

Э.М. Мамытова ¹
А.И. Кадырова ¹
Р.Э. Абилова ¹
Э.К. Жолдошев ¹
Г.Д. Муканбетова ¹
Ч.К. Джунушалиев ²

¹ Кыргызская государственная медицинская академия,
² Центр лучевой диагностики ЮРФА,
Бишкек, Кыргызстан

Надійшла: 14.09.2020

Прийнята: 20.10.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.137-142>

УДК: 611.13-013+616.8-005+616.133.333+615.256.3

ИНСУЛЬТ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С АНОМАЛИ- ЯМИ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА И ПРИЕ- МОМ ГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ: КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОН- НЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Mamytova E.M. ✉, Kadyrova A.I., Abirova R.E., Zholdoshev E.K., Mukanbetova G.D., Dzhunushaliev Ch.K. Ischemic stroke in young women associated with anomalies of the Willis circle and oral contraceptives.

Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, ЮРФА Center of X-ray diagnostics, Bishkek, Kyrgyzstan.

ABSTRACT. Background. Taking into account the tendency to "rejuvenate" cerebrovascular pathology, it is important to study the etiopathogenesis of ischemic stroke (IS), especially at a young age, including women of the reproductive period.

Objective. Analysis of etiopathogenetic prerequisites and risk factors for the development of acute cerebrovascular accident (ACVA) in young people and presentation of a clinical case of patient with ACVA, pathogenic type - lacunar infarction in a young woman who took combined oral contraceptives (COCs) as a contraceptive during last 1 year. **Methods.** The authors analyzed the literature data and presented clinical laboratory data and the results of magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiography (MRA) of cerebral vessels in a patient with a stroke. **Results.** The authors note that the clinic of ischemic stroke was confirmed by the data of MRI and MRA studies, which revealed in the left frontal lobe among old areas of encephalomalacia the presence of a new focus of lacunar infarction accompanied by disembryonic development of the circle of Willis, which was presented as hypoplasia of the left internal carotid artery (ICA) and left middle cerebral artery (MCA). Laboratory studies have shown a tendency towards thrombophilia. **Conclusion.** The authors discuss the role of vascular hypoplasia of the internal carotid artery system in the pathogenesis of acute cerebrovascular accidents in young women taking combined oral contraceptives for a long time. The presented case from practice showed that the hypercoagulable syndrome accompanied by COC intake and the small diameter of the ICA and MCA created favorable conditions for occlusion in the small perforating arteries of the deep structures of the brain and, thus, contributed to the development of a brain infarction on the side of the hypoplasia.

Keywords: stroke, pathogenesis, young woman, ICA hypoplasia.

Citation:

Mamytova EM, Kadyrova AI, Abirova RE, Zholdoshev EK, Mukanbetova GD, Dzhunushaliev ChK. [Ischemic stroke in young women associated with anomalies of the Willis circle and oral contraceptives]. Morphologia. 2020;14(3):137-42. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.137-142>

✉ elmiramamytova@yahoo.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

Нарушения мозгового кровообращения неизменно остаются актуальной проблемой неврологии в связи с широкой распространенностью, высокой инвалидизацией и смертностью больных. Учитывая тенденцию к «омоложению» цереброваскулярной патологии, важное значение имеет изучение генеза ишемического инсульта (ИИ), особенно в молодом возрасте, в том числе

и у женщин репродуктивного периода. К сожалению, причина ишемических инсультов у лиц молодого возраста (даже после тщательного клиничко-инструментального обследования) примерно в 37 % случаев остается неизвестной [1, 2, 3]. Вместе с тем частота инсульта у женщин детородного возраста составляет 8,9–11 на 100 000 [4, 5].

На сегодняшний день основными изучен-

ными причинами инфаркта мозга у лиц молодого возраста являются: церебральный артериосклероз — 18 %, эмболия артерий головного мозга вследствие патологии сердца (ревматизм, протезирование клапанов, миксома левого предсердия, артериовенозные мальформации, дефект межжелудочковой перегородки, идиопатическая кардиомиопатия) — 31 %, церебральные ангииты и васкулопатии неатеросклеротической природы — 10 %, коагулопатии и системные воспалительные заболевания — 9 % [6].

Другие причины инфарктов, в частности в каротидном бассейне, хотя четко документированы, все же являются редкими. Например, диссекция сонной артерии, фибромускулярная дисплазия и посттравматический тромбоз были описаны как причинные факторы ишемического инсульта. Аномалии развития внутренней сонной и позвоночных артерий могут приводить к формированию незамкнутого артериального круга (виллизиева круга). Несмотря на присутствие коллатералей, аномалии развития артерий увеличивают риск недостаточной церебральной перфузии и создают благоприятные условия для развития острых нарушений мозгового нарушения, особенно в присутствии известных атеро- и протромбогенных факторов риска.

Врожденные aberrации внутренней сонной артерии (ВСА) встречаются нечасто и исторически классифицируются как агенез, аплазия или гипоплазия. Гипоплазия внутренней сонной артерии встречается с частотой 0,01% [7]. Гипоплазии, аплазии или агенезии ВСА часто сочетаются с аневризматическими процессами. При агенезии и аплазии пораженная внутренняя сонная артерия полностью отсутствует у человека во взрослом состоянии. При гипоплазии ВСА присутствует, но в значительно суженном виде на всем ее протяжении при сравнении с контрлатеральной стороной. Подтверждением врожденного характера гипоплазии является сужение каротидного канала в основании черепа, которое остается недоразвитым еще с эмбрионального периода в развитии плода [8]. Обычно, эта находка при радиологическом исследовании помогает верифицировать дисэмбриональный характер сужения просвета ВСА от приобретенных процессов, таких как хроническая диссекция артерии или фибро-мускулярная дисплазия, когда размер каротидного канала будет нормальным.

Клинически манифестными такие варианты аномального развития артериального круга становятся при сочетании со спектром факторов риска, которые имеют свои половые-возрастные особенности. В молодом возрасте инсульт чаще возникает у женщин, чем у мужчин. В частности у женщин репродуктивного возраста (18-44 года) на первый план выходят протромбогенные факторы, которые набирают свою силу в определен-

ные репродуктивные периоды. Имеется четкие доказательства прокоагуляционных процессов, связанных с родами; в условиях патологически протекающей беременности; во 2–3-м периодах вынашивания плода; с приемом оральных контрацептивных препаратов; частой мигренью и др.

Но все же, чаще всего нарушение кровотока мозговых сосудов связано с родами или приемом контрацептивных лекарств [9].

Средства контрацепции гормонального происхождения сгущают кровь. Риск инсульта у курящих женщин после 30-летнего рубежа возрастает в 22 раза при использовании оральных контрацептивных препаратов (КОК) [9].

Результаты и их обсуждение

Ниже представленный клинический случай иллюстрирует клиническое значение дисэмбриональной патологии внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА) у молодой пациентки, принимавшей КОК, ее причинно-следственную связь с артериальной окклюзией и развитием лакунарного инфаркта.

История болезни

Пациентка 27 лет, 30.10.18 во время амбулаторного приема у невролога жаловалась на слабость в правых конечностях, чувство «онемения» в правой половине тела, преимущественно в правой ноге. В анамнезе 2 месяц назад больная отмечала правостороннюю симптоматику (слабость и снижение поверхностной чувствительности) в руке с частичным регрессом дефицита в течение 2-3 недель. Месяц назад слабость и нарушение чувствительности в руке нарасли и присоединились вышеуказанные симптомы в правой ноге. Имелась история приема оральных контрацептивов (димиа - дроспиренон-3мг, этинилэстрадиол-0,02мг) в течение последнего года для предохранения нежелательной беременности. Больная не курила и не страдала от диабета, гипертензии и гиперхолестеринемии. Соматически: без особенностей. Неврологически: парез 7 пары ЧМН по центральному типу, правосторонняя пирамидная симптоматика по центральному типу со снижением мышечной силы до 3 баллов больше в ноге. Правосторонняя гемигипестезия. При проведении лабораторных исследований был обнаружен гиперкоагуляционный синдром по данным гемостазиограммы (подтвержденный гематологом) и в ревмотестах увеличение титров АСЛО-1:625. Из инструментальных исследований: Дуплексное сканирование сосудов шеи – сонные и позвоночные артерии без особенностей. МРТ головного мозга - в кортикальных и субкортикальных отделах левой лобной доли на фоне участка энцефаломалации сливного характера общим размером до 49.0x17.0мм визуализируются очаги лакунарного инфаркта до 2.0-4.0мм. МРТ ангиография головного мозга - определяется выраженное сужение просвета ле-

вой внутренней сонной артерии до 2.0-3.0мм на всем протяжении. Левая средняя мозговая артерия частично прослеживается на неоцифрованных ангиограммах. Правая задняя соединительная артерия гипертрофирована. На аксиальных томограммах головного мозга, выполненных в режиме T2-ВИ, ДВИ в левой лобной доле визуализированы множественные субкортикальные и перивентрикулярные очаги усиления сигнала сливного характера, без ограничения диффузии и с эффектом E2-просвечивания на ДВИ, что мо-

жет соответствовать очагам ишемии в подострой стадии и очагам глиозной дегенерации. Обращает внимание умеренное диффузное утолщение стенок и усиление во FLAIR левой ВСА и СМА (Рис. 1). Было проведено стандартное лечение инсульта антиагрегантами, вазоактивными лекарственными препаратами, было рекомендовано отмена оральных контрацептивов.

На фоне проведенного лечения через 1 мес произошел полный регресс неврологических симптомов.

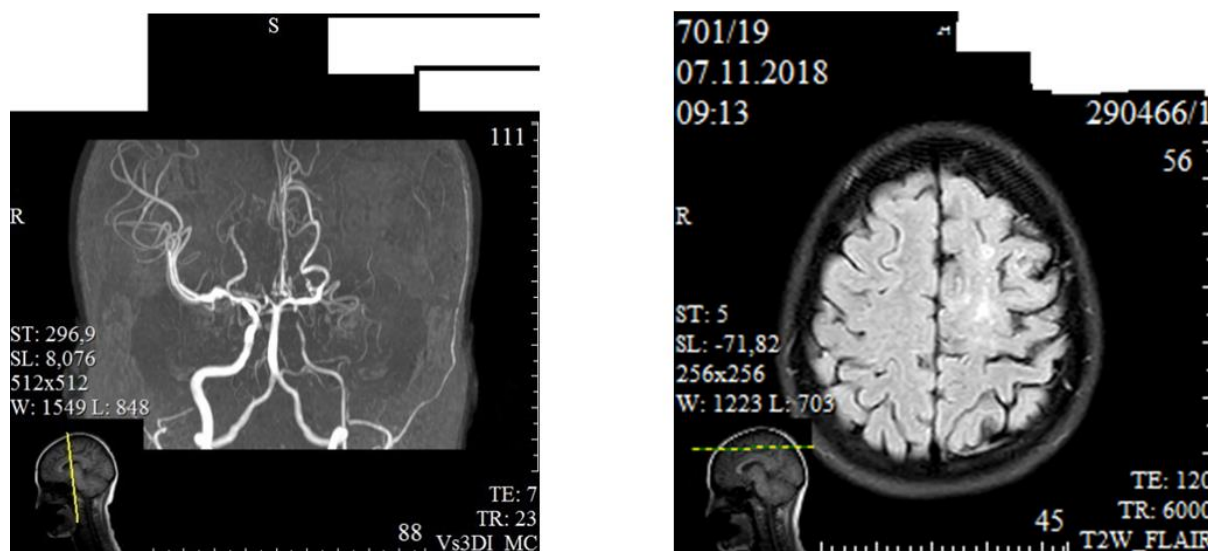


Рис. 1. Гипоплазия левой ВСА (1), СМА по данным МРА и лакунарный инфаркт на фоне участков энцефаломалации в левой лобной доле по данным МРТ (2).

Этот клинический случай иллюстрирует повышенный риск развития ишемических событий у молодых женщин, принимающих КОК на фоне аномалий развития артерий виллизиева круга. ВСА считается одной из самых стабильных артерий с точки зрения эмбрионального развития. Причины аномалий развития ВСА остаются спорными. Идентификация гипоплазии ВСА связана с другими аномалиями, такими как внутричерепные аневризмы и другие аномалии круга Уиллиса. Крайне важно искать эти отклонения, когда встречаются гипопластические ВСА.

Ведение пациентов с гипоплазией ВСА четко не задокументировано в предыдущих исследованиях. Лучшая медикаментозная терапия после транзиторных ишемических атак (ТИА) и лакунарных инсультов включает антиагреганты, статины и препараты для снижения артериального давления [10]. В данном клиническом случае больной была назначена однокомпонентная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота – 100 мг) в первый месяц и полная отмена приема КОК. На фоне проведенной терапии у пациентки отмечалось полное восстановление моторного дефицита.

На сегодняшний день известно, что эстроген может оказывать как положительные, так и отрицательные эффекты на сердечно-сосудистую систему [11]. С одной стороны, он потенциально оказывает положительное влияние на липиды: снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), увеличивает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладает вазодилатирующим действием посредством оксида азота и предотвращает атеросклеротическое повреждение сосудов. С другой стороны, эстрогены повышают уровень триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ) [12, 13]. Кроме этого, эстроген обладает многими протромботическими эффектами: увеличивает уровень протромбина и уменьшает уровень антитромбина III, тем самым способствуя повышению риска венозных тромбозов [11, 13].

Установлено, что эстрогены, подобно сердечным гликозидам, оказывают стимулирующее действие на миокард, вызывают гиперволемию, повышение ударного и минутного объема сердца. Увеличение объема циркулирующей крови обусловлено увеличением продукции альдостерона, повышением реабсорбции натрия в почеч-

ных канальцах и ростом осмотического давления плазмы крови. Гиперволемиа и активация ренин-ангиотензиновой системы способствуют развитию артериальной гипертензии.

В сообщениях о молодых пациентках, длительно принимавших пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, отмечается повышенный риск инсультов у данного контингента. Смертность от нарушений мозгового кровообращения, развившихся на фоне приема пероральных контрацептивов, составляет менее 2 на 100 000 случаев [9]. Уменьшение содержания эстрогенов в последующем сопровождалось частичным снижением риска инсульта [12,14]. Особенно высок риск инсульта у женщин старше 35 лет, принимавших пероральные контрацептивы и злоупотреблявших курением. Это связывают с повышением свертываемости крови в результате стимуляции эстрогенами синтеза факторов свертывания в печени и воздействием на интрацеребральные сосуды, что и имело место в данном клиническом случае [3, 4, 14].

Риск ишемического инсульта среди женщин, использующих пероральные контрацептивы, зависит от дозы эстрогенов, так же как и в случае венозных тромбозов. Риск при приеме больших доз эстрогенов (> 50 мкг) в 5 раз выше, чем при использовании низких доз. На риск инсульта не влияют тип прогестагена и длительность использования перорального контрацептива [9].

Следует признать важным тот факт, что комбинированные пероральные контрацептивы, в которых содержание эстрогена не превышает 0,03, являются наиболее безопасной формой комбинированной пероральной гормональной контрацепции. В КОК, который принимала пациентка в представленном нами случае уровень эстрадиола в составе противозачаточного сред-

ства также не превышал 30 мг. Несмотря на выше представленные литературные данные у нашей пациентки имел место гиперкоагуляционный синдром на фоне приема КОК, а малый диаметр ВСА и СМА создали благоприятные условия для окклюзии в мелких перфорантных артериях глубинных структур головного мозга и способствовал развитию инфаркта на одноименной гипоплазиям стороне.

Заключение

Таким образом, гипоплазия в настоящее время не считается независимым фактором риска развития инсульта. Но ультразвуковые исследования показывают, что в условиях выраженного ее характера наблюдаются нарушения кровотока ипсилатерально по отношению гипопластичной ВСА, что может привести к локальной гипоперфузии и последующей фокальной неврологической симптоматике. Существующие исследования также подтверждают риск ишемических событий и тесно связаны как с атеросклеротическими, так и с протромботическими процессами как у молодых пациентов, так и у пациентов старших возрастных групп. Протромботическим процессам более подвержены женщины репродуктивного возраста. В представленном нами клиническом случае сочетание ятрогенной предрасположенности к повышенному риску тромбоза (прием оральных контрацептивов) и аномалий в Виллизиевом круге (ВК) явились факторами риска и стали причиной острого лакунарного ишемического инсульта (по типу гемореологической окклюзии) в артериальном бассейне левой СМА с преходящим левосторонней моторной гемисимптоматикой.

Конфликт интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Литературные источники

References

1. Evtushenko MF, Ivanova MF, Naletov SV, Evtushenko IS, Galaeva JJ. [Hormonal contraceptive drugs as a risk factor of ischemic stroke in young women]. *International Neurological Journal*. 2008; 3(19): 6160
2. Ahmed SB, Hovind P, Parving H-H, Rossing P, Price DA, Laffel LM, Lansang MC, Stevanovic R, Fisher ND, Hollenberg NK. [Oral Contraceptives, Angiotensin-Dependent Renal Vasoconstriction, and Risk of Diabetic Nephropathy]. *Diabetes Care*. 2005; 28(8): 1988-1994.
3. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. [Risk of Stroke in Women Exposed to Low-Dose Oral Contraceptives: A Critical Evaluation of the Evidence]. *Arch. Intern. Med*. 2004; 164(7): 741-747.
4. Ciccone A, Melis M, Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. [Ischemic Stroke Risk in Oral Contraceptive Users]. *Response Stroke*. 2003; 34(12): e231-231.
5. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. [Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis]. *JAMA*; 2000; 284: 72-78.
6. Cementit CA. Gusev EI, authors; Gusev EI editor: *Diferencialnaja diagnostika v nevrologii i neurochirurgii* [Differential diagnostics in Neurology and Neurosurgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 368 p. Russian.
7. Chen CJ, Chen ST, Hsieh FY, Wang LJ, Wong YC. [Hypoplasia of the internal carotid artery

with intercavernous anastomosis]. *Neuroradiology*. 1998;40(4):252-4

8. Gunawansa N. [Hypoplastic Ipsilateral Internal Carotid Artery as a Cause of Acute Ischemic Stroke: A Case Report]. *J. World J. Surg. and Surgical Res.* 2018;1:1060

9. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. [Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015: Issue 8. Art. No.: CD011054. DOI: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.

10. Mujagić S, Kozic D, Huseinagić H, Smajlović D. [Symmetry, asymmetry and hypoplasia of the intracranial internal carotid artery on magnetic resonance angiography]. // *Acta Med Acad.* 2016;45(1):1-9.

11. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A. [Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial]. *JAMA*. 2003; 289: 2673-2684.

12. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, Rosendaal FR, Algra A. [Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke] *Stroke*. 2002; 33: 1202-1208.

13. Lidegaard O, Kreiner S. [Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study]. *Contraception*. 2002; 65: 197-205.

14. Lidegaard O. [Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases]. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: S357-S363.

Мамитова Е.М., Кадирова А.І., Абірова Р.Е., Жолдошев Е.К., Муқанбетова Г.Д., Джунушаліев Ч.К. Инсульт у молодих жінок, асоційований з аномаліями Віллізієва кола і прийомом гормональних засобів: клініко-нейровізуалізаційний аналіз випадку з практики.

РЕФЕРАТ. Актуальність. З огляду на тенденцію до «омолодження» цереброваскулярної патології, важливе значення має вивчення етіопатогенезу ішемічного інсульту (ІІ), особливо в молодому віці, в тому числі і у жінок репродуктивного періоду. **Мета.** Аналіз етіопатогенетичних передумов і факторів ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у молодих осіб і подання випадку з практики ГПМК за типом лакунарного інфаркту у молодій пацієнтки, яка приймала протягом 1 року комбіновані оральні контрацептиви (КОК) як протизаплідний засіб. **Методи.** Автори провели аналіз літературних даних і представили клініко-лабораторні дані і результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) та магнітно-резонансної ангіографії (МРА) судин головного мозку у пацієнтки з інсультом. **Результати.** Автори відзначають, клініка ішемічного інсульту була підтверджена даними МРТ і МРА досліджень, які виявили в лівій лобовій частці на тлі старих ділянок енцефаломалії наявність свіжого вогнища лакунарного інфаркту на тлі дисембріонального розвитку Віллізієва кола, який був представлений у вигляді гіпоплазії внутрішньої сонної артерії (ВСА) і середньої мозкової артерії (СМА) зліва. Лабораторні дослідження показали тенденцію до тромбофілії. **Підсумок.** Автори обговорюють роль гіпоплазії судин системи внутрішньої сонної артерії в патогенезі гострих порушень мозкового кровообігу у молодих жінок, які тривалий час приймають комбіновані оральні контрацептиви. Представлений випадок з практики показав, що гіперкоагуляційний синдром на фоні прийому КОК і малий діаметр ВСА і СМА створили сприятливі умови для оклюзії в дрібних перфорантних артеріях глибинних структур головного мозку і таким чином, сприяли розвитку інфаркту на однойменній гіпоплазії стороні.

Ключові слова: інсульт, патогенез, молоді жінки, гіпоплазія ВСА.

Мамытова Э.М., Кадырова А.И., Абилова Р.Э., Жолдошев Э.К., Муқанбетова Г.Д., Джунушаліев Ч.К. Инсульт у молодых женщин, ассоциированный с аномалиями Виллизиева круга и приемом гормональных средств: клинико-нейровизуализационный анализ случая из практики.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Учитывая тенденцию к «омоложению» цереброваскулярной патологии, важное значение имеет изучение этиопатогенеза ишемического инсульта (ИИ), особенно в молодом возрасте, в том числе и у женщин репродуктивного периода. **Цель.** Анализ этиопатогенетических предпосылок и факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у молодых лиц и представление случая из практики ОНМК по типу лакунарного инфаркта у молодой пациентки, которая принимала в течение 1 года комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в качестве противозачаточного средства. **Методы.** Авторы провели анализ литературных данных и представили клинико-лабораторные данные и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитно-резонансной ангиографии (МРА) сосудов головного мозга у пациентки с инсультом. **Результаты.** Авторы отмечают, клиника ишемического инсульта была подтверждена данными МРТ и МРА исследований, которые выявили в левой лобной доли на фоне старых участков энцефаломалации наличие свежего очага лакунарного инфаркта на фоне дисэмбрионального развития виллизиева круга, который был представлен в виде гипоплазии внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА) слева. лабора-

торные исследования показали тенденцию к тромбофилии. **Заключение.** Авторы обсуждают роль гипоплазии сосудов системы внутренней сонной артерии в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения у молодых женщин, длительно принимающих комбинированные оральные контрацептивы. Представленный случай из практики показал, что гиперкоагуляционный синдром на фоне приема КОК и малый диаметр ВСА и СМА создали благоприятные условия для окклюзии в мелких перфорантных артериях глубинных структур головного мозга и таким образом, способствовали развитию инфаркта на одноименной гипоплазиям стороне.

Ключевые слова: инсульт, патогенез, молодые женщины, гипоплазия ВСА.