

В.А. Куташов¹, О.В. Ульянова¹, Т.Ю. Хабарова¹,
А.П. Скороходов¹, В.В. Белинская²,
Т.И. Дутова^{1,2}, А.А. Дудина¹, Титаренко А.А.²

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

¹ГБОУ ВПО ВГМУ им. Бурденко, кафедра психиатрии и неврологии ИДПО,
²БУЗ ВО г. Воронежа «ВГКБСМП №1»

Резюме. Антифосфолипидный синдром на сегодняшний день относится к одной из актуальных малоизученных нозологических проблем в неврологии. Наиболее часто тромбозы локализуются в сосудах головного мозга, приводя к острым нарушениям мозгового кровообращения. Другими неврологическими проявлениями АФС могут быть эпилептические припадки, деменция, головные боли, хорей, периферическая нейропатия, миело- и энцефалопатии, феноменологически напоминающие рассеянный склероз (РС). Одним из тяжелых проявления данной патологии является катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС).

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, артериальные и венозные тромбозы различной локализации, эпилептические припадки, катастрофический антифосфолипидный синдром.

Актуальность. Антифосфолипидный синдром (АФС) на сегодняшний день относится к одной из малоизученных нозологических проблем современной медицины. В связи с большим разнообразием клинических проявлений, АФС является сферой интереса клиницистов различных специальностей, но чаще всего – ревматологов, кардиологов, реже – акушеров–гинекологов, гематологов, педиатров, а еще реже – неврологов. Но несмотря на это, особый интерес проявление АФС вызывает именно у неврологов, так как наиболее часто тромбозы локализуются в сосудах головного мозга, приводя к ишемическим нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2, 3, 4, 5, 6]. В настоящее время установлено, что выработка антител к фосфолипидам (ФЛ) является одной из частых причин ОНМК в молодом возрасте [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

По данным различных авторов, частота выявления антител к кардиолипину (КЛ) в популяции варьирует от 0 до 14%, в среднем составляя 2–4% [1, 4, 5, 6, 7]. При этом высокие титры обнаруживаются достаточно редко – у 0,2% пациентов, причем чаще пожилого, чем молодого возраста. Заболевание чаще развивается в молодом, чем в пожилом возрасте, оно описано у детей и даже новорожденных. АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин [1, 2, 3, 5].

Основными неврологическими проявлениями АФС являются артериальные и венозные тромбозы различной локализации. Их патофизиологической основой является коагулопатия, обусловленная взаимодействием антител к ФЛ с мембраной эндотелия, фосфолипидсвязанными белками коагуляционного каскада, в результате чего снижаются антикоагулянтные свойства эндотелия и естественных антикоагулянтных белков плазмы. Вследствие этого происходит активация тромбоцитов, лейкоцитов и развитие гиперкоагуляционного состояния. Наиболее

часто тромбозы проявляются в артериях мозга, что клинически проявляется НМК [1, 2, 3, 5, 10].

Эпилептические припадки являются вторым по частоте неврологическим проявлением АФС. Их частота, по данным различных авторов, варьирует от 4 до 29% [1, 2, 4, 9, 10]. Эпилептические припадки у женщин возникают чаще, чем у мужчин. Сопряженные с полом факторы могут оказывать стабилизирующее влияние на мембрану нейронов и глии. При этом имеют значения гормональные нарушения, а именно – относительное преобладание эстрогенов над прогестероном, что приводит к повышению судорожной готовности мозга. Чаще эпилептические припадки при АФС возникают после 20 – 30 лет, в связи с чем их относят к эпилепсии позднего возраста. Проявление судорожного синдрома может быть разнообразным, они могут быть генерализованными, тонико–клоническими и комплексными парциальными припадками, причем, как со вторичной генерализацией, так и без нее. У некоторых больных различные виды эпилептических припадков могут сочетаться. Частота развития эпилептических припадков может варьировать от единичных генерализованных, возникающих 1–2 раза в год, до ежедневных комплексных парциальных эпилептических припадков [1, 2, 6, 9].

Клиническому выявлению связи эпилептических припадков с антителами к КЛ помогают другие неврологические и системные проявления АФС. Как правило, к моменту развития первого эпилептического припадка такие клинические проявления АФС, как цереброваскулярные нарушения, ИБС, тромбозы периферических вен, тромбоцитопении и осложненный акушерский анамнез, имеются у 80% больных. Для верификации взаимосвязи эпилептических припадков с выработкой антител к ФЛ необходимо обнаружить эти антитела [1, 2, 3, 5, 7, 9].

