



УДК 616.831-005.1-036.1

**А.Г. ФАЗЛИАХМЕТОВА, Э.И. БОГДАНОВ**

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Ишемический инсульт при антифосфолипидном синдроме: клиническое наблюдение

**Фазлиахметова Алсу Газинуровна** — врач неврологического отделения, аспирант кафедры неврологии и реабилитации, тел. +7-917-262-90-04, e-mail: fragaria5@rambler.ru

**Богданов Энвер Ибрагимович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и реабилитации, e-mail: enver\_bogdanov@mail.ru

*Представлен клинический случай развития ишемического инсульта при первичном антифосфолипидном синдроме. Показана необходимость проведения скрининга на антифосфолипидный синдром молодым пациентам с ишемическим инсультом неизвестной этиологии.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, антифосфолипидный синдром, инсульт у молодых.

**A.G. FAZLIKHMETOVA, E.I. BOGDANOV**

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Ischemic stroke in antiphospholipid syndrome: a clinical observation

**Fazliakhmetova A.G.** — doctor of the Neurology Department, postgraduate student of the Department of Neurology and Rehabilitation, tel. +7-917-262-90-04, e-mail: fragaria5@rambler.ru

**Bogdanov E.I.** — D. med. Sc., Professor of the Department of Neurology and Rehabilitation, e-mail: enver\_bogdanov@mail.ru

*The clinical case of ischemic stroke in a patient with primary antiphospholipid syndrome is presented. It was shown the necessity of the screening for the antiphospholipid syndrome in young patient with stroke unknown etiology.*

**Key words:** ischemic stroke, antiphospholipid syndrome, young stroke.

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется рецидивирующим тромбообразованием, выкидышами, тромбоцитопенией, связанными с наличием в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) (антикардиолипиновые, волчаночный антикоагулянт и анти-бета-2-гликопротеин I) [1]. Частота обнаружения аФЛ у здоровых людей колеблется от 1 до 5% и увеличивается с возрастом, особенно у пожилых людей с хроническими заболеваниями [1]. Средний возраст начала клинических проявлений заболевания составляет 31 год [1]. Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1) [2]. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека [2].

Различают первичный и вторичный АФС: первый развивается у больных, не имеющих аутоиммунных заболеваний, второй — при их наличии, чаще всего в присутствии системной красной волчанки. При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составило 7,5:1, а при первичном АФС оно было 3,5:1. Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой: у 53,1% обследованных был выявлен первичный АФС, у 46,9% — вторичный [2].

Причины АФС (а также синтеза аФЛ) до конца неясны. Вирусные и бактериальные инфекции могут служить этиологическими факторами разнообразной аутоиммунной патологии человека, нельзя исключить их роль и при АФС [2]. По мнению многих исследователей, один только синтез аФЛ у человека не может спровоцировать клинически значимые нарушения гемостаза. Это послужило основанием для гипотезы «двойного удара» (twohit hypothesis), согласно которой аФЛ («первый удар») создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами («второй удар»), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ2. Действительно, имеются данные о том, что частота тромбозов у пациентов с аФЛ в крови существенно нарастает при наличии других факторов риска гиперкоагуляции, например, беременности, курения, хирургических операций и особенно врожденных тромбофилий [2].

С морфологической точки зрения поражение сосудов при АФС определяется как васкулопатия, характеризующаяся тромботическим поражением сосудов, ведущим к окклюзии. Многие, хотя и далеко не все, типы поражения ЦНС можно объяснить «тромбогенным» действием аФЛ. Полагают,

что аФЛ могут оказывать прямое повреждающее действие на нейрональные или глиальные клетки, приводя к нарушению их функции [2].

Servera и соавт. обнаружили наиболее распространенные проявления АФС: тромбоз глубоких вен (38,9%), тромбоцитопения (29,6%), инсульт (19,8%), легочная эмболия (14,1%), поверхностный тромбоз (11,7%), транзиторная ишемическая атака (11,1%), гемолитическая анемия (9,7%), эпилепсия (7%) и акушерская заболеваемость [1].

Неврологическая манифестация АФС представлена инсультом (19,8), миелопатией (менее 1%), синдромом Снеддона, судорожным синдромом (7%), хореей (1,3%), головной болью и мигренью (20,2%), деменцией (2,5%), глазными синдромами (15-88%), рассеянным склерозом, синдром Гийена — Барре и периферической нейропатией [1]. Наиболее тяжелым неврологическим осложнением АФС является инсульт. Известно, что более 20% инсультов у лиц младше 45 лет ассоциированы с АФС [1]. Как правило, больные с инсультом, в крови которых обнаружены аФЛ, моложе и являются лицами женского пола, чем те, у которых аФЛ не обнаружены [1]. В исследовании Servera и соавт. с участием 1000 больных с АФС было показано, что 50% всех больных с артериальными тромбозами представлены ТИА или инсультом [1]. Клиническая манифестация ТИА включает в себя amaurosis fugax, транзиторную парестезию, мышечную слабость, вертиго и транзиторную глобальную ишемию [1].

