

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.CASE.4>

УДК 616-009.86+616.1:616-02

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТА С НЕБАКТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОТИЧЕСКИМ ЭНДОКАРДИТОМ

Г.Р. Рамазанов, Л.Х.-Б. Ахматханова, Л.Г. Хуцишвили, А.А. Каниболоцкий, С.С. Петриков

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Резюме. Ишемический инсульт при онкологических заболеваниях возникает как вследствие вызываемого раком протромботического эффекта, так и на фоне противоопухолевой терапии. При рецидивирующей системной эмболии у пациентов с онкологическим анамнезом следует в первую очередь исключить кардиоэмболию. В большинстве случаев причиной церебральной эмболии при онкологических заболеваниях служит небактериальный тромботический эндокардит, диагностика которого основана на эхокардиографии, предпочтительно чреспищеводной. В данной статье представлен клинический случай ишемического инсульта, развившегося на фоне марантического эндокардита, методы верификации и лечения.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, марантический эндокардит, аденокарцинома легкого, криптогенный инсульт.

Для цитирования: Рамазанов Г.Р., Ахматханова Л.Х.-Б., Хуцишвили Л.Г., Каниболоцкий А.А., Петриков С.С. Клинический случай ишемического инсульта у пациента с небактериальным тромботическим эндокардитом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(4):62-68. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.CASE.4>

CLINICAL CASE OF AN ISCHEMIC STROKE OF THE PATIENT WITH NON-BACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS

G.R. Ramazanov, L.Kh.-B. Akhmatkhanova, L.G. Khutsishvili, A.A. Kanibolotskiy, S.S. Petrikov

Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

Abstract. Ischemic stroke in oncological diseases occurs as a result of the prothrombotic effect caused by cancer. Besides that, it is associated with antitumor therapy. In the first instance, cardioembolism should be ruled out for recurrent systemic embolism in patients with a tumor history. In most cases, the cause of cerebral embolism in oncological diseases is non-bacterial thrombotic endocarditis. Its diagnosis preferably based on transesophageal echocardiography. This article presents a clinical case of ischemic stroke developed by marantic endocarditis, methods of its verification and treatment.

Key words: cardioembolic stroke, marantic endocarditis, lung adenocarcinoma, cryptogenic stroke.

Cite as: Ramazanov G.R., Akhmatkhanova L.Kh.-B., Khutsishvili L.G., Kanibolotskiy A.A., Petrikov S.S. Clinical case of an ischemic stroke of the patient with non-bacterial thrombotic endocarditis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(4):62-68. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.CASE.4>



Цель и задачи статьи – представить редкий клинический случай сложно диагностируемой причины ишемического инсульта – небактериального тромботического эндокардита.

Введение

Несмотря на развитие диагностических технологий, в среднем у 25 % пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) не удается установить причины и механизмы развития острого нарушения мозгового кровообращения, и, как следствие, остается неясной оптимальная вторичная профилактика [1]. Среди потенциальных причин острой церебральной ишемии у пациентов с криптогенным инсультом (КИ) следует рассмотреть открытое овальное окно, парадоксальную эмболию, атерому дуги аорты, неатеросклеротическую васкулопатию, гиперкоагуляционные синдромы, а также онкологические заболевания (ОЗ). Подобная неоднородность группы пациентов с КИ, по всей видимости, и обусловила негативные результаты исследований NAVIGATE ESUS (2018 г.) и RESPECT ESUS (2019 г.), целью которых служила оценка эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана этексилата в профилактике повторного ИИ и/или системной эмболии [10, 11]. В результате исследований не установлено превосходство пероральных антикоагулянтов (ПОАК) над ацетилсалициловой кислотой в профилактике повторного ИИ и/или системной эмболии у пациентов с КИ. При этом частота кровотечений у пациентов, получавших ПОАК, оказалась выше по сравнению с ацетилсалициловой кислотой.

Установлено, что у 10–20 % пациентов с КИ выявляют онкологические заболевания [2, 3]. Более того, ИИ может явиться первым проявлением ОЗ [4–6]. В настоящее время можно выделить следующие патогенетические механизмы развития ИИ у пациентов с онкологическими заболеваниями: непосредственная церебральная эмболия опухолевыми клетками, внутрисосудистое свертывание крови (тромбоз *in situ*), ускорение атеросклероза на фоне химиотерапии, небактериальный тромботический эндокардит (НБТЭ), а также синдром гиперкоагуляции, который может быть проявлением ОЗ либо являться осложнением лечения злокачественного новообразования [7].

