

ИШЕМИЧЕСКИЕ И НЕИШЕМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Сания Искандеровна Тухфатуллина, Дина Дамировна Гайнетдинова*

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Гиперкоагуляционный синдром – актуальная мультидисциплинарная проблема последнего десятилетия. Нарушения гемостаза, приводящие к гиперкоагуляционному синдрому, проявляются различными заболеваниями в неврологии, акушерстве, ревматологии, хирургии, в том числе у беременных. Антифосфолипидный синдром является наиболее часто встречающейся формой гиперкоагуляционного синдрома и чаще всего развивается в молодом возрасте, у детей и даже новорождённых, причём у лиц женского пола в 5 раз чаще, чем у лиц мужского пола. Причины и механизм возникновения антифосфолипидного синдрома остаются не до конца ясными. Особо актуальна эта проблема для беременных. Почти в трети наблюдений привычное невынашивание беременности обусловлено синтезом антифосфолипидных антител. Основные проявления этой патологии – тромботические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде, в том числе церебральная патология как у матери, так и у ребёнка. Поражение центральной нервной системы при данном синдроме может иметь как ишемический (нарушение мозгового кровообращения), так и неишемический (первичное иммуноопосредованное повреждение нервной системы) генез. Спектр неврологических нарушений, связанных с антифосфолипидным синдромом, весьма широк: от нарушений мозгового кровообращения, мигрени и мигренозных головных болей до хореи и эпилептических припадков. Головные боли бывают наиболее частым поводом обращения беременных к неврологу. Беременность на фоне высоких титров антифосфолипидных антител часто разрешается мертворождением на раннем этапе гестации. У детей, рождённых от матерей с антифосфолипидным синдромом, в 20% случаев развивается неврологическая симптоматика ишемического и неишемического генеза. Таким образом, антифосфолипидный синдром требует особого внимания для своевременной и ранней диагностики, особенно у планирующих беременность женщин и беременных, для профилактики тяжёлых осложнений, как у самой роженицы, так и у плода.

Ключевые слова: гиперкоагуляционный синдром, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, неврологические проявления, центральная нервная система, клинические проявления.

ISCHEMIC AND NONISCHEMIC MANIFESTATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

S.I. Tukhfatullina, D.D. Gaynetdinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Hypercoagulability syndrome is an actual multidisciplinary problem of the last decade. Blood clotting disorders leading to hypercoagulability syndrome may manifest as different diseases in neurology, obstetrics, rheumatology, surgery, including diseases of pregnancy. Antiphospholipid syndrome is the most common form of hypercoagulability syndrome, which often develops at a young age, in children and even infants, with female-male ratio of 5. Causes and pathogenesis of antiphospholipid syndrome are not fully clear. This problem is especially important for pregnant women. Almost a third of refractory pregnancy losses are associated with antiphospholipid antibodies formation. Main manifestations of this condition include thrombotic events during pregnancy and the postpartum period, including cerebral pathology in both mother and child. Central nervous system damage in this condition may have both ischemic (cerebrovascular accident) and nonischemic (primary immune-mediated damage of the nervous system) genesis. The variety of neurological disorders associated with antiphospholipid syndrome is very wide, from cerebrovascular disorders, migraine and migrainous headaches to chorea and seizures. Headaches are the most common reason for pregnant women to seek neurologic help. Pregnancy associated with high titers of antiphospholipid antibodies often end as early gestation stage stillbirth. Children born to mothers with antiphospholipid syndrome in 20% of cases develop neurological symptoms of ischemic and non-ischemic origin. Thus, antiphospholipid syndrome requires special attention for early and timely diagnosis, especially in women planning pregnancy and in pregnant women for the preventing serious complications, both in mother and fetus.

Keywords: hypercoagulability syndrome, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, neurological manifestations, central nervous system, clinical manifestations.

Гиперкоагуляционный синдром подразумевает под собой наследственное (первичное) или приобретённое (вторичное) состояние повышенного тромбообразования в артериях и/или венах. Спровоцировать развитие гиперкоагуляционного синдрома у здорового человека могут продолжительный постельный режим (более 4 сут), обездвиженность при парезах и параличах конечностей, применение пероральных контрацептивов и заместительной терапии эстрогенами, значительное переохлаждение и обезвоживание, длительное путешествие с обездвиживанием ног, травмы (особенно малого таза и нижних ко-

нечностей), ожирение (при 3–4-й степени после 40 лет риск возрастает в 5 раз), онкологические заболевания, стресс, беременность.

Антифосфолипидный синдром (АФС) является наиболее часто встречающейся формой гиперкоагуляционного синдрома и рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии [6, 33]. АФС – симптомокомплекс, характеризующийся венозным или артериальным тромбозом и тромбоцитопенией, возникающими на фоне чрезмерного синтеза антител к фосфолипидам (аФЛ). У пациентов выявляют волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и/или ложноположительную реакцию Вассермана [6]. Фосфолипиды – универсальные и важные ком-

поненты мембран клеток крови, нервной ткани и сосудов, играющие важную роль в инициации процессов свёртывания крови. Они сопутствуют жирам в пище и служат источником фосфорной кислоты, участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина [24].

Данные зарубежных и российских авторов свидетельствуют о том, что в общей популяции гиперкоагуляционное состояние при АФС встречается у 5% населения, среди которых преобладают лица молодого возраста [19, 20, 39]. Заболевание встречается у детей и даже у новорождённых [17, 26, 39]. В общей популяции АФС чаще выявляют у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), что, вероятно, обусловлено большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [6]. Установлено, что инсульты среди молодых женщин ассоциировались с АФС в 11,8% случаев [20].