На сегодняшний день наличие аФЛ рассматривается как фактор риска ИИ. Известно, что риск ИИ возрастает в 2,31 раза у больных с обнаруженными в крови аФЛ [1]. В недавнем проведенном Фрамингемском исследовании было показано, что высокая концентрация антикардиолипиновых антител в сыворотке крови является предиктором риска повторного инсульта у женщин, но не у мужчин [1].

Характерной особенностью АФС является высокий риск рецидивирования венозных и артериальных тромбозов. При этом у больных с первым тромбозом в артериальном русле повторные тромбозы также чаще развиваются в артериях. Если же первым тромбозом был венозный, то повторные тромбозы, как правило, происходят в венозном русле [2]. По данным S.R. Levine и соавт., наблюдавших 81 пациента с АФС, повторный ишемический инсульт отмечен у 31% пациентов [2].

### Клиническое наблюдение

*Больная Г., 23 лет, заболела остро. 08.03.2013 на фоне благополучия внезапно развилась слабость и неловкость движений в левых конечностях. По экстренным показаниям с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения в правом каротидном бассейне пациентка госпитализирована в стационар по месту жительства. По анамнезу сосудистых факторов риска не выявлено. Акушерский анамнез: 1-я беременность закончилась первыми родами в возрасте 17 лет. Ребенок здоров, развивается по возрасту. Аборты, выкидыши отрицает. Наследственность не отягощена.*

В соматическом статусе при поступлении: общее состояние средней степени тяжести, положение активное. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные с ЧСС 78 уд/мин. АД=110/80 мм рт.ст. Живот

мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. В неврологическом статусе: сознание сохранено, ясное, адекватно, ориентирована. Эмоционально лабильна. Обращенную речь понимает, собственная речь сохранена. При исследовании ориентировочными методами поля зрения в норме. Лицо асимметрично: сглажена левая носогубная складка, опущен левый угол рта. Глотание и фонация не нарушены. Мягкое небо подвижное, симметричное. Глоточные и небные рефлексы вызываются. Артикуляция не нарушена. Выявляется гемипарез левого лица. Левосторонняя гемиплегия. Проприорефлексы s>=d. Р. Бабинского слева. Функцию тазовых органов контролирует.

Дополнительные методы исследования: клинические анализы крови, мочи, биохимии крови, коагулограммы — без особенностей. Пациентке было проведено лабораторное исследование на наличие аФЛ. Выявлены повышенные уровни антител (АТ) к кардиолипину более 90 Ед/мл (норма 0-10), АТ к анти-бета-2-гликопротеину I более 90 Ед/мл (норма 0-10), АТ к двуспиральной ДНК IgG 62,9 Ед/мл (норма 0-25), выявленный волчаночный антикоагулянт.

При поступлении выполнена МРТ головного мозга с ангиорежимом, верифицирован обширный ишемический очаг в правой теменно-височной области и отсутствие кровотока по правой внутренней сонной артерии (рис. 1 и 2). После проведенного лечения состояние больной улучшилось: нарасла сила в левых конечностях (в руке до 1 балла, в ноге до 3 баллов).

В приведенном клиническом наблюдении у пациентки молодого возраста развился ишемический инсульт. Учитывая отсутствие клинических и лабораторных данных за системное заболевание соединительной ткани, очаговые неврологические симптомы инсульта, высокие уровни аФЛ, а также верифицированный по данным нейровизуализации ишемический очаг, выставлен диагноз: Ишемический инсульт, атеротромботический подтип, в бассейне правой СМА в форме левостороннего гемипареза до грубого в руке, гемипареза в ноге, гемипареза до грубого в руке, гемипареза в ноге, гемипареза до грубого в руке, гемипареза в ноге, гемипареза до грубого в руке, гемипареза в ноге. Вероятный первичный антифосфолипидный синдром.