Знание патогенеза ИИ на фоне онкопатологии может значительно облегчить выбор профилактической терапии. В настоящее время оптимальное

средство вторичной профилактики у пациентов с ИИ на фоне ОЗ не установлено. С этой целью продолжается исследование ENCHASE, изучающее эффективность и безопасность применения эдоксабана у пациентов с КИ на фоне ОЗ по сравнению с эноксапаринном [12].

Ниже приводим клиническое наблюдение кардиоэмболического инсульта у пациента с небактериальным тромботическим эндокардитом на фоне аденокарциномы легкого.

Материалы и методы

В статье представлен клинический случай кардиоэмболического ишемического инсульта у пациента с небактериальным тромботическим эндокардитом, развившимся на фоне аденокарциномы левого легкого. Описаны методы ранней диагностики заболевания, лечение и исходы.

Клинический случай

Пациент 62 лет доставлен в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского бригадой скорой медицинской помощи с клинической картиной острого нарушения мозгового кровообращения. На догоспитальном этапе у пациента отмечены левосторонняя гемиплегия, сглаженность носогубной складки слева, девиация языка влево, дизартрия. При поступлении в стационар выявлен частичный регресс неврологического дефицита, сохранялась дизартрия. Тяжесть инсульта по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) составила 2 балла. Артериальное давление 136/72 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 77 ударов в минуту, по данным ЭКГ ритм синусовый. Из анамнеза известно, что за два года до настоящей госпитализации у пациента верифицирована периферическая низкодифференцированная аденокарцинома верхней доли левого легкого, проведено комбинированное лечение: левосторонняя верхняя лобэктомия с лимфаденэктомией, курсы лучевой терапии и адъювантной химиотерапии, приведшие к стойкой ремиссии онкологического заболевания. В тот же срок с целью проведения продленной химиотерапии была имплантирована постоянная система венозного доступа (порт-система), функционировавшая вплоть до поступления – пациенту регулярно выполняли ультразвуковое сканирование подключичных и верхней полой вен для исключения тромботических осложнений. Известно, что у пациента в анамнезе неод-

нократно возникали тромбоэмболические события в виде рецидивирующего окклюзионного тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что потребовало назначения антикоагулянтной терапии ривароксабаном в дозе 20 мг в сутки. Кроме того, год назад пациент переносил ишемический инсульт неустановленной этиологии с полным клиническим восстановлением.

С целью исключения внутричерепного кровоизлияния выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга (рис. 1), по результатам которой структурного поражения головного мозга не выявлено. Балл по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) составил 10. КТ-ангиография интра- и экстракраниальных сосудов не проведена в связи с анамнестическими указаниями на аллергическую реакцию в виде анафилактического шока на йодсодержащие вещества. Системная тромболитическая терапия пациенту не выполнена ввиду приема орального антикоагулянта и частичного регресса неврологической симптоматики.

Учитывая онкологический анамнез, в условиях приемного отделения пациенту также была проведена КТ органов грудной полости, верифицирован левосторонний гидроторакс объемом 948 см³ (рис. 2).

В лабораторном скрининге выявлены следующие отклонения от референсных значений: тромбоцитопения до $64 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня общего белка в биохимическом анализе крови до 63 г/л за счет фракции альбумина (20,50 г/л), по-

вышение креатинина до 153,77 г/л. В коагулологическом анализе крови отмечена тенденция к гиперкоагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 18,7 секунд, уровень D-димера – 13,9.

С целью дальнейшего обследования и лечения пациент госпитализирован в палату реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения.

На вторые сутки госпитализации пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлены ишемические изменения в правых височной и островковой долях, левой гемисфере мозжечка (рис. 3).

