

Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза in situ в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы

С.А. Мехряков¹, ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com

А.А. Кулеш^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Л.И. Сыромятникова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-8305-1115, e-mail: ilarievna@gmail.com

¹ Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2

² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Введение. Самостоятельная роль аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП) в развитии ишемического инсульта (ИИ) остается спорной. Помимо механизма парадоксальной эмболии на фоне сопряженного с аневризмой открытого овального окна, в ряде работ продемонстрировано, что ишемический инсульт может развиваться вследствие тромбоза in situ в области аневризмы.

Материалы и методы. Описание клинического случая пациентки с АМПП и ИИ на фоне приема гормональных контрацептивов. Проанализированы все имеющиеся публикации в PubMed, посвященные данной тематике.

Результаты и обсуждение. Среди подходящих под критерии публикаций, помимо непосредственной визуализации тромба в области аневризмы межпредсердной перегородки, было продемонстрировано ее самостоятельное влияние на возникновение эмболических событий. Во всех проанализированных случаях с целью вторичной профилактики были назначены антикоагулянты, что обоснованно, исходя из гипотезы о тромбозе in situ в области аневризмы.

Заключение. Проведенный анализ научных публикаций продемонстрировал, что изученность данной проблемы по-прежнему крайне невелика. Не существует четких критериев, помимо прямой визуализации тромба, позволяющих рассматривать АМПП в качестве непосредственной причины ИИ. Тем не менее наличие данной кардиальной аномалии и в сочетании с факторами риска или доказательством наличия протромботического статуса позволяет расценивать ее в качестве самостоятельной причины инсульта, а сам инсульт квалифицировать как кардиоэмболический, что обосновывает целесообразность назначения антикоагулянтов для вторичной профилактики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, аневризма межпредсердной перегородки, парадоксальная эмболия, эхокардиография

Для цитирования: Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза in situ в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы. *Медицинский совет.* 2020;(2):132–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives

Sergey A. Mekhryakov¹, ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com

Aleksey A. Kulesh^{1,2}, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Lyudmila I. Syromyatnikova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-8305-1115, e-mail: ilarievna@gmail.com

¹ Perm City Clinical Hospital №4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia

² Perm State Medical University named after E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

Abstract

Introduction. The independent role of the atrial septal aneurysm in the occurrence of ischemic stroke remains controversial. In addition to the mechanism of paradoxical embolism against the background of a patent foramen ovale associated with an aneurysm, a number of studies have demonstrated that ischemic stroke can develop due to in situ thrombosis in the aneurysm region.

Materials and methods. Description of the clinical case of a patient with atrial septal aneurysm and ischemic stroke while taking hormonal contraceptives. Analyzed all available publications in PubMed on this topic.

Results and discussion. Among publications suitable for the criteria, in addition to direct visualization of a blood clot in the area of the atrial septal aneurysm, its independent effect on the occurrence of embolic events was demonstrated. In all analyzed cases,

anticoagulants were prescribed for secondary prevention, which is justified on the basis of the hypothesis of in situ thrombosis in the aneurysm region.

Conclusion. The analysis of scientific publications showed that the knowledge of this problem is still extremely small. There are no clear criteria, in addition to direct visualization of a blood clot, allowing the atrial septal aneurysm to be considered as a direct cause of ischemic stroke. Nevertheless, the presence of this cardiac abnormality and in combination with risk factors or evidence of prothrombotic status make it possible to regard it as an independent cause of stroke, and qualify the stroke as cardioembolic, which justifies the advisability of prescribing anticoagulants for secondary prevention.

Keywords: ischemic stroke, cardioembolic stroke, atrial septal aneurysm, paradoxical embolism, echocardiography

For citation: Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):132–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) представляет собой выпячивание более 10 мм от плоскости МПП или 15 мм общей экскурсии. Аномалия является достаточно редкой находкой и наблюдается лишь у 2% взрослой популяции [1]. Самостоятельная роль АМПП в развитии ишемического инсульта (ИИ) остается спорной. Помимо механизма парадоксальной эмболии на фоне сопряженного с АМПП открытого овального окна, в ряде работ продемонстрировано, что ИИ может развиваться вследствие тромбоза in situ в области аневризмы [2, 3]. Однако до сих пор механизм развития ИИ у пациентов с изолированной АМПП остается малоизученным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей статье представлено описание клинического случая ИИ вследствие возможного тромбоза in situ в области АМПП у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы, а также результаты обзора литературных данных по этому вопросу. С целью поиска опубликованных научных статей, обзоров и клинических случаев на тему клинической значимости тромбоза в области АМПП проанализирована база данных медицинских и биологических публикаций PubMed. В качестве ключевых слов использовались следующие вариации: atrial septal (inter-atrial septal) aneurysm + thrombosis (thrombus) + stroke (cerebral embolism).