Причины АФС не до конца известны. Существует мнение о генетической предрасположенности данного заболевания. Известны семейные случаи АФС, составляющие до 2% наблюдений, где чаще всего встречается носительство локусов DR4, DR7, DRw53, DRB1 антигенов системы HLA [45] и аутосомно-доминантный тип наследования [12]. Характерная патогенетическая особенность АФС — частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных развиваются артериальные тромбозы, а у больных с первым венозным тромбозом рецидивируют венозные [8]. Сосудистые повреждения при АФС носят характер невоспалительной сосудистой васкулопатии [19].

Клиническая картина при АФС варьирует и зависит от размера поражённых сосудов (мелкие, средние, крупные), скорости закупорки сосуда (медленное закрытие его просвета тромбом, который в нём вырос, или быстрее — оторвавшимся тромбом, который «мигрировал» в этот сосуд из другого), их функционального назначения (артерии или вены), местонахождения (мозг, лёгкие, сердце, кожа, почки, печень) [19, 34]. Выделяют следующие формы АФС: первичный АФС (ПАФС), вторичный АФС, катастрофический АФС (острая диссеминированная коагулопатия/ васкулопатия), микроангиопатические синдромы [тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печёночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность), синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, гипотромбинемический синдром], АФС в сочетании с васкулитом, серонегативный АФС (по данным R.A. Asherson, 1997).

Среди больных ПАФС в настоящее время условно выделяют три группы:

- пациенты с идиопатическим тромбозом глубоких вен голени, который часто осложняется тромбозом болями, прежде всего в систему лёгочной артерии;

- лица молодого возраста (до 45 лет) с идиопатическими инсультами, транзиторными ишемическими атаками, реже окклюзией других артерий (в том числе коронарных), синдромом Снеддона;

- женщины с акушерской патологией (привичное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборты, неразвивающаяся беременность, внутриутробная гибель плода, преэклампсия) [6].

У женщин с АФС, особенно на фоне гиперкоагуляционного синдрома, высока частота акушерской патологии (до 80%) и риск возникновения неврологической симптоматики [28, 38]. К неврологическим проявлениям относятся головные боли, головокружение, тошнота, нарушения зрения от затуманивания, диплопии и скотомы вплоть до корковой слепоты, генерализованные судорожные припадки, в наиболее тяжёлых случаях могут возникать внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния с летальным исходом, тромбозы синусов и мозговых вен [25]. При АФС церебральный тромбоз может сочетаться с тромбозами плаценты, что, скорее всего, связано с патогенетическим воздействием аутоантител на эндотелий сосудов, возникновением тромбозов на фоне патологической гиперкоагуляции, индуцированной аФЛ и иммунным сдвигом в организме беременной [19, 29, 39].

Антифосфолипидный синдром у детей

Выявление АФС в педиатрии имеет важное прогностическое значение, поскольку предполагает высокий риск тромбозов, а также определяет течение и исход основного заболевания. Впервые взаимосвязь между наличием циркулирующего антикоагулянта и сосудистым тромбозом у детей была отмечена в 1972 г. у детей с системной красной волчанкой. В 2000 г. был создан официальный сайт «Европейский форум антифосфолипидных антител», где регистрируются дети с наличием аФЛ. На основании данной базы в 2006 г. была опубликована рабочая классификация АФС у детей [9]. Диагноз АФС для ребёнка считают достоверным при наличии клинического критерия и хотя бы одного лабораторного критерия (табл. 1 и 2).

При подозрении на АФС у детей важным критерием для постановки диагноза служат семейный анамнез и наличие у родственников:

- ревматических заболеваний;
- рецидивирующих инсультов (особенно в возрасте до 50 лет);
- рецидивирующих инфарктов (особенно в возрасте до 50 лет);
- рецидивирующего тромбофлебита;
- невынашивания беременности, эклампсии и преэклампсии.

В исследуемых группах больных детей с АФС выявлены АФС-ассоциированные признаки заболевания: тромбоцитопения, мигрень или мигреноподобные головные боли, кровотечения из носа, сетчатое ливедо, эпилепсия, нарушения клапанно-

Клинические критерии антифосфолипидного синдрома [47]

1. Сосудистый тромбоз	1 или более случаев: - артериального тромбоза или - венозного тромбоза, или - тромбоза мелких сосудов, в любом органе или ткани, что подтверждено при ультразвуковом/доплеровском исследовании или гистологически. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть значительных воспалительных изменений в стенке сосуда
2. Патология беременности	- 3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности с исключением анатомических, генетических, гормональных причин или - 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода на сроке более 10 нед, или - 1 и более недоношенный ребёнок или морфологически нормальный новорождённый, рождённый до 34 нед гестации, протекающей с тяжёлым гестозом или тяжёлой плацентарной недостаточностью

Таблица 2

Лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома [47]

1. Антикардиолипидные антитела	- наличие изотипов иммуноглобулинов (Ig) классов G и M в средних или высоких титрах; - повторно обнаруженные антикардиолипидные антитела не менее чем через 12 нед, выявленные с помощью стандартизованной тест-системы для иммуноферментного анализа
2. Антитела к β_2 -гликопротеину	- IgG и/или IgM в сыворотке или плазме крови в титре более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизованной тест-системы для иммуноферментного анализа; - обнаружение в плазме крови в двух и более случаях с 12-недельным промежутком
3. Волчаночный антикоагулянт	- определение волчаночного антикоагулянта согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по волчаночному антикоагулянту/фосфолипид-зависимым антителам)
Исключение других коагулопатий, например наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свёртывания крови)	

го аппарата сердца, асептический некроз костей, хорея (гиперкинезы) и артериальная гипертензия. Данные проявления не считают клиническими критериями, но их наличие в совокупности с аФЛ представляет собой важный диагностический фактор для детей с АФС [4, 9, 46].