Для уточнения патогенетического варианта ИИ проведена диагностика в виде суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру, дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов – источников церебральной эмболии не верифицировано. Учитывая онкологический анамнез и радиологический паттерн ИИ с формированием очагов острой церебральной ишемии в нескольких артериальных бассейнах, с целью исключения небактериального тромботического эндокардита пациенту выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ), выявившая округлые гетерогенные образования всех створок аортального клапана размерами 3×5 мм, аортальную недостаточность 2 степени, перфорации правой и левой коронарных створок, а также дилатацию левого предсердия до 42 мм в диаметре.

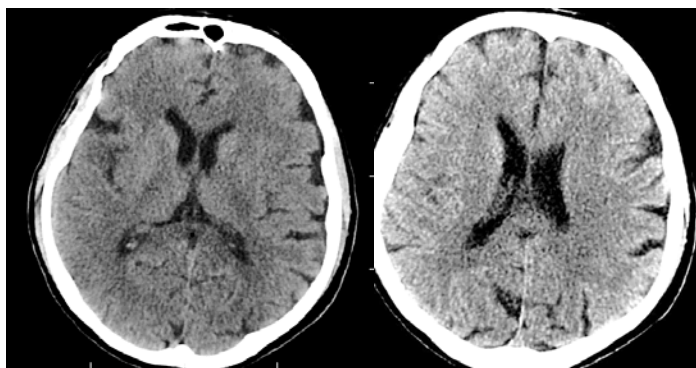


Рисунок 1. КТ головного мозга: ишемических изменений не выявлено

Figure 1. CT scan of the brain: no ischemic changes detected



Рисунок 2. КТ органов грудной полости (стрелкой указан левосторонний гидроторакс)

Figure 2. CT scan of the thoracic cavity organs (arrow indicates left-sided hydrothorax)

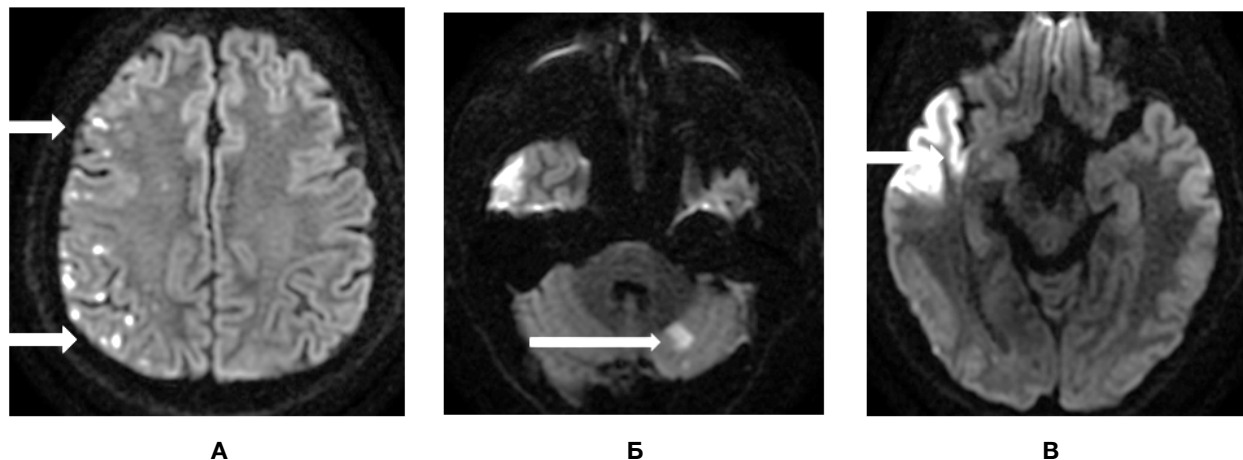


Рисунок 3. МРТ головного мозга: А, Б, В – диффузионно-взвешенное изображение (DWI), стрелками указаны очаги повышения интенсивности сигнала, соответствующие острым ишемическим изменениям

Figure 3. Brain MRI: A, B, C – diffusion weighted image (DWI), arrows indicate foci of increased signal intensity corresponding to acute ischemic changes

Инфекционный генез эндокардита оказался маловероятен – отсутствовали «большие критерии» септического эндокардита. Однако для исключения бактериемии незамедлительно взят анализ крови с определением бактериального роста и чувствительности к антибактериальным препаратам – роста не выявлено. Пациент консультирован кардиохирургом, и в связи с высокой вероятностью повторного эмболического синдрома рекомендован перевод в кардиохирургическое отделение для дальнейшего хирургического лечения. Для исключения тромбоза ушка левого предсердия на фоне гиперкоагуляционного синдрома в рамках ОЗ пациенту выполнили КТ сердца, признаков внутрисердечного тромба или спонтанного эхо-контрастирования не получено (рис. 4).

