

Клінічна медичина

УДК 616. 8-005+616-005.4+616.151.511
DOI: 10.21802/2304-7437-2019-5(57)-9-15

КРИПТОГЕННИЙ ІНСУЛЬТ? ШУКАЙТЕ ТРОМБОФІЛІЮ

**С. І. Геник, С. М. Геник, В. А. Гриб, Я. І. Геник, Л. Т. Максимчук,
О. О. Дорошенко, А. В. Сорохман, В. Р. Герасимчук**

*Івано-Франківський національний медичний університет;
кафедра неврології та нейрохірургії;*

76018, м. Івано-Франківськ, Галицька, 2; e-mail: sofya2185@gmail.com

Близько 25% ішемічних інсультів (ІІ) залишаються без установленної причини. В статті проводиться характеристика деяких спадкових та набутих тромбофілій (ТФ), які відіграють істотну роль у генезі ІІ. Один із способів вирішення завдання етіологічної діагностики тромботичних станів полягає у виявленні маркерів спадкової чи набутої патології та проведенні молекулярно-генетичного типування факторів системи гемостазу. Необхідно проводити скринінг на ТФ усім пацієнтам з ІІ невідомої етіології.

Ключові слова: ішемічний інсульт, тромбофілія, тромбоз, скринінг.

Майже у 25% хворих з ІІ після проведення стандартної діагностики причина інсульту залишається невідомою. У таких випадках він класифікується як «криптогенний», який є діагнозом «виключення», і вимагає проведення додаткових досліджень, завдяки чому вдається установити причину у більш ніж половини цих пацієнтів. Здебільшого криптогенні ІІ мають емболічне походження з проксимальних артерій, серця чи вен. При додаткових дослідженнях виявлено атеросклеротичні та неатеросклеротичні артеріопатії, серцеві структурні чи функціональні аномалії, розлади гемостазу (ТФ) [10;16].

Тромбофілія – це захворювання системи крові, що проявляється порушенням гемостазу та схильністю до тромбоутворення, яке обумовлене розладами регуляторних механізмів компонентів системи гемостазу, різних дефектів одного і того ж компонента і може варіювати за ступенем вираженості залежно від гетеро- чи гомозиготної форми мутації,

поєднуватися з іншими генетичними чи набутими дефектами та факторами ризику [3]. Розрізняють первинні (спадкові) і вторинні (набуті) ТФ.

У 2000 р Р. Мануссі [19] визначив спадкову ТФ як генетично детерміновану тенденцію до венозного тромбоутворення, яка зазвичай реалізується вже в молодому віці, при цьому тромботичні ускладнення виникають без очевидної причини і мають схильність до рецидивування.

Причини спадкових ТФ [4; 8]:

- Установлені генетичні фактори (фактор V Лейдена, протромбін 20210A, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, дефіцит антитромбіну);
- Рідкісні генетичні фактори (дисфібриногенемії, гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ));
- Невизначені фактори (збільшення рівня факторів VIII, IX, XI, дефіцит плазміногену чи тканинного активатора плазміногену, збільшення ліпопротеїну (a), збільшення фактора VII, фактор XII, тромбоцитарний глікопротеїн, дефіцит кофактора гепарину II, дефіцит тромбомодуліну, високий рівень інгібітора активатора плазміногену, збагачені глістидином глікопротеїни).

Вторинні (набуті) тромбофілічні стани розвиваються при різних захворюваннях і прийомі деяких лікарських середників [4; 11]:

- Захворювання судин (атеросклероз артерій, діабетичні ангіопатії, васкуліти, судинні протези, стенти);
- Порушення реології крові, патологія тромбоцитів (стаз крові (тривала іммобілізація, застійна недостатність кровообігу), підвищена в'язкість крові (справжня поліцитемія, хвороба Вальденстрема, гострий лейкоз, серповидно-клітинна анемія));
- Патологічні зміни з боку гемостатичних протеїнів (цукровий діабет, гіперліпідемія, мієлопроліферативні захворювання, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, гепарин-індукована тромбоцитопенія);
- Антифосфоліпідний синдром (АФС), синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, запальні захворювання товстої кишки (операційна травма, післяопераційний стан, злоякісні новоутворення, вагітність, прийом оральних контрацептивів і естрогенів, нефротичний синдром).