Неонатальный антифосфолипидный синдром

Неонатальный АФС — редкая патология, возникает у новорождённых при передаче тромботических факторов трансплацентарным путём от матерей с высоким уровнем аФЛ в крови [10, 32]. Отмечают отставание плода в развитии, новорождённые имеют низкую массу тела и тромбоцитопению, в редких случаях у новорождённых развивается внутримозговое кровоизлияние [21, 32]. Были описаны гематологические, кожные проявления, заболевания сердечно-сосудистой системы у новорождённых с АФС [13].

Неврологическая симптоматика отмечается приблизительно у 20% больных детей [34]. Высокий титр аФЛ обуславливает широкий спектр

патологии центральной и периферической нервной системы: транзиторные ишемические атаки, невропатия зрительного нерва, внезапная тугоухость, парциальные судороги, эпилептический синдром, хорея, транзиторная общая амнезия и психоз [4,7].

Характерен тромбоз венозных сосудов почек, печени, глаз и мезентериальных сосудов. При венозных тромбозах происходит поражение глубоких вен нижних конечностей. Артериальный тромбоз у детей отмечают в церебральных артериях.

Клиническая манифестация данной патологии — транзиторная ишемическая атака головного мозга или значительно реже встречающийся инсульт [4]. Тромботическая васкулопатия характерна для артерий почек, печени и мезентериальных сосудов. Локализация артериально-венозных тромбозов определяет разнообразие клинических проявлений АФС [9].

Педиатрический регистр больных с АФС (Ped-APS регистр) заявил о наличии ассоциации

между гематологическими проявлениями и вторичным АФС у детей [9]. Из них более частыми бывают тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая болезнь и кровотечения.

Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы вариабельны и характеризуются патологией клапанов сердца, миокарда, артериальной гипертензией и внутрисердечными тромбами.

Кожные проявления АФС разнообразны и проявляются в первую очередь сетчатым ливедо — сосудистой сеточкой в виде синеватых пятен на голених, ступнях, бёдрах, кистях, особенно хорошо выявляемой при охлаждении [6, 9]. Возможны поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий, напоминающих васкулит, или кровоизлияние в подногтевое ложе, подошвенная и ладонная эритема и кожные узелки. Наиболее тяжёлые кожные проявления АФС — некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей и хронические язвы голени. АФС следует исключать при необъяснимом тромбозе у новорождённых, в случаях некроза кожи на фоне лечения непрямых антикоагулянтами и у больных с увеличенным активированным частичным тромбопластиновым временем при скрининговом исследовании.

По данным Европейской группы по изучению АФС у детей (Euro-Phospholipid Project Group), из 1000 детей с симптомами АФС у 53,1% был диагностирован ПАФС. Наиболее характерными проявлениями АФС у детей являются венозные тромбозы, тромбоцитопения, сетчатое ливедо. По данным исследований, ПАФС развивался чаще у мальчиков с отягощённой наследственностью (спонтанные аборт в анамнезе их матерей, инсульт, гипертоническая болезнь, варикозная болезнь, инфаркт миокарда) [9]. В клинических проявлениях преобладали симптомы поражения центральной нервной системы на фоне более низких уровней антикардиолипидных антител и аФЛ класса G. Вторичный АФС характеризовался клиническими признаками поражения почек, лёгких, кожи и наличием антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте [9].

В настоящее время семейный анамнез служит важным фактором, который необходимо учитывать для оценки риска развития АФС у детей, прогнозирования течения заболевания и индивидуальной профилактики. Доказано, что АФС чаще диагностируют у родственников первой степени родства и лиц женского пола. Следовательно, вероятность поражения девочек и ближайших кровных родственников при наличии АФС в семье превышает таковую среди мальчиков и родственников второй и третьей степени родства [13].

Таким образом, у детей возникают как ишемические (транзиторные ишемические атаки, инсульты), так и неишемические неврологические проявления АФС. Среди последних наиболее часто встречаются мигрень (7%), хорея (4%) и эпилепсия (3%) [15].

Поражение центральной нервной системы

Спектр неврологических нарушений у взрослых, связанных с синтезом аФЛ, весьма широк и включает, в частности, нарушение мозгового кровообращения и неврологические нарушения неишемического генеза, обусловленные не сосудистым, а первичным иммуноопосредованным повреждением нервной системы, являясь результатом взаимодействия аФЛ с фосфолипидными детерминантами мембран нейронов, глии, периферических нервов [24, 29].

Повреждение мозга и периферической нервной системы у больных с первичным АФС может быть вызвано не аФЛ, а другими — параллельно вырабатываемыми антителами нейроспецифических белков, таких как основной белок миелина, глиальный фибриллярный кислый белок или нейронспецифическая енолаза и др. Неишемическое поражение при первичном АФС может быть связано и с инфекцией, которой в настоящее время придают большое значение в иницировании заболевания [43].