На 7-е сутки госпитализации проведено протезирование аортального клапана механическим протезом в условиях искусственного кровообращения длительностью 102 минуты, время пережатия аорты составило 64 минуты. При макроскопическом исследовании створки аортального клапана истончены, покрыты тромботическими мягко-эластическими наложениями размерами до 3 мм, определяются перфорации правой и левой коронарных створок, отрыв комиссуры между некоронарной и левой коронарной створкой, зона кооптации поражена инфекционным процессом с наложениями фибрина (рис. 5). Интраоперационная кровопотеря достигла двух литров, что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной взвеси и тромбоцитного концентрата – в связи с

тромбоцитопенией. В раннем послеоперационном периоде в связи со склонностью к артериальной гипотензии начата инотропная поддержка растворами дофамина 4,5 мкг/кг/мин и адреналина 35 нг/кг/мин, продолжена искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

При гистологическом изучении послеоперационного материала поверхность клапанов не изъязвлена, к ним прилежат тромботические массы из фибрина с признаками организации, с примесью малочисленных нейтрофилов, лимфоцитов и эритроцитов.



Рисунок 4. КТ сердца: данных за внутрисердечный тромбоз не получено

Figure 4. Cardiac CT scan: no evidence of intracardiac thrombosis

При микроскопическом исследовании заслонки клапана с невыраженным фиброзом, отеком, фибробластической реакцией, с новообразованными сосудами, со скудной лимфоплазматической инфильтрацией с примесью единичных

нейтрофилов (рис. 6, 7). Данных за инфекционный эндокардит не получено, выявленные изменения соответствуют марантическому (асептическому) тромбозу на заслонках клапана.

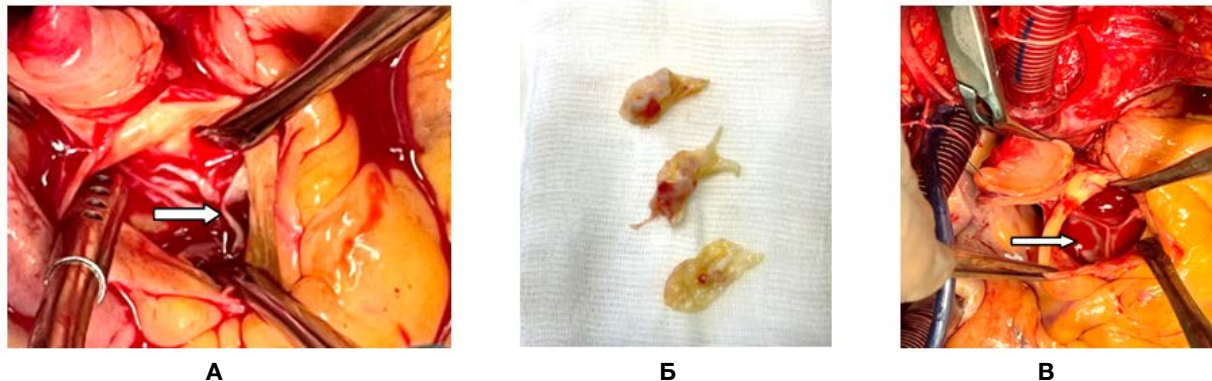


Рисунок 5. Интраоперационные фотографии: А, Б – аортальный клапан до операции с наличием вегетаций на всех створках; В – состояние после операции. Биологический протез Braile-23 Biomedica

Figure 5. Intraoperative photos: A, B – preoperative aortic valve with the presence of vegetations on all the leaflets; C – postoperative condition. Braile-23 Biomedica biological prosthesis

