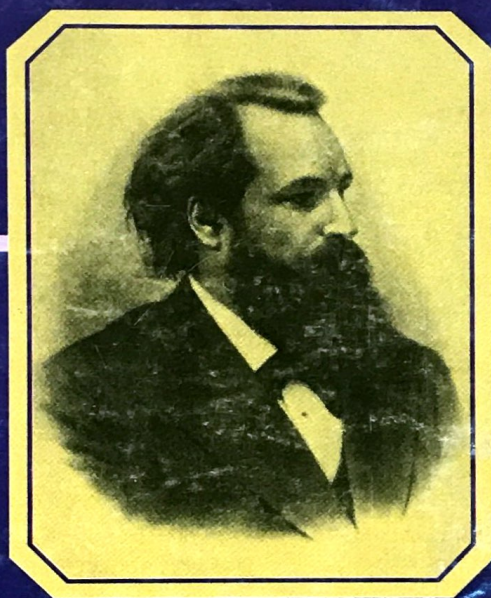


ISSN 0044-4588

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

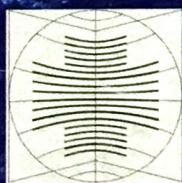
ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 97



6'1997

Научно-практический журнал



МедиаСфера

АНТИТЕЛА К ФОСФОЛИПИДАМ И ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Л.А. КАЛАШНИКОВА, Е.Л. НАСОНОВ,
Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА, Н.М. КОШЕЛЕВА,
Т.М. РЕШЕТНЯК, К.В. САЛОЖИН

НИИ неврологии РАМН, НИИ ревматологии и Научный кардиологический центр РАМН, Москва

ANTIBODIES TO PHOSPHOLIPIDS AND ISCHEMIC DISORDERS OF CEREBRAL CIRCULATION IN YOUNG AGE

L.A. KALASHNIKOVA, E.L. NASONOV,
E.N. ALEKSANDROVA, N.M. KOSHELEVA,
T.M. RESHETNYAK, K.V. SALOZHIN

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) исследованы у 97 больных, перенесших ишемический инсульт в молодом возрасте (до 45 лет). Эти антитела были обнаружены у 25 (26%) больных: к кардиолипину — у 15 (60%), волчаночный антикоагулянт — у 18 из 24 (75%), антитела к фосфатидилэтаноламину — у 4 из 13 (31%) больных. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) начинались в возрасте 14–45 лет и характеризовались ишемическими инсультами и переходящими НМК. Связи НМК с окклюзией или гемодинамически значимым стенозом экстракраниальных артерий не было. При ангиографии обнаружена окклюзия интракраниальных артерий у 7 из 12 (58%) больных. Наряду с аФЛ у 19 (76%) больных имелись другие факторы риска развития инсульта. Прочие проявления антифосфолипидного синдрома (АФС) были отмечены у 68% больных: невынашивание беременности (63%), тромбозы периферических вен (16%), тромбоцитопения (32%), ишемическая болезнь сердца (28%). Сравнение аФЛ+ и аФЛ– больных показало, что у первых статистически значимо чаще встречались переходящие НМК, окклюзия интракраниальных артерий, интактные экстракраниальные артерии, утолщение или уплотнение клапанов сердца на эхокардиограмме, невынашивание беременности, увеличение СОЭ. Для подтверждения диагноза АФС необходимо одновременное исследование антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. Профилактика повторных НМК при АФС включает назначение аспирина и антикоагулянтов прямого действия.

Antibodies to phospholipids (APL) were studied in 97 patients which had ischemic stroke in young age (up to 46 years). These antibodies (Abs) were found in 25 patients (26%): Abs to cardiolipin — in 15 patients (60%), Abs to lupoid anticoagulant in 18 from 24 patients (75%), Abs to phosphatidylethanolamine — in 4 from 13 patients (31%). Disorders of cerebral circulation (DCC) usually began at the age of 14–45 years and were characterized by ischemic strokes and by transitory DCC. There was no correlation between the occlusion of extracranial arteries and their hemodynamic significant stenosis. There was occlusion of intracranial arteries in 7 from 12 patients (58%). Other risk factors of the stroke development were also found in 19 patients (76%) together with Abs to phospholipids. Other manifestations of antiphospholipid syndrome (APLS) were