Более чем у 40% пациентов с повышенным уровнем аФЛ развиваются неврологические проявления неишемического характера — эпилептические припадки, головная боль, хорея, синдром, имитирующий рассеянный склероз, невралгия (в том числе зрительного нерва), некоторые другие расстройства (острый психоз, синдром миастении, паркинсонизм) [15, 19, 22, 30]. Головные боли, включая мигрень, и ишемические инсульты являются главными неврологическими проявлениями АФС [15, 19]. Были изучены и доказаны влияния таких факторов, как пол, наличие или отсутствие мигрени в семейном анамнезе, использование пероральных контрацептивов, высокое артериальное давление, сахарный диабет, заболевания сердца и курение, на возникновение неврологической симптоматики при АФС [36, 46]. Наличие аФЛ — доказанный фактор риска развития инсультов, при этом исследование плазменного звена гемостаза необходимо проводить всем молодым людям с мигренью и пациентам до 50 лет с инсультом в анамнезе.

Головная боль — одно из наиболее распространённых неврологических проявлений ПАФС (65%), обычно начинается в молодом или даже детском возрасте [5, 19, 39]. К моменту её дебюта у части больных уже присутствуют другие системные проявления ПАФС — чаще всего ливедо и невынашивание беременности у женщин. Это отличает головные боли при ПАФС от первичных головных болей, являющихся самостоятельным заболеванием, и облегчает установление их вторичного характера [5]. Головная боль у беременных отчётливо связана с нарушением мозговой перфузии, часто расценивается, особенно у беременных с гестозом, как признак резкого ухудшения течения заболевания и приводит к досрочному родоразрешению [14]. Проведённые исследования показали, что значительное изменение скорости мозгового кровотока в средней мозговой артерии предшествует появлению

неврологической симптоматики [39]. Это подчёркивает значение транскраниальной доплерографии в прогнозировании неврологических осложнений у беременных. Доказано, что мигрень с аурой и без ауры является независимым фактором развития инсультов среди беременных и особенно женщин молодого возраста [29].

Головные боли при АФС чаще всего соответствуют мигрени без ауры, реже с аурой, либо головной боли напряжения. Тяжесть головной боли различна. У трети больных возникают тяжёлые мигренозные приступы. Частота приступов — от редких до ежедневных. У женщин головная боль нередко усиливается перед менструацией, сопровождается зрительными или речевыми нарушениями либо транзиторными ишемическими атаками. Примечательно, что головные боли при АФС возникают, как правило, в подростковом периоде и затем могут исчезать на 10–20 лет с повторным возникновением в более старшем возрасте (в 30–40 лет) [29]. У большинства пациентов отмечается наследственная предрасположенность к головным болям и мигрени.

Хотя головные боли — частое проявление первичного АФС, ишемические инсульты, развивающиеся у таких больных, в большинстве случаев возникают вне приступа головной боли, патогенетически с ней не связаны и не относятся к мигренозным инфарктам мозга [7].

В патогенезе мигренозной головной боли при ПАФС, скорее всего, имеет значение взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран эндотелия краниальных артерий. По-видимому, это снижает порог чувствительности рецепторов тригеминоваскулярной системы, способствует развитию нейрогенного воспаления, которому отводится значимая роль в генезе мигрени. Кроме того, определённое значение имеет и связывание аФЛ с мембранами тромбоцитов с последующей реакцией высвобождения серотонина — биологически активного моноамина, роль которого в генезе мигренозных головных болей хорошо известна [4].

Существует мнение, что могут иметь значение и нейрогенные механизмы, а именно нарушение иннервации краниальных артерий. При электронной микроскопии биоптатов поверхностной височной артерии обнаружили повреждение иннервирующих артерию миелинизированных волокон при интактности немиелинизированных [5].

Некоторые исследователи не исключают участие и центральных механизмов в генезе головной боли: повышение функциональной активности нейронов ствола мозга, генерирующих приступ мигрени, как результат их взаимодействия с аФЛ [4].

Эпилептический синдром

К частым проявлениям ПАФС относятся эпилептические припадки, в генезе которых имеет значение первичное иммунное повреждение нейронов коры головного мозга [42]. Доля

эпилептических приступов в структуре неврологических проявлений ПАФС составляет 23%. Припадки в основном развиваются у женщин (более 90% случаев) и дебютируют в возрасте 20–49 лет (в среднем в 35 лет) с частотой от единичных в течение года до еженедельных.

В структуре эпилептических приступов почти с одинаковой частотой присутствуют генерализованные, комплексные парциальные и их сочетание. Простые парциальные припадки редки.

Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме при ПАФС с эпилептическими припадками регистрируется почти в 90% случаев, однако она крайне редко ассоциируется с локализацией инфарктов мозга, выявляемых при нейровизуализации. Источники генерации разрядной активности, согласно данным многошаговой дипольной локализации, в большинстве случаев расположены в височных или височно-лобных долях мозга, что согласуется с частым наличием у больных комплексных парциальных припадков [28]. Эпилептические приступы при ПАФС обычно хорошо контролируются противосудорожными средствами. Рефрактерные к противосудорожному лечению пароксизмы встречаются редко (9% случаев) — обычно у больных с высокими титрами антикардиолипидных антител [4].