Стоит подробнее рассмотреть катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС, синдром Ашерсона). КАФС впервые ввел в клиническую практику Рональд Ашерсон в 1992 году. КАФС является наиболее тяжелой формой АФС. С данным синдромом может столкнуться врач любой специальности, поэтому необходимо в кратчайшие сроки провести необходимую диагностику заболевания и назначить своевременную и адекватную патогенетическую и интенсивную терапию. Только сочетание этих двух факторов может спасти жизнь пациенту [1, 4, 5, 6, 8, 10].

КАФС проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) на фоне высокого титра антител к ФЛ. КАФС является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии, хотя развивается менее чем у 1%. Летальность при КАФС достигает 50%. Несмотря на то, что изучению КАФС в последние годы уделяется пристальное внимание, часто он не диагностируется и, следовательно, не применяются рекомендуемые методы терапии. КАФС в 2 раза чаще развивается у женщин, хотя клиническое течение и исходы заболевания хуже у мужчин. Средний возраст заболевших составляет 37 лет (от 7 до 76 лет). В 45% случаев КАФС является первым проявлением АФС [1, 3, 4, 8].

В 40% случаев провоцирующим фактором выступает инфекционный процесс. Также провоцирующими факторами могут быть: хирургические вмешательства (например, гистерэктомия, кесарево сечение, холецистэктомия), в том числе даже небольшие (экстракция зуба, РХПГ, кюретаж матки, биопсия), отмена антикоагулянтов, использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральных контрацептивов), онкологические заболевания. КАФС развивается за короткий промежуток времени, как правило, в течение 1-ой недели и характеризуется развитием множественных тромбозов различных органов.

В противоположность некатастрофическому АФС наблюдается множественная окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя могут вовлекаться и более крупные сосуды). Для КАФС наиболее характерны почечные, легочные, церебральные и гастроинтестинальные тромбозы. Часто встречаются атипичные для АФС тромбозы: надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной и предстательной желез, тромбозы могут лежать в основе развития бескаменного холецистита, язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У небольшого числа пациентов с КАФС развиваются тромбозы крупных сосудов (вен нижних конечностей, тромбозы коронарных и церебральных артерий). Несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию для КАФС характерно развитие рецидивов тромбозов. В результате тромботической микроангиопатии развивается СПОН. Клинически это может проявляться нарушениями ЦНС, включая угнетение сознания, дезориентацию, параличи, развитием надпочечниковой недостаточности (у 13%), дыхательной недостаточности, развитием инфарктов миокарда (у 25%) и ЖКТ. В 25% случаев характерным симптомом, является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Обнаружение антител к ФЛ в бронхоальвеолярной жидкости подтверждает его аутоиммунную природу. У 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. В 60% случаев выявляются симптомы поражения головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, кома), однако микротромбозы сосудов головного мозга могут развиваться и гораздо чаще, чем это диагностируется, и могут быть причиной развития энцефалопатии при КАФС. Более чем у половины пациентов с КАФС наблюдается поражение сердца. В большинстве случаев оно проявляется развитием аортальной и митральной недостаточности, которые могли сформироваться ранее на фоне СКВ или АФС [1, 3, 4, 5, 7, 10].

При подозрении на КАФС незамедлительно нужно начинать проведение агрессивной терапии. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров АФС или обнаружение волчаночного антикоагулянта (ВА) требует времени, что часто невозможно, а порой на фоне прогрессирующих тромбозов или вследствие длительной иммуносупрессивной терапии результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными. Таким образом, установление диагноза КАФС в соответствии с имеющимися на сегодня международными критериями в клинике часто является очень сложной задачей [4].

Полученные результаты и их обсуждение. Лечение катастрофического АФС проводят комплексно: используют антикоагулянты в сочетании с высокими дозами кортикостероидов, вводимых внутривенно. Применяют плазмаферез, внутривенно вводимый иммуноглобулин. Исходы лечения зависят от тяжести коагуляционных нарушений.

Клинический пример: Больная М., 58 лет, поступила в неврологическое отделение БУЗ ВО г. Воронежа «ВГКБСМП №1» с жалобами на нарушение речи, асимметрию лица, интенсивную головную боль.