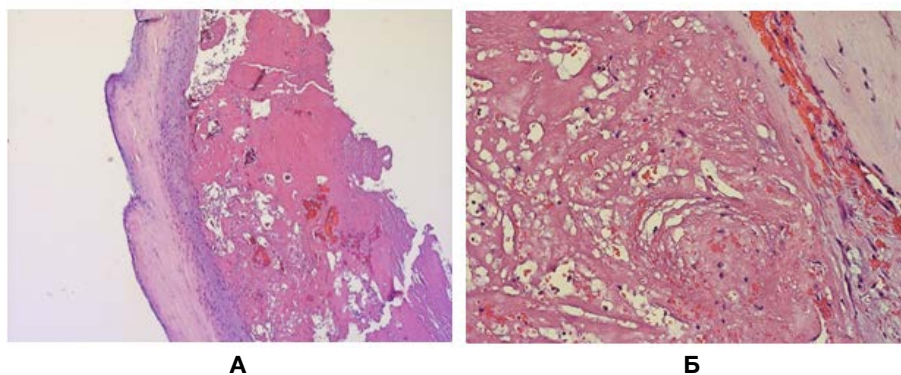


Рисунок 6. Микроскопическое исследование аортального клапана, окраска гематоксилином и эозином: А – наложения фибрина на заслонке клапана со скудным клеточным компонентом, признаками неоангиогенеза, увеличение $\times 50$; Б – наложения фибрина на заслонке клапана с примесью лимфоцитов и макрофагов, с новообразованными сосудами, увеличение $\times 200$

Figure 6. Microscopic examination of aortic valve, hematoxylin and eosin staining: A – fibrin deposits on the valve leaflet with scanty cellular component, signs of neoangiogenesis, magnification $\times 50$; B – fibrin deposits on the valve leaflet with admixture of lymphocytes and macrophages, with newly formed vessels, magnification $\times 200$

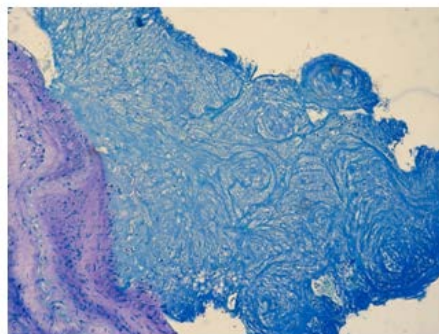


Рисунок 7. Микроскопическое исследование аортального клапана, окраска MSB (Martius, scarlet, blue), зрелый фибрин, увеличение $\times 200$

Figure 7. Microscopic examination of the aortic valve, MSB staining (Martius, scarlet, blue), mature fibrin, magnification $\times 200$

Обсуждение

Ишемический инсульт при ОЗ возникает как вследствие оказываемого раком протромботического эффекта, так и на фоне противоопухолевой терапии. Артериальная эмболия чаще встречается при аденокарциномах поджелудочной железы, желудка и легких и зачастую предшествует верификации злокачественного новообразования [8, 9]. В большинстве случаев причиной церебральной эмболии служит небактериальный тромботический эндокардит, прижизненная диагностика которого ограничена ввиду низкой настороженности врачей и отсутствия в рутинной практике методов развернутой визуализации сердца. Патогномоничные симптомы ИИ на фоне небактериального тромботического эндокардита отсутствуют, однако при наличии рецидивирующей системной эмболии, многососудистом поражении головного мозга у пациентов с ОЗ следует исключить в первую очередь кардиоэмболию. При этом необходимо учитывать тот факт, что спектр морфологических изменений при НБТЭ варьирует от видимых вегетаций до клапанной дисфункции и дегенеративных изменений, выявляемых лишь при гистологическом исследовании.

В представленном клиническом случае ишемический инсульт развился на фоне прогрессирующего рака легкого и асептического эндокардита, явившегося источником церебральной эмболии. Диагностика марантического эндокардита основана на УЗИ сердца, предпочтительно чреспищеводной ЭХО-КГ, и последующей гистологической верификации заболевания. В данном наблюдении отсутствовали клинические проявления аортальной недостаточности, ставшей след-

ствием небактериального тромботического эндокардита. Диагноз установлен на основании трансторакальной ЭХО-КГ и подтвержден результатами гистологического исследования. В изложенном клиническом случае пациенту с небактериальным тромботическим эндокардитом с целью профилактики повторного ишемического инсульта и/или системной эмболии выполнено протезирование аортального клапана, и пациент для дальнейшего наблюдения переведен в профильное отделение.