Синдром Снеддона

Синдром Снеддона включает сочетание цереброваскулярных нарушений и распространённого ливедо. Заболевание чаще развивается у женщин и начинается в молодом или даже детском возрасте. Отмечают распространённое невоспалительное поражение артерий небольшого и среднего диаметра, тромбы в просвете сосудов [18, 24].

Синтезируемые при АФС аФЛ вмешиваются в коагуляционный каскад и индуцируют гиперкоагуляцию. аФЛ выявляют приблизительно у 80% больных с синдромом Снеддона.

Цереброваскулярные нарушения при этом синдроме представлены ишемическими инсультами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Острые и хронические нарушения кровообращения, особенно без патогенетического лечения, с течением времени приводят к диффузному поражению мозга — энцефалопатии.

Вторым по частоте неврологическим проявлением синдрома Снеддона после нарушений мозгового кровообращения являются эпилептические припадки. Среди системных проявлений синдрома наиболее часто встречаются артериальная гипертензия и кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца). Тромбозы периферических вен встречаются приблизительно у четверти больных. Основное гематологическое проявление синдрома Снеддона — тромбоцитопения, чаще умеренная ($70-100 \times 10^6/\text{л}$), не требующая специального лечения [3].

Хорея

Хорея — нечастый неврологический признак ПАФС (до 15%), но нередко бывает его первым клиническим проявлением и часто развивается уже в течение первого года возникновения АФС [16]. В большинстве случаев она манифестирует в детском или пубертатном возрасте, ассоциируясь с началом менструаций или нерегулярностью менструального цикла. Хорея может возникать во время беременности, после родов или на фоне приёма эстрогенсодержащих контрацептивов, что клинически свидетельствует об определённой роли в её генезе гормональных нарушений.

Основной механизм развития хорей при АФС — иммуноопосредованное повреждение нейронов базальных ганглиев, приводящее к усилению их метаболизма. Хорея не связана с инфарктами мозга в области подкорковых ганглиев, так как их не обнаруживают при нейровизуализационном исследовании [4].

Синдром, имитирующий рассеянный склероз

Синдром, имитирующий рассеянный склероз, встречается приблизительно в 12% случаев ПАФС и проявляется разнообразием неврологической симптоматики: гемипарезы, парепарезы, атаксия, головокружение, двоение, дизартрия, сниженные остроты зрения [4].

D. Karussis и соавт. в качестве характерной черты данного синдрома называют постепенно прогрессирующую миелопатию, зрительную невропатию (или их сочетание) и спиноцереbellарный синдром [4].

Существует ряд клинических особенностей, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике синдрома, имитирующего рассеянный склероз, и собственно рассеянного склероза.

К моменту появления синдрома, имитирующего рассеянный склероз, как правило, у всех больных уже присутствуют характерные для первичного АФС системные или неврологические проявления: невынашивание беременности, инфаркт миокарда, периферические и церебральные венозные тромбозы, мигренозные головные боли. Они предшествуют появлению симптомов синдрома, имитирующего рассеянный склероз, на срок от нескольких месяцев до 8 лет.

Иногда в процессе заболевания развиваются эпилептические припадки, что не характерно для рассеянного склероза. Очаговые изменения, выявляемые в белом веществе головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии, при синдроме, имитирующем рассеянный склероз, по сравнению с рассеянным склерозом имеют несколько меньшие масштабы, реже вовлекают ствол головного мозга, чаще сочетаются с небольшими очагами в подкорковых ганглиях [4]. В генезе повреждения белого вещества головного мозга при синдроме, имитирующем рассеянный склероз, могут иметь значение антитела к нейроспецифическим белкам. Нельзя также исключать того, что эти антитела синтезируются в ответ на

повреждение вещества мозга, например при инфекциях [4].

Невропатия зрительных нервов

Встречается при ПАФС приблизительно в 9% наблюдений [4, 5]. Симптомы невропатии зрительного нерва появляются в виде снижения остроты зрения, как правило, в виде двустороннего процесса, развиваются постепенно. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов не приостанавливает снижения зрения, хотя эффективно в предотвращении повторных цереброваскулярных эпизодов.

Отмеченные особенности согласуются с предположением о роли иммунного повреждения (опосредованного иммунологического повреждения фосфолипидов мембран), а не ишемии в генезе зрительной невропатии. Какие антитела определяют иммунное повреждение — неизвестно.

При односторонней остро развивающейся зрительной невропатии придают значение тромбозу снабжающих кровью нерв сосудов, причём она может быть первым клиническим проявлением АФС. В этих случаях нельзя исключить и роли острого иммунного воспаления, с чем соотносится значительное восстановление зрения после пульс-терапии метилпреднизолоном (метипредом) [4].

Периферическая невропатия

Для периферической невропатии при ПАФС (приблизительно 6%) характерно симметричное поражение чувствительных волокон периферических нервов ног, реже рук [4]. Симптомы периферической невропатии не бывают ранним проявлением АФС. Обычно они возникают через несколько лет после возникновения других проявлений АФС (таких, как тромбозы, невынашивание беременности, цереброваскулярные нарушения, эпилептические припадки, ливедо), нарастают постепенно и включают разнообразные парестезии, боли, снижение поверхностной чувствительности, гиперпатию в дистальных отделах конечностей и на лице. Двигательные волокна страдают реже и в меньшей степени: незначительная слабость дистальных отделов рук, лёгкая гипотрофия мышц кистей. Снижение сухожильных и периостальных рефлексов нехарактерно. Более того, они обычно повышены, очевидно, вследствие сопутствующего поражения пирамидных трактов.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов *nervus suralis* отмечают признаки хронической невропатии с выраженными явлениями регенерации и смешанным типом повреждения нервных волокон — сочетанием аксональной дегенерации как миелинизированных, так и безмиелиновых волокон, и сегментарной демиелинизации при отсутствии признаков воспалительных изменений в нерве [4, 37].