Анамнез заболевания: Со слов мужа, заболела 20.09.11, когда после лечения в стоматологической клинике, где больной под местной анестезией было удалено 2 зуба на нижней челюсти слева, появилось ощущения онемения в половине лица слева. В течение последующих дней отмечает повышение АД до 200/100 мм.рт.ст.. На фоне самостоятельного приема гипотензивных препаратов в течение 3-х дней состояние не улучшалось. Затем состояние пациентки стало прогрессивно ухудшаться: перестала есть, левый глаз не открывался, из-за интенсивной головной боли больная кричала, перестала вставать с постели. Родственники вызвали участкового терапевта. Диагноз, поставленный терапевтом, родственники затрудняются назвать. Было назначено лечение: НПВС, мильгамма. Лечение на протяжении 7 дней должного эффекта не принесло, состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться. Постепенно стала нарушаться речь, нарушаться глотание, появились боли в левой половине лица. Состояние резко ухудшилось 30.09.11, когда на фоне подъема АД до 200/100 (адаптирована к 130/80мм.рт.ст.) появилась интенсивная головная боль, двигательное беспокойство, левый глаз увеличился в объеме, появилась гиперемия оболочек глазного яблока. Родственники вызвали бригаду скорой медицинской помощи, больная госпитализирована в неврологическое отделение БУЗ ВО г. Воронежа «ВГКБСМП №1».

Анамнез жизни: страдает гипертонической болезнью, максимальные цифры АД 200/100 мм.рт.ст., адаптирована к 140/80 мм.рт.ст., принимала нерегулярно эналаприл в дозе 5-10 мг. (в зависимости от цифр АД), сахарный диабет тип 2 (соблюдала диету), МКБ, хронический пиелонефрит. Экстирпация матки.

Неврологический статус при поступлении. Уровень бодрствования: оглушение. Быстро истощается: периоды двигательного возбуждения сменяются глубоким сном. Речь нечеткая. Экзофтальм, офтальмоплегия слева. Левое глазное яблоко пальпаторно напряженное, гиперемировано. Фотореакция слева не вызывается. Справа зрачок обычной формы, фотореакция живая. На молоточке взгляд фиксирует плохо. Периферический парез левого лицевого нерва. Глоточные рефлексы D>S, слева угнетены. Поперхивается жидкостью. Язык ближе к средней линии, сухой. Явных парезов нет, но в левых конечностях мышечный тонус повышен по пирамидному типу. Глубокие рефлексы S>D. Гемигипестезия слева. Патологические стопные знаки не вызываются. Убедительных менингеальных знаков нет.

С учетом данных анамнеза, клиники, неврологического статуса больной выставлен диагноз: Антифосфолипидный синдром? Тромбоз кавернозного синуса.

Больной назначено лечение: антикоагулянты, сосудистая терапия, глюкокортикостероиды. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной стало

ухудшаться, стала нарастать неврологическая симптоматика: уровень бодрствования – сопор- кома I. Речевой продукции нет. На болевые раздражители реагирует слабо. Сходящееся косоглазие OD. Учитывая нарастание симптоматики и ухудшения состояние больной, для дальнейшего лечения больная была переведена в отделение реанимации. В дальнейшем происходит нарастание неврологической симптоматики: появляется правосторонняя гемиплегия, симптом Бабинского (+) справа, появляются менингеальные знаки: РМЗ – 4-6 см., симптом Бехтерева, Мондонези слева слабо(+). Появляется ливедо на верхних и нижних конечностях, на животе. Были проведены обследования: ОАК: гемоглобин – 92г/л; эритроциты – $3,1 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты – $11,80 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – 26; тромбоциты – $240 \cdot 10^9$ /л. Повышены показатели мочевины – 13,8 ммоль/л (норма 2,5 – 8,3 ммоль/л), креатинина – 0,2. средние молекулы – 0,307ед. (0,230-0,280 ед.) АЧТВ – 31 сек.; фибриноген – 5,9 г/л; тромбиновое время – 17 сек.; ПТИ – 95.

Несмотря на проводимую терапию состояние больной ухудшалось 05.10.11 в 13:50 была зарегистрирована биологическая смерть больной.

При проведении патологоанатомического исследования было выявлено: тромбоз левой средней мозговой артерии, инфаркт левой височной доли. Тромбоз поперечного и кавернозного синуса слева. Отек и дислокация головного мозга. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии, отек легких. Тромбоз ветвей печеночной артерии, множественные инфаркты печени. Тромбоз артериальных и венозных ветвей печени, множественные инфаркты печени. Были обнаружены множественные обширные инфаркты почек.