Данный клинический случай служит напоминанием о том, что при ведении пациентов с КИ необходимо рассматривать злокачественное новообразование как потенциальную причину церебральной эмболии. В настоящее время отсутствуют оптимальные стратегии профилактики и лечения ишемического инсульта у пациентов с онкологическими заболеваниями, что требует проведения исследований для выбора наиболее эффективной превентивной терапии.

Выводы

У пациентов с онкологическим анамнезом, повторными тромбоэмболическими синдромами, в том числе церебральной и/или системной эмболии, следует в первую очередь исключить небактериальный тромботический эндокардит. С этой целью необходимо выполнение чреспищеводной эхокардиографии как «золотого стандарта» визуализации сердца [13]. В настоящее время отсутствуют данные о наиболее эффективном методе вторичной профилактики ИИ и/или системной эмболии у пациентов с онкологическим заболеванием, что обуславливает острую необходимость дальнейших исследований.

Литература/References

- 1 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–438. PMID: 24646875 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)
- 2 Kim SJ, Park JH, Lee MJ, Park YG, Ahn MJ, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One.* 2012;(9)7:e44959. PMID: 22984594 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044959>
- 3 Graus F, Rogers LR, Posner JM. Cerebrovascular complication in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(1):16–35. PMID: 3965856 <https://doi.org/10.1097/00005792-198501000-00002>
- 4 Navi BB, DeAngelis LM, Segal AZ. Multifocal strokes as the presentation of occult lung cancer. *J Neurooncol.* 2007;85(3):307–309. PMID: 17611718 <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9419-y>
- 5 Navi BB, Kawaguchi K, Hriljac I, Lavi E, DeAngelis LM, Jamieson DG. Multifocal stroke from tumor emboli. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1174–1175. PMID: 19752313 <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.172>
- 6 Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119(1):1–16. PMID: 18616624 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01059.x>
- 7 Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ, et al. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke.* 2020;22(1):1–10. PMID: 32027788 <https://doi.org/10.5853/jos.2019.02278>
- 8 Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: a review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol.* 2018;83(5):873–883. PMID: 29633334 <https://doi.org/10.1002/ana.25227>

- 9 Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Arterial thromboembolism risk before a diagnosis of lung, pancreas, or gastric cancer. *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S179–180. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.014>
- 10 Harloff A, Schlachetzki F. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;379(10):986–987. PMID: 30188630 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>
- 11 Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(200):1906–1917. PMID: 31091372 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>
- 12 Edoxaban for the treatment of coagulopathy in patients with active cancer and acute ischemic stroke: a pilot study. (ENCHASE Study) (ENCHASE). 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570281> [Accessed July 15, 2022].
- 13 Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Шамалов Н.А. Онкологические заболевания как фактор риска криптогенного инсульта. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021;10(4):778–786. [Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Shamalov N.A. Oncologic Diseases as a Risk Factor for Cryptogenic Stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(4):778–786. (In Russ)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-778-786>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Рамазанов Ганипа Рамазанович

кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

ORCID 0000-0001-6824-4114

Вклад в статью 20 % – поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций, редактирование текста

Ахматханова Лиана Хаваж-Баудиновна

младший научный сотрудник, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

E-mail: akhmatkhanovalb@sklif.mos.ru

ORCID 0000-0001-8096-5029

Вклад в статью 20 % – поиск и анализ литературы, интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций, редактирование текста

Хуцишвили Леван Гайозович

младший научный сотрудник отделения кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

E-mail: khutsishviliLG@sklif.mos.ru

ORCID 0000-0002-3398-358X

Вклад в статью 20 % – интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций

Каниболоцкий Александр Алексеевич

кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

E-mail: kanibolotskiyAA@sklif.mos.ru,

ORCID 0000-0001-6123-8387

Вклад в статью 20 % – интерпретация результатов исследования, их обработка, подготовка иллюстраций

Петриков Сергей Сергеевич

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

ORCID 0000-0003-3292-8789

Вклад в статью 20 % – редактирование и окончательное утверждение текста

Статья поступила 18.06.2022

Одобрена после рецензирования 22.07.2022

Принята в печать 29.07.2022

Received June, 18th 2022

Approved after reviewing July, 22th 2022

Accepted for publication July, 29th 2022