В генезе периферической невропатии, видимо, играет роль не ишемия, а первичное иммунное повреждение. На это косвенно указывают:

- меньшая выраженность (или отсутствие) цереброваскулярных нарушений при ПАФС с периферической невропатией, чем без неё [4];

- достаточно селективное симметричное постепенно нарастающее поражение чувствительных волокон;

- отсутствие тромбоза питающих нерв артерий по данным гистологического исследования;

- неэффективность лечения антикоагулянтами и антиагрегантами [4, 37].

Конкретный вид патогенетически значимых антител не установлен. Ассоциация периферической невропатии с анемией даёт основание предполагать, что вызывающие их антитела имеют общие антигенные детерминанты. Ещё одной потенциальной причиной повреждения периферических нервов может быть персистирующая нейтропная инфекция.

Синдром миастении

Синдром миастении развивается у больных с ПАФС очень редко: его частота среди неврологических нарушений составляет менее 1% [5]. Синдром миастении представлен патологической утомляемостью периферических мышц, нарушением речи, глотания, дыхания с подтверждением по данным электронной миографии, включая пробу с неостигмина метилсульфатом (прозерин). Его появление связано с синтезом антител к ацетилхолиновым рецепторам, обнаруживаемых при двукратном исследовании сыворотки крови. Наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам при ПАФС указывает на тот факт, что прогрессирование иммунопатологического процесса приводит к появлению клона В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, не относящиеся к аФЛ [4].

Синдром паркинсонизма

Синдром паркинсонизма несосудистого генеза редко развивается у больных с ПАФС, составляя среди неврологических проявлений менее 1% [4]. Одновременно с синдромом паркинсонизма возможно развитие периферической сенсорной невропатии демиелинизирующего типа.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаруживают поражение белого вещества (лейкоареоз), что не типично для идиопатического паркинсонизма [4]. Связь лейкоареоза с ишемией мозга маловероятна, так как при наличии в клинической картине синдрома паркинсонизма отсутствовали цереброваскулярные нарушения, артериальная гипертензия и атеросклероз.

Предполагают, что в генезе паркинсонизма имеет место первичное, очевидно, иммунное повреждение стрионигральной системы и путей, связывающих её с лобными долями мозга. Возможна общность иммунных механизмов, лежащих в основе поражения головного мозга и периферической нервной системы, если учесть факт одновременного развития синдрома паркинсонизма и синдрома периферической невропатии [4]. Патогенетическая роль аФЛ маловероятна при учёте редкости синдрома паркинсонизма среди неврологических проявлений ПАФС. По-видимому, имеют значение ещё не идентифицированные нейроспецифические антитела [4,31].

Острые психозы и когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения — один из вариантов неврологической симптоматики при АФС, возникают независимо от предшествующих заболеваний центральной нервной системы. Сетчатое ливедо и множественные микроинфаркты в коре и прилежащем белом веществе головного мозга, причиной которых становятся окклюзирующий процесс в артериях поверхности мозга, диагностированные при магнитно-резонансной томографии, повышают риск развития когнитивных нарушений у пациентов с АФС [44].

Острые психозы также относятся к редким неврологическим проявлениям у больных с ПАФС (менее 2%) и представлены немотивированным страхом, клаустрофобией, слуховыми и зрительными галлюцинациями устрашающего характера, депрессивным состоянием [4]. Критика по отношению к психическим расстройствам у пациентов, как правило, остаётся сохранной.

Психические расстройства не связаны с острым нарушением мозгового кровообращения, а нейровизуализационное исследование (в известных случаях сочетания первичного АФС и острых психозов) не выявило очаговых изменений в функционально значимых для психики зонах мозга. Предполагают, что патогенез острых психозов при первичном АФС обусловлен первичным иммунным повреждением мозга. В то же время патогенетически значимых антител не установлено [4].

Инсульты

В настоящее время известно, что АФС — одна из главных и частых причин возникновения инсультов у молодых людей [19, 39]. Клинический спектр ишемических поражений мозга при АФС обширен и включает проявления от транзиторных ишемических атак до очаговых поражений, таких как амавроз, обширные инфаркты мозга, атаксии и деменции [28]. Чаще всего сосудистое поражение при АФС затрагивает бассейн средней мозговой артерии [37].

Отмечают склонность к рецидивированию инсульта при АФС, ему часто предшествуют транзиторные ишемические атаки. Характерно быстрое регрессирование симптоматики.

Некоторые нарушения мозгового кровообращения протекают без симптомов и оказываются случайной находкой при магнитно-резонансной томографии.

Рецидивирующие инсульты приводят к развитию мультиинфарктной деменции [1, 2, 11]. Именно склонность к инсультам (артериальным) выделяет и дифференцирует АФС от других менее опасных гиперкоагуляционных синдромов, таких как мутация фактора V Лейдена [28].

Диагностика

Для АФС типична тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов колеблется от 70 до $100 \times 10^9/\text{л}$ и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений происходит

редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свёртывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия (10%), реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

Диагноз АФС считают достоверным при сочетании, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного признака (см. табл. 1 и 2).