Гистологическое исследование: головной мозг – мелкие лакунарные инфаркты с тромбозом ветвей капиллярной сети. Вдоль кровеносных сосудов скопления лимфоцитов. Участок инфаркта мозга, часть прилежащих артериальных и венозных веточек тромбированы.

На основании анамнеза, клинических данных, мы видим, что у больной развился КАФС, для которого характерно быстрое нарастание симптомов заболевания и неврологической симптоматики, молниеносное течение заболевания. У больной не было ответа на проводимую терапию и, к сожалению, спасти ее не удалось. Патологоанатомическое исследование подтвердил клинический диагноз: у больной были обнаружены множественные тромбы в сосудах головного мозга, легких, почках, печени, что привело к полиорганной недостаточности, несовместимой с жизнью.

Окончательный диагноз: Антифосфолипидный синдром. Тромбоз поперечного и кавернозного синуса слева. Тромбоз средней мозговой артерии слева, инфаркт левой височной доли. Отек и дислокация головного мозга. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии, отек легких. Тромбоз ветвей печеночной артерии, множественные инфаркты печени. Тромбоз артериальных и венозных ветвей печени, множественные инфаркты печени.

По данным литературы АФС может дебютировать с тромбоза кавернозного синуса. Поэтому больного, которому мы ставим диагноз «тромбоз кавернозного синуса», необходимо обследовать на АФС. И как можно быстрее назначать соответствующую патогенетическую терапию..

Выводы. При клинических проявлениях у пациентов антифосфолипидного синдрома или катастрофического антифосфолипидного синдрома на любом уровне оказания медицинской помощи: амбулаторно–поликлиническом или стационарно обязательно установить истинную причину возникновения эпилептических припадков. Врачу следует тщательно выяснять анамнез жизни, заболевания родственников первой линии, особенная настороженность – при наличии аутоиммунных заболеваний. При этом важно адекватно оценить клиническую картину заболевания, своевременно выявлять и лечить сопутствующую патологию. Мы рекомендуем проводить исследование на АФС не только у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, но и у пациентов моложе 40 лет, с признаками ишемии головного мозга, у пациентов с атипичными судорожными приступами, с клиническими признаками неклассического течения РС.

Низкий процент выявляемости АФС обусловлен низким уровнем осведомленности и настороженности врачей по отношению к данному синдрому. Это может быть обусловлено особенностями течения заболевания у неврологических больных. Ситуация усугубляется еще и тем, что при наличии АФС необходимо проведение достаточно дорогих серологических анализов.

Знакомство врачей – неврологов с уже известными неврологическими проявлениями АФС позволит во многих случаях избежать диагностических ошибок, назначить своевременное лечение, предупредив тяжелую инвалидизацию или даже смерть. При этом все пациенты с АФС должны находиться под диспансерным наблюдением.

Литература.

1. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. / Л.А. Калашникова — М.: Медицина, 2003. – 256 с.
2. Калашникова Л.А. Эпилептические припадки при антифосфолипидном синдроме / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, В.В. Гнездицкий // Неврологический журнал. – 1999. – №5. – С. 12 – 17.
3. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (опыт собственных 16–летних исследований). / Л.А. Калашникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – №105(2). – С. – 18 – 23.
4. Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический «шторм» / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина // Сибирский медицинский журнал.-2010.-Том 25. – №4- С. 118– 123
5. Макацария А.Д. Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина// Гинекология, Т. 08, N 3, 2006
6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. / Е.Л. Насонов – М., 2004. – 440 с.
7. Неврологические проявления у больных с антифосфолипидным синдромом: учебно–методические рекомендации / В.А. Куташов, А.В. Чернов, О.В. Ульянова, Л.А. Куташова. – Воронеж: ВГМУ, 2016. – 92 с.
8. Ревматические заболевания: Заболевания мягких тканей. Т.3: [руководство] / Джон Х. Клиппел, Джон Х. Стоун, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт (пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина). – М, 2011. – 336 с.
9. Ульянова О.В. Симптоматическая эпилепсия, как одно из проявлений антифосфолипидного синдрома / О.В. Ульянова., А.П. Скороходов, В.В. Белинская // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2015. – № 59. – С. 134–138.
10. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on / G.R.V.Hughes // Lancet – 1993 – Vol. 324. – P. 341 – 344.