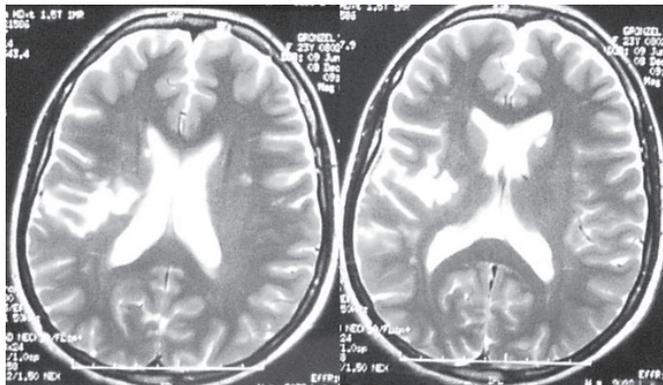
14.06.2014 г. — госпитализация в неврологическое отделение РКБ МЗ РТ. У пациентки отмечается положительная динамика состояния по неврологическому статусу в виде нарастания мышечной силы в левых конечностях: в руке — до 3 баллов проксимально, 1 балла дистально; в ноге — до 4 баллов. Проведено повторное исследование аФЛ: волчаночный антикоагулянт 1,7 ед. (норма 0,8-1,2), АТ к кардиолипину 95,2 Ед/мл (норма 0-12), АТ к двуспиральной ДНК IgG 5,79 МЕ/мл (норма 0-20).

Учитывая современные критерии диагностики АФС [3]: лабораторное подтверждение АФС (двукратное определение с интервалом более 12 недель волчаночного антикоагулянта, высоких уровней АТ к кардиолипину), а также верифицированный артериальный тромбоз (ишемический инсульт), отсутствие данных за системное заболевание соединительной ткани выставлен диагноз: Ишемический инсульт, атеротромботический подтип, в бассейне правой СМА в форме левостороннего гемипареза до грубого в руке, гемипареза в ноге, гемипареза до грубого в руке, гемипареза в ноге. Первичный антифосфолипидный синдром. Пациентке для вторичной профилактики рекомендован аспирин в дозе 100 мг.

Изменения на МРТ при первичном АФС неспецифичны. При исследовании больных с АФС ин-



**Рисунок 1. МРТ картина пациентки Г., режим T2**



фаркт кровоснабжения средней мозговой артерии был выявлен у 4 из 11 больных [4]. ИИ может быть изолированным, но чаще множественным и рецидивирующим. Чаще в процесс вовлекается средняя мозговая артерия, однако описано поражение любых сосудов мозга. При МРТ мозга у пациентов с АФС-ассоциированным ИИ обычно выявляют кортикальные дефекты, соответствующие поражению крупных артерий. Реже обнаруживают небольшие очаги повышенной плотности в белом веществе мозга, связанные с поражением мелких артерий [2].

Для вторичной профилактики артериальных тромбозов применяют антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты. Прием непрямого антикоагулянтов осуществляется под контролем международного нормализационного отношения (МНО). Рецидивирующие артериальные тромбозы наблюдаются нечасто среди пациентов, принимающих оральные антикоагулянты с контролем МНО 3-4, большинство тромбозов возникают при приеме варфарина с контролем МНО менее 3. Также пациенты с рецидивирующими артериальными тромбозами имеют высокий риск повторного тромбоза, даже если они принимают варфарин с контролем МНО 2-3. По мнению Guillermo Ruiz-Irastorza и соавт., пациенты с рецидивирующими артериальными тромбозами должны получать варфарин с контролем МНО более 3 [5]. Таким образом, молодым пациентам (младше 50 лет) с ИИ и АФС, имеющих высокий риск рецидивирования, должен назначаться варфарин, однако в настоящее время нет доказательства, что варфарин предпочтительнее, чем антиагрегантная терапия [3].

**Рисунок 2. Магнитно-резонансная ангиография пациентки Г.**



Характерными особенностями ИИ при АФС являются: более частое развитие у женщин, склонность к рецидивированию при отсутствии вторичной профилактики непрямыми антикоагулянтами и аспирином, хороший регресс неврологических симптомов. Скрининг на АФС должен проводиться молодым пациентам с инсультом, пациентам с повторными инсультами и пациентам с тромбоокклюзией неизвестной природы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carlos E.M. Rodrigues, Joze Iio F. Carvalho, Yehuda Shoenfeld. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome // *Eur J Clin Invest.* — 2010. — Vol. 40(4). — P. 350-359.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004.
3. Keeling D., Mackie I., Moore G.W. et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome // *British Journal of Haematology.* — 2012. — Vol. 157. — P. 47-58.
4. Kim J.H., Choong-Gon Choi, Soo-Jung Choi. Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome: Neuroradiologic Findings in 11 Patients // *Korean J Radiol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 5-10.
5. Irastorza G.R., Hunt B.J., Khamashta M.A. A Systematic Review of Secondary Thromboprophylaxis in Patients with Antiphospholipid Antibodies // *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* — 2007 December 15. — Vol. 57, No.8. — P. 1487-1495.