позвоночная артерия

ПС – поперечный синус

СКТ-А – спиральная компьютерная ангиография

СКТ-В – спиральная компьютерно-томографическая венография

СМА – средняя мозговая артерия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СС – сигмовидный синус

ТВС – тромбоз вен сетчатки

ЦА – церебральные артерии

ЦВТ – церебральный венозный тромбоз

ЯВ – яремная вена

ITGA2 – интегрин альфа-2

MTFHR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NIHSS – шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения

PAI – ингибитор активатора плазминогена