Abstract.

V.A. Kutashov¹, O.V. Ulyanova¹, T.Yu. Habarova¹, A.P. Skorokhodov¹, V.V. Belinskaya²,
T.I. Dutova^{1,2}, A.A. Dudina¹, Titarenko A.A.²

**FEATURES OF DIAGNOSTICS AND NEUROLOGIC MANIFESTATIONS
OF THE CATASTROPHIC ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME**

Voronezh State Medical University, BUZ in Voronezh "VGKBSMP №1»

The anti-phospholipid syndrome falls into with one of the actual low-studied nosological problems in a neurology today. Most often fibriniferments are localized in brain vessels, leading to sharp violations of brain blood circulation. Epileptic seizures, a dementia, headaches, a chorea, peripheral neuropathy, miyelo-and the encephalopathies which are phenomenologically reminding the multiple sclerosis (MS) can be other neurologic manifestations of AFS. One of heavy displays of this pathology is the catastrophic anti-phospholipid syndrome (KAFS).

Keywords: anti-phospholipid syndrome, arterial and venous fibriniferments of various localization, epileptic seizures, catastrophic anti-phospholipid syndrome.

References.

1. L.A. Kalashnikov. Neurology of an anti-phospholipid syndrome. / L.A. Kalashnikova — M.: Medicine, 2003. – 256 pages.
2. L.A. Kalashnikov. Epileptic seizures at an anti-phospholipid syndrome / L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina, V. V. Gnezditsky//Neurologic magazine. – 1999. – No. 5. – Page 12 – 17.
3. L.A. Kalashnikov. Not ischemic neurologic manifestations at patients with primary antifosfolpidny syndrome (experience of characteristic 16 years' researches). / L.A. Kalashnikova//Magazine of a neurology and psychiatry of S. S. Korsakov. – 2005. – No. 105(2). – Page – 18 – 23.
4. Makatsariya A.D. Catastrophic anti-phospholipid syndrome and trombotichesky "storm" / A.D. Makatsariya, V. O. Bitsadze, S. V. Akinshin//Siberian medical magazine. - 2010. - Thom 25. – No. 4 of Page 118 – 123
5. Makatsariya A.D. Questions of a pathogenesis and prophylaxis of a catastrophic anti-phospholipid syndrome in obstetric practice / A.D. Makatsariya, V. O. Bitsadze, S. V. Akinshin//Gynecology, T. 08, N 3, 2006
6. Nasonov E.L. Anti-phospholipid syndrome. / E.L. Nasonov – M., 2004. – 440 pages.
7. Neurologic manifestations at patients with an anti-phospholipid syndrome: educational and methodical recommendations/VA. Kutashov, A.V. Chernov, O. V. Ulyanova, L.A. Kutashova. – Voronezh: VGMU, 2016. – 92 pages.
8. Rheumatic diseases: Diseases of the weak fabrics. T.3: [Management] / John H. Klippel, John H. Stone, Lesley Dzh. Krofford, Patience X. Whyte (the lane with English under the editorship of E.L. Nasonov, V.A. Nasonova, Yu.A. Olyunin). – M, 2011. – 336 pages.
9. Ulyanova O. V. Symptomatic epilepsy as one of manifestations of an anti-phospholipid syndrome / O. V. Ulyanova., A.P. Skorokhodov, V. V. Belinskaya//Scientific and medical bulletin of the Central Chernozem region. – 2015. – No. 59. – Page 134–138.
10. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on/G.R.V.Hughes//Lancet – 1993 – Vol. 324. – P. 341 – 344.

Сведения об авторах: Куташов Вячеслав Анатольевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: kutash@mail.ru; Ульянова Ольга Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко alatau08@mail.ru; Белинская Вера Викторовна к.м.н, зав. отделения НСО БУЗ ВО «ВГКБСМП№1»; Хабарова Татьяна Юрьевна к.псих. н., доцент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: t.xabarova@mail.ru; Скороходов Александр Павлович – д.м.н., профессор, кафедры психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Дутова Татьяна Ивановна – к.м.н., врач невролог НСО БУЗ ВО «ВГКБСМП№1», ст.н.с. ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, dutova80@mail.ru; Дудина Анна Анатольевна к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail anna.dudina.77@mail.ru; Титаренко Анатолий Андреевич – врач патологоанатом НСО БУЗ ВО «ВГКБСМП№1».