Клинический случай

Пациентка Ш., 42 года, в июне 2019 г. перенесла ИИ неизвестной этиологии в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), по поводу которого проходила лечение в первичном сосудистом отделении. В сентябре 2019 г. обратилась в консультативно-диагностический центр Городской клинической больницы №4 Перми с целью выяснения причины инсульта. По причине наличия выраженной афазии сбор анамнеза оказался затруднен, необходимая информация почерпнута у родственников и из медицинской документации. До развития настоящего инсульта считала себя здоровой, сердечно-сосудистых факторов риска не имела, не курила, вела здоровый образ жизни. Принимала гормональные контрацептивы.

Данное острое нарушение мозгового кровообращения возникло впервые в жизни, транзиторных ишемических атак не было. Триггеров инсульта, в частности физического перенапряжения с маневром Вальсальвы, длительной поездки, травмы шеи, инфекционных заболеваний и других факторов в анамнезе не зафиксировано. Мигренью пациентка не страдает. Анамнестических указаний на наличие антифосфолипидного синдрома или тромбофилии нет. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Заболела остро, днем, заболевание манифестировало внезапно возникшей афазией. Цефалгии и/или цервикалгии не отмечалось. Проведенное в первичном сосудистом отделении стандартное обследование не позволило выявить причину инсульта.

На момент осмотра артериальное давление 115/75 мм рт. ст., пульс ритмичный, 72 удара в минуту. Выявлена выраженная моторная афазия афферентного типа с сенсорным компонентом (40 баллов по шкале Вассермана Л.И.). Черепные нервы интактны. Двигательных, чувствительных и координаторных нарушений нет.

В ходе обследования проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (*рис.*), по результатам которой в кортикальных и субкортикальных отделах левой лобной, височной и теменной долей определена обширная зона кистозно-глиозных изменений размером 11,4 на 5 см.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий эхоструктурных изменений не выявлено. При проведении 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиографии (ЭКГ) эпизодов фибрилляции предсердий не зарегистрировано.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) не выявила дилатации предсердий, хотя индекс объема левого предсердия находился на верхней границе нормы и составил 32,3 мл/м². Однако по результатам ТТЭхоКГ диагностирована АМПП R-типа (основание 25 мм, глубина 13 мм) без достоверных признаков шунтирования. Транскраниальная доплерография (ТКДГ) в сочетании с пузырьковой пробой также продемонстрировала отрицательный результат (*рис.*). Наличие у пациентки выраженной афазии не позволяло корректно провести маневр Вальсальвы, что ставило под сомнение отрицательный результат пузырькового теста. Поэтому принято решение провести чреспищеводную ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ), которая подтвердила наличие АМПП, признаков шунтирования, в т. ч. и при введении аэриро-

ванного физиологического раствора, выявлено не было. Тромба в области аневризмы не обнаружено, остальные возможные источники эмболии исключены (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