Изменения в общем анализе крови при АФС включают увеличение скорости оседания эритроцитов, умеренную тромбоцитопению ($70-120 \times 10^9/\text{л}$), которая должна быть зарегистрирована не менее 2 раз; лейкоцитоз, Кумбс-положительную гемолитическую анемию.

Эксперты рекомендуют отдельно классифицировать больных АФС на следующие категории:

- присутствует более одного лабораторного критерия в любой комбинации;
- изолированный волчаночный антикоагулянт;
- только антитела к кардиолипину;
- только антитела к β_2 -гликопротеину [47].

Таким образом, АФС как наиболее частая форма гиперкоагуляционного синдрома, при котором очень часто одновременно выявляются поражения нервной системы и акушерская патология, требует особого внимания для своевременной и ранней диагностики, особенно у планирующих беременность женщин и беременных, для профилактики тяжёлых осложнений такой как у самой роженицы, так и у плода. В настоящее время данный синдром описан и диагностирован как у взрослых, так и у детей и новорождённых.

Прослеживается связь между высокими титрами аФЛ у беременной и рождением ребёнка с последующими осложнениями и клиническими проявлениями АФС, в частности со стороны центральной нервной системы. Важной и наиболее распространённой жалобой у таких женщин со стороны нервной системы является головная боль, которая может быть субклиническим проявлением ишемического поражения сосудов головного мозга, а наиболее чаще при АФС поражается средняя мозговая артерия с последующим развитием инсультов.

Доказано, что значительное изменение скорости мозгового кровотока в средней мозговой артерии предшествует появлению неврологической симптоматики. Это подчёркивает значение транскраниальной доплерографии в прогнозировании неврологических осложнений у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубева В.В., Струценко А.А., Соловьёва А.И. и др. Антифосфолипидный синдром с хореическими проявлениями // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, №12. — С. 89-92. [Golubeva V.V., Strutsenko A.A., Solov'eva A.I. et al. Antiphospholipid syndrome with chorea. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni*

S.C. Korsakova. 2000; 100 (12): 89-92. (In Russ.)]

2. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Евтушенко И.С., Москаленко М.А. Диагностика антифосфолипидного синдрома в неврологии // Украинский медицинский часопис. — 2004. — №4 (42). — С. 35-38. [Yevtushenko S.K., Ivanova M.F., Yevtushenko I.S., Moskalenko M.A. Diagnostics of antiphospholipid syndrome in neurology. *Ukrayins'kyu medychnyy chasopys*. 2004; 4 (42): 35-38. (In Russ.)]

3. Калашикова Л.А. Синдром Снеддона // Рос. мед. ж. — 2001. — №4. — С. 27-31. [Kalashnikova L.A. Sneddon's syndrome. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 4: 27-31. (In Russ.)]

4. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — 256 с. [Kalashnikova L.A. *Nevrologiya antifosfolipidnogo sindroma*. (Neurology of antiphospholipid syndrome.) Moscow: Meditsina. 2003; 256 p. (In Russ.)]

5. Калашикова Л.А. Неишемические неврологические проявления у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, №2. — С. 18-23. [Kalashnikova L.A. Non-ischemic neurological manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.C. Korsakova*. 2005; 105 (2): 18-23. (In Russ.)]

6. Ключкина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение // Леч. врач: мед. научно-практич. портал. — 2005. — №4. — С. 26-29. [Klyukvina N.G. Antiphospholipid syndrome — clinical picture, diagnosis, treatment. *Lechashchiy vrach*. 2005; 4: 26-29. (In Russ.)]

7. Ложникова С.М., Сахарова Л.В., Калашикова Л.А. и др. Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона // Арх. патол. — 1991. — №1. — С. 47-52. [Lozhnikova S.M., Sakharova L.V., Kalashnikova L.A. et al. Morphologic changes in skin and superficial temporal arteries in Sneddon's syndrome. *Arkhiv patologii*. 1991; 1: 47-52. (In Russ.)]

8. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — Москва, 2004. — 440 с. [Nasonov E.L. *Antifosfolipidnyy sindrom*. (Antiphospholipid syndrome.) Moscow. 2004; 440 p. (In Russ.)]

9. Новик Г.А., Аббакумова Л.Н., Кикнадзе К.Г. Антифосфолипидный синдром у детей // Мед. неотлож. состояний. — 2011. — №6 (37). — С. 9-12. [Novik G.A., Abbakumova L.N., Kiknadze K.G. Antiphospholipid syndrome in children. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2011; 6 (37): 9-12. (In Russ.)]

10. Новик Г.А., Калинина Н.М., Аббакумова Л.Н., Кикнадзе К.Г. Антифосфолипидный синдром у детей // Леч. врач. — 2009. — №4. — С. 30-33. [Novik G.A., Kalinina N.M., Abbakumova L.N., Kiknadze K.G. Antiphospholipid syndrome in children. *Lechashchiy vrach*. 2009; 4: 30-33. (In Russ.)]

11. Пономарёва Е.Н., Синевиц П.А., Пономарёв В.В., Антоненко А.И. Неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме // Неврол. ж. — 2002. — Т. 7, №2. — С. 22-24. [Ponomareva E.N., Sinevich P.A., Ponomarev V.V., Antonenko A.I. Neurologic disorders in antiphospholipid syndrome. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2002; 7 (2): 22-24. (In Russ.)]

12. Таболин В.А., Гениевская М.Г., Ильина А.А. Клинические проблемы антифосфолипидного синдрома в неонатологии. Патология новорождённых и детей раннего возраста: курс лекций (электронный ресурс). — Москва, 2005. — <http://medvuz.com/med1808/t2/6.php> (дата обращения: 01.12.14). [Tabolin V.A., Genievskaya M.G., Il'ina A.A. Ya. Clinical problems of antiphospholipid syndrome in neonatology, in *Patologiya novorozhdennykh i detey rannego*

- voztara: kurs lektsiy. (Diseases of newborns and infants: lectures.) Moscow. 2004. <http://medvuz.com/med1808/t2/6.php> (Access date: December 1, 2014). (In Russ.)]
13. Чанарева Н.Н., Трифонова М.А. Значение исследования семейного анамнеза при антифосфолипидном синдроме // Бюл. сибир. мед. — 2009. — Т. 8, №2. — С. 61-68. [Чанарева Н.Н., Трифонова М.А. Importance of getting family history in antiphospholipid syndrome. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2009; 8 (2): 61-68. (In Russ.)]
 14. Archana D., Manish B., Bhavna S. Headache in pregnancy: a nuisance or a new sense? // *Obstet. Gynecol. Int.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/697697. — <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2012/697697/> (дата обращения: 01.12.14).
 15. Avcin T., Cimaz R., Silverman E.D. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 122. — P. e1100-1107.
 16. Baizabal-Carvallo J.F. Chorea in systemic lupus erythematosus // *Clin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 17, N 2. — P. 69-72.
 17. Berkun Y., Simchen M., Strauss T. et al. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke — a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? // *Lupus*. — 2014. — Vol. 23, N 10. — P. 986-993.
 18. Boesch S.M., Plover A.L., Auer A.J. et al. The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 74. — P. 542-544.
 19. Carecchio M., Cantiello R., Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage // *J. Immunol. Res.* — 2014. — <http://www.hindawi.com/journals/jir/2014/239398/> (дата обращения: 01.12.14).
 20. Cervera R., Boffa M.C., Khamashta M.A., Hughes G.R. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18, N 10. — P. 889-893.
 21. Chou A.K., Hsieh S.C., Su Y.N. et al. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center // *Pediatr. Neonatol.* — 2009. — Vol. 50, N 4. — P. 143-146.
 22. Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Hughes G.R. Migraine and stroke in young women // *Q. J. Med.* — 2000. — Vol. 93, N 5. — P. 317-318.
 23. Devaux P.F. Protein involvement in transmembrane lipid asymmetry // *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* — 1992. — Vol. 21. — P. 417-439.
 24. France's C., Papo T., Wechsler B. et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 46 patients // *Medicine*. — 1999. — Vol. 78. — P. 209-219.
 25. Galambosi P.J., Ulander V.M., Kaaja R.J. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy // *Thromb. Res.* — 2014. — Vol. 134, N 2. — P. 240-245.
 26. Gordon O., Almagor Y., Fridler D. et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2014. — Vol. 13. — P. S0049-0172(14)00051-1.
 27. Honzarenko K., Budzianowska A., Ostanek L. Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2008. — Vol. 42, N 6. — P. 513-517.
 28. Hughes G. Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome // *Postgrad. Med. J.* — 2003. — Vol. 79, N 928. — P. 81-83.
 29. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106, N 3. — P. 509-516.
 30. Miesbach W., Gilzinger A., Gökpinar B. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with neurological symptoms // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 108, N 2. — P. 135-142.
 31. Milanov L., Bogdanova D. Antiphospholipid syndrome and dystonia-parkinsonism: a case report // *Parkinsonism and Related Dis.* — 2001. — Vol. 7, N 2. — P. 139-141.
 32. Motta M., Rodriguez-Perez C., Tincani A. et al. Neonates born from mothers with autoimmune disorders // *Early Hum. Dev.* — 2009. — Vol. 85, suppl. 10. — P. 67-70.
 33. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants // *Blood Res.* — 2014. — Vol. 49, N 2. — P. 85-94.
 34. Piette J.C., Cervera R., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1019-1027.
 35. Rand J.H. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 29-37.
 36. Sabet A., Sibbitt W.L.Jr., Stidley C.A. et al. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29, N 11. — P. 2254-2260.
 37. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — Vol. 42. — P. 200-213.
 38. Schroit A.J., Zwaal R.F. A. Transbilayer movement of phospholipids in red cell and platelet membrane // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1991. — Vol. 1071. — P. 313-329.
 39. Sciascia S., Sanna G., Khamashta M.A. et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 18. — P. 205 663.
 40. Sherer Y., Berkun Y., Blank M., Shoenfeld Y. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* — 2004. — Vol. 2. — P. 492-496.
 41. Shoenfeld Y., Blank M., Cervera R. et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 2-6.
 42. Shoenfeld Y., Lev S., Blatt I. et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome // *J. Rheum.* — 2004. — Vol. 31, N 7. — P. 1344-1348.
 43. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases // *Am. J. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 155, N 2. — P. 264-271.
 44. Tektonidou M.G., Varsou N., Kotoulas G. et al. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, N 20. — P. 2278-2284.
 45. Uthman I., Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1671-1676. — doi: 10.1136/ard.2005.038448.
 46. Verro P., Levine S.R., Tietjen G.E. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29, N 11. — P. 2245-2253.
 47. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1309-1311.