ТФ не є захворюванням у поширеному значенні і практично не має клінічних проявів до розвитку тромбоутворення, що ускладнює її діагностику на доклінічному етапі [15].

На сьогоднішній день предиктори тромбозів можуть бути встановлені у більш, ніж 80% пацієнтів, при цьому половина з них має більше, ніж один фактор. Так, у пацієнта з первинною ТФ високий ризик тромбоутворення часто обумовлений поєднанням декількох генних поліморфізмів системи гемостазу. Установлено, що гомозиготні мутації або

поєднання двох і більше гетерозиготних поліморфізмів (мультигенна ТФ) призводять до розвитку рецидивуючих тромбозів у молодому віці [18].

Спадкові ТФ є у 1-4% пацієнтів з П. Дефіцит антитромбіну, протеїну С, S, ГГЦ, мутація гену фактора V Лейдена, протромбіну G 20210A та МТНFA – часті причини П в дітей [3], зокрема лейденська мутація і мутація гену протромбіну G20210A достовірно асоційовані з інсультом у дітей і дорослих до 40 років [3, 22]. Також відомо, що гетерозиготні мутації гену фактора V або протромбіну G20210A трапляються у 6% хворих з П [2]. Поширення лейденської мутації, що проявляється резистентністю даного фактора загортальної системи до дії протеїну С, має різні величини в різних етнічних групах, але найбільш розповсюджена серед кавказців, де її частота складає 3,8-8% [3].

ГГЦ є вагомим фактором ризику для тромботичного стану [11]. Метаболізм гомоцистеїну може бути порушений внаслідок генетичних причин, а також при дефіциті вітамінів В6, В12, фолатів. Найпоширенішою генетичною мутацією при ГГЦ є патологія нуклеотиду C677T гену МТНFR, яка пов'язана з високим ризиком розвитку П [5]. Доведено, що ГГЦ (рівень у плазмі вище 14,4 ммоль/л) асоційована також із каротидним стенозом [5; 6].

У дослідженні Н. К. Стромбовської та співавторів [14] проведено молекулярно-генетичне дослідження генів протромбіну G20210A, V фактора згортання крові та МТНFR на ДНК лейкоцитів периферичної крові у 236 хворих з П. Аномалія Лейдена була виявлена у 5,5% обстежених, мутація в гені протромбіну G20210A – у 3,39%, генетичний дефект у гені МТНFR – у 20,7%.

Найбільш частим із набутих тромбофілічних станів є АФС, який характеризується артеріальними та венозними тромбозами, клінічними симптомами аутоімунного захворювання, та асоційований з такими антифосфоліпідними антитілами, як вовчуковий антикоагулянт та антикардіоліпінові антитіла [7]. Доведено, що саме вовчуковий антикоагулянт є головним фактором ризику артеріального тромбозу в молодих жінок і виявляється у 17% пацієнтів [13], і в 15-16 разів підвищує ризик розвитку тромботичного стану [7]. П при АФС мають ряд характерних особливостей: частіше виникають у жінок, пов'язані з ураженням інтрацеребральних артерій, характеризуються добрим регресом неврологічної симптоматики, обумовлені невеликими розмірами інфарктів і при відсутності вторинної профілактики мають схильність до рецидивів [13].

Гепарин-індукована тромбоцитопенія є другою за частотою причиною набутої ТФ. Ризик тромбозів внаслідок цієї патології коливається в межах 50-90%, при цьому на першому місці є тромбози глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболії, на другому – інсульти [7].

Поєднання тромбофілічного стану та інших судинних факторів (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, прийом оральних

контрацептивів, куріння, прийом наркотиків) значно підвищують ризик розвитку П [22]. Зокрема виявлено зростання частоти криптогенних інсультів у жінок, що приймали оральні контрацептиви і мали мутації фактора Лейдена та протромбіну G20210A чи ГГЦ [11].

До цього часу немає остаточної відповіді на питання, чому у хворих з ТФ рідко відбувається генералізація тромбоутворення, незважаючи на дефіцит антикоагулянтних протеїнів і переваги тромботичної активності у системній циркуляції, адже можна було б очікувати одночасного розвитку тромбозів у всьому судинному руслі. Ймовірно, схильність до тромбоутворення в певних його ділянках при різних формах ТФ може бути обумовлена специфічними локальними змінами судинної стінки в окремих ланках системи гемоциркуляції [18].

До недавнього часу вважалося, що лабораторний скринінг на ТФ необхідно проводити пацієнтам та їх близьким родичам у випадках неспровокованих (ідіопатичних) чи рецидивуючих тромбозів, при венозних тромбозах у людей до 40 років, нехарактерних локалізаціях виникнення тромбозів, обтяженому сімейному анамнезі, тромбозах під час вагітності, при прийомі оральних контрацептивів або гормональної замісної терапії [20]. Однак згідно з рекомендаціями Scott M. Stevens та співавторів (2016 р.) [4] з даного списку слід виключити скринінг на ТФ при епізодичних спровокованих чи неспровокованих венозних тромбозах, родичам пацієнта зі спадковою ТФ, у яких немає клінічних ознак тромбозу, чи які приймають естрогени, чи планують вагітність. Не слід рекомендувати скринінг під час гострого періоду тромботичного стану чи раніше, ніж через 3 місяці після відміни антикоагулянтної терапії.

Принципи ведення пацієнтів з ТФ полягають у патогенетичній терапії при спадкових формах та корекції первинної патології при набутих. Так, при ГГЦ рекомендовано збільшення в раціоні свіжих фруктів та овочів у поєднанні з помірними фізичними навантаженнями, при неефективності – застосування фолатів та вітамінів В6 та В12 [1; 14]. Враховуючи високу частоту акушерсько-гінекологічних та неонатальних ускладнень при мутації Лейдена [12], необхідно рекомендувати медико-генетичне консультування дітей пацієнта [23].

Медикаментозна профілактика тромбоутворення полягає в прийомі антиагрегантів або підборі антикоагулянтів в залежності від виду ТФ [9; 17; 21]. Пацієнти з неспровокованими венозними тромбозами мають досить високий ризик їх рецидивів, тому необхідно продовжувати антикоагулянтну терапію незалежно від виду ТФ до того часу, поки зберігається невисокий ризик кровотечі [4].

Висновки. Скринінгове дослідження на ТФ рекомендовано проводити в усіх випадках криптогенних інсультів, окрім того ТФ слід запідозрити в першу чергу, якщо інсульт стався у пацієнта молодого віку. Скринінг на фактори, що призводять до набутих ТФ (зокрема АФС) по-

винен проводитися всім пацієнтам з II молодого віку із рецидивуючими венозними і артеріальними тромбозами чи клінічними симптомами аутоімунного захворювання. Необхідна тривала антикоагулянтна терапія пацієнтам з ідіопатичними тромбозами, оскільки існує високий ризик їх рецидивів.

Література

1. Den Heijer M. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. / Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. J. // *Thromb. Haemost.* – 2005. – №3. – P. 292-299.
2. Greaves M. What neurologists need to know about outside neurology thrombophilia / M. Greaves // *Pract. Neurol.* – 2002. – №2. – P. 161-167.
3. Green D. Thrombophilia and stroke / D. Green. // *Top Stroke Rehabil.* – 2003. – №10. – P. 21-33.
4. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia / [S.M. Stevens, S.C. Woller, K.A. Bauer та ін.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – №41. – С. 154-164.
5. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke / [Pasquale Madonna, Valentino de Stefano, Antonio Coppola et al.] // *Stroke.* – 2002. – №33. – P. 51-56.
6. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults / [N. C. Tan, N. Venketasubramanian, S. M. Saw, H. T. Tjia. Et al.] // *Stroke.* – 2002. – №33. – С. 1956-1962.
7. Kay W.P. Ng. Role of Investigating Thrombophilic Disorders in Young Stroke / Kay W.P. Ng, Pei K. Loh, Vijay K. Sharma. // [Електронний ресурс] *Stroke Research and Treatment.* – 2011. – Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/670138>.
8. Khanr S. Hereditary thrombophilia / S. Khanr, J. Dickerman. // *Thrombosis Journal.* – 2006. – №4. – P. 15.
9. Rosuvastatin use reduces thrombin generation potential in patients with venous thromboembolism: a randomized controlled trial / [F.A. Orsi, J.S. Biedermann, M.Z. Kruij et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2018. – №12. – P. 1052-1063.
10. Saver J. L. Cryptogenic Stroke / Jeffrey L. Saver. // *The New England Journal of Medicine.* – 2016. – №374. – P. 2065-2074.
11. Screening for coagulation disorders in patients with ischemic stroke / Lonneke ML de Lau, Frank WG Leebeek, Moniek PM de Maat et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics.* – 2014. – №10. – P. 1321-1329.
12. Skeith L. Anticoagulating patients with high risk acquired thrombophilias. / L. Skeith // *Blood.* – 2018. – P. 2219-2229.
13. Богданов Э.И. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Э. И. Богданов // *Неврологический вестник.* – 2012. – №2. – С. 30-40.

14. Виноградов В.Л. Гипергомоцистеинемия как фактор тромботического риска (дискуссия) / В.Л. Виноградов, Е.Б. Орел, С.А. Васильев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – №3 (39). – С. 13-20.
15. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 года / А.И. Воробьев. // Московский доктор. Вестник Московского городского научного общества терапевтов. – 2009. – №3. – С. 4-5.
16. Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, Л.Н. Павлова. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №11. – С. 4-8.
17. Додохова М.А. Необходимость оценки генетического профиля больных с тромботическими осложнениями. / М.А. Додохова, В.В. Долгов, Д.П. Березовский, И.В. Корниенко // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2009. – №11 (1). – С. 82-84.
18. Мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта / [Л. В. Лукьянчикова, Г. Н. Бельская, Д. Ф. Хайрутдинова та ін.] // Неврологический журнал. – 2014. – №4. – С. 44-49.
19. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н.В. Пизова. – Москва: ИМА-ТРЕСС, 2013. – 248 с.
20. Скороходов А.П. Анализ полиморфизма генов, определяющих носительство гипергомоцистеинемии при повторных ишемических инсультах у лиц молодого и среднего возраста / А.П. Скороходов, Т.И. Дутова // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2013. – №15 (2). – С. 67-70.
21. Стамбовская Н.Н. Мутация FV (Лейден), аномалия в гене протромбина (G20210A), мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР C677T) как факторы риска развития ишемического инсульта / Н. Н. Стамбовская, Ю. А. Витковский // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №3 (61).
22. Фазлихметова А.Г. Тромбофилия и инсульт / А.Г. Фазлихметова, З.И. Богданов. // Практическая медицина. – 2016. – №4 (96). – С. 133-137.
23. Яковлева О.О. Эффективность метаболической коррекции гипергомоцистеинемии при гипертонической болезни. / О.О. Яковлева, О.В. Кириченко // Артериальная гипертензия. – 2013. – №4 (30). – С. 23-26.

Стаття надійшла до редакційної колегії 19.02. 2019 р.

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором Цимбалістою О.Л.,
д.м.н., професором Няньковським С.Л.*

CRYPTOGENIC STROKE? LOOK FOR THROMBOPHILIA

**S.I. Genyk, S.M. Genyk, V.A. Gryb, Ya.I. Genyk, L.T. Maksymchuk,
O.O. Doroshenko, A.V. Sorokhman, V.R. Gerasymchuk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; department of Neurology and
Neurosurgery; 76018, Ivano-Frankivsk, Galyts'ka Str., 2;
e-mail: softya2185@gmail.com*

About 25% of ischemic strokes remain without an established cause. The article describes the characterization of some hereditary and acquired thrombophilias, which play a significant role in genesis of stroke. One of the ways to solve the problem of etiological diagnosis of thrombotic states is to identify the markers of hereditary or acquired pathology and to conduct molecular genetic typing of the hemostasis system factors. Thrombophilia screening is required for all patients with ischemic strokes of unknown etiology.

Key words: *ischemic stroke, thrombophilia, thrombosis, screening.*