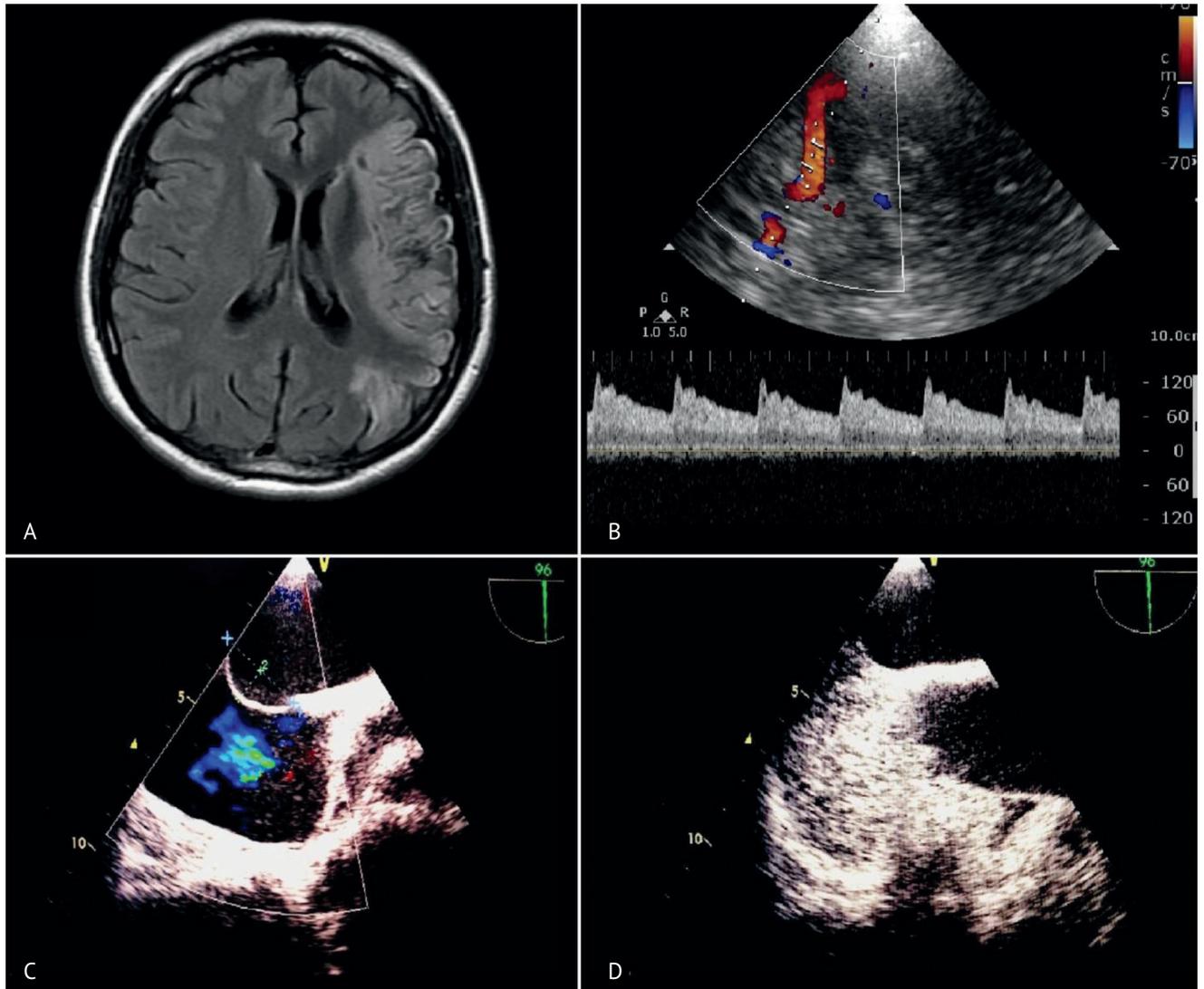
В представленном клиническом примере ИИ развилась у молодой женщины, вероятно, на фоне приобретенной вследствие приема гормонального контрацептива тромбофилии и наличия АМПП. Результирующим механизмом церебральной эмболии, на наш взгляд, послужил тромбоз *in situ* в области АМПП.

Мы провели научный поиск с целью идентификации похожих случаев. Из 15 подходящих под критерии публикаций были отобраны только клинические случаи АМПП без сопутствующих шунтов (открытого овального окна и/или дефекта МПП) (табл.).

Из 8 опубликованных клинических случаев лишь в трех у пациентов напрямую были визуализированы тромботические массы в АМПП [4–6], причем в двух из них у пациентов были верифицированы эмболические очаги в головном мозге [4, 5], еще один случай [6] не подходил под вышеупомянутые критерии, потому что эмболических событий у пациента на момент обследования выявлено не было, а тромб в АМПП был ассоциирован с онкологическим заболеванием (опухоль поджелудочной железы).

В остальных клинических примерах [7–11] косвенно продемонстрировано самостоятельное влияние наличия АМПП на возникновение эмболических событий, хотя тромботические массы в аневризме напрямую не были визуализированы. Авторы объясняют это тем, что все другие известные источники эмболии были исключены. Кроме того, в ряде работ [12] в области АМПП у пациентов регистрировался феномен спонтанного эхоконтра-

- **Рисунок.** Визуальные примеры результатов исследований, проведенных пациентке Ш.
- **Figure.** Visual examples of the results of studies conducted on patient Sh.



А – МРТ-последовательность FLAIR, обширная зона постишемических изменений в бассейне левой средней мозговой артерии; В – нормальный спектр кровотока в правой СМА у пациентки без признаков HITS (high intensity transient signals) (отрицательная пузырьковая проба); С – аневризма МПП, R-тип (ЧПЭхоКГ); D – ЧПЭхоКГ с пузырьковой пробой, признаков шунтирования не обнаружено.

● **Таблица.** Описание семи случаев ишемического инсульта на фоне АМПП без сопутствующего шунта (открытого овального окна и/или дефекта МПП)

● **Table.** Description of seven cases of ischemic stroke against a ASA without an accompanying shunt (open oval window and/or AS defect)

Случай №	1	2	3	4	5	6	7
Возраст	72	71	25	68	32	34	6
Пол	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М
Локализация очага	Правая затылочная доля, множественные рассеянные очаги	Правая лобная доля	Правая и левая СМА	Множественные рассеянные очаги	Обширный инфаркт ствола мозга и мозжечка	Левая лобно-височная область	Левая СМА
Ведущий синдром	Левосторонний гемипарез, апраксия, афазия	Левосторонний гемипарез и головная боль	Левосторонний гемипарез, дисфагия, дисфагия	Два синкопальных состояния	Головная боль, рвота, глазодвигательные нарушения, левосторонний гемипарез, судороги, кома	Левосторонняя гемиплегия и афазия	Правосторонний гемипарез, афазия, рвота
Сопутствующие факторы (прием комбинированных оральных контрацептивов, курение, тромбофилия и др.)	Гиперхолестеринемия	Нет информации	Беременность	Нет информации	Нет информации	Нет	Нет информации
Визуализация тромба в АМПП	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Фибрилляция предсердий на ХМ-ЭКГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет информации	Нет	Нет
Вторичная профилактика	АК (гепарин) + АСК После выписки только АСК	АК (гепарин, затем варфарин)	АК (гепарин, затем варфарин)	АК (не указан)	Смерть	АК (варфарин)	АК (варфарин)
Ссылка №	4	7	5	8	9	10	11

АК – антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота, СМА – средняя мозговая артерия, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

стирования (ультразвуковой феномен, возникающий в месте стаза крови или кровотока с низкими скоростными характеристиками), что было интерпретировано в качестве показателя высокого эмболического риска.

В исследовании Tokunaga К. и соавт., проведенном в 2017 г., продемонстрировано, что максимальное расстояние протрузии МПП в сторону левого или правого предсердий и аневризма МПП независимо ассоциированы с криптогенным инсультом [13].

При анализе 7 случаев, представленных в *табл.*, также обращает внимание значительная вариабельность возраста пациентов (от 6 до 72 лет), преобладание женского пола (5 из 7) и разнообразие клинической картины, обусловленное локализацией эмболических очагов. У большинства пациентов, в отличие от нашей больной, не было указаний на наличие факторов, способствующих развитию протромботического статуса. Кроме того, во всех проанализированных случаях с целью вторичной профилактики были назначены антикоагулянты, что обосновано, исходя из гипотезы о тромбозе *in situ* в области АМПП. Нужно отметить, что вопрос о виде антитромботической терапии у обсуждаемой категории пациентов не регламентирован клиническими рекомендациями. У нашей пациентки протромботическое состояние, вероятно, возникло на фоне приема гормональных контрацептивов, однако больной показано обследование на тромбофилию (мутация фактора Лейдена, мутация гена

протромбина, дефицит протеинов C, S и антипротромбина III) для определения длительности приема антикоагулянта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве механизма развития ИИ в представленном клиническом примере мы предполагаем церебральную эмболию вследствие тромбоза *in situ* в области АМПП на фоне индуцированного приемом гормонального контрацептива протромботического состояния. Проведенный анализ научных публикаций по вопросу самостоятельности АМПП, как источника эмболии, продемонстрировал, что изученность данной проблемы по-прежнему крайне невелика. Не существует четких критериев, помимо прямой визуализации тромба, позволяющих рассматривать АМПП в качестве непосредственной причины ИИ.

Тем не менее мы считаем, что наличие данной кардиальной аномалии и в сочетании с факторами риска или доказательством наличия протромботического статуса позволяет расценивать АМПП в качестве самостоятельной причины ИИ, а сам инсульт квалифицировать как кардиоэмболический, что обосновывает целесообразность назначения антикоагулянтов для вторичной профилактики.

Поступила / Received 24.12.2029
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 18.02.2020

Список литературы / References

1. Silver M.D., Dorsey J.S. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102(2):62–65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/579965>.
2. Schneider B., Haurath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transoesophageal echocardiography: Relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(4):1000–1009. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80354-7.
3. Grosgeat Y., Lhermitte F., Carpentier A., Facquet J., Alhomme P., Tran T. Aneurysm of the interauricular septum revealed by a cerebral embolism. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1973;66(2):169–177.
4. Chammas E., Trınca M., Goullard L. et al. Multiple cerebral infarcts associated with an atrial septal aneurysm. Superimposed thrombus detected by transesophageal echocardiography. *Angiology.* 1995;46(4):327–331. doi: 10.1177/000331979504600407.
5. Belkin R.N., Welish S.J., Figueroa R. et al. Atrial-septal-aneurysm-associated thrombus and stroke: Demonstration with transesophageal echocardiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1991;1(3):142–145. doi: 10.1016/S1052-3057(10)80006-0.
6. Aday J.V., Gabrielli L., Córdova S., Saavedra R., McNab P. Big thrombus «sitting» in an atrial septal aneurysm. *Echocardiography.* 2017;34(9):1396–1398. doi: 10.1111/echo.13574.
7. Hashimoto Y., Terasaki T., Hara Y., Yonehara T., Uchino M. Cerebral embolism due to lone atrial septal aneurysm. *Rinsho Shinkeigaku.* 1997;37(9):851–853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431004>.
8. Belotti G., Fragasso G., Pizzetti G., Chierchia S. An aneurysm of the interatrial septum and cerebral embolic events: a clinical case and review of the literature. *G Ital Cardiol.* 1993;23(9):915–920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8119521>.
9. Hoerauf K., Bein T., Muscholl M., Held P., Holzschuh M., Taeger K. Atrial septum aneurysm as the cause of a thromboembolic infarction of the brain stem and cerebellum? *Dtsch Med Wochenschr.* 1993;118(34/35):1236–1240. doi: 10.1055/s-2008-1059448.
10. Di Pasquale G., Andreoli A., Grazi P., Dominici P., Pinelli G. Cardioembolic stroke from atrial septal aneurysm. *Stroke.* 1988;19(5):640–643. doi: 10.1161/01.str.19.5.640.
11. Razaq M., Parihar R.K., Saini G. Atrial septal aneurysm and stroke. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012;5(1):98–99. doi: 10.4103/0974-2069.93726.
12. Cianciulli T.F., Chejtman D., Lipshitz S.B., Saccheri M.C., Dethinne S.L., Prezioso H.A. Atrial septal aneurysm and spontaneous echo contrast: an association with higher embolic risk? *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(3):243–246. doi: 10.1016/j.euje.2005.04.004.
13. Tokunaga K., Yasaka M., Kuwashiro T. et al. Association between the maximal distance of atrial septal protrusion and cryptogenic stroke. *Int J Stroke.* 2017;12(9):941–945. doi: 10.1177/1747493016685721.

Информация об авторах:

Мехряков Сергей Александрович, врач ультразвуковой диагностики, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: heartolog@gmail.com

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Сыромятникова Людмила Илариевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; врач-кардиолог высшей квалификационной категории, руководитель Регионального сосудистого центра государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: ilarijevna@gmail.com

Information about the authors:

Sergey A. Mekhryakov, Ultrasonic Diagnostics Doctor, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: heartolog@gmail.com

Aleksey A. Kulesh, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Head of the neurological department for patients with acute cerebral circulation disorders, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Ludmila I. Syromyatnikova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Cardiologist of the highest qualification category, head of the Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of the Perm Krai "City Clinical Hospital № 4"; 22, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: ilarijevna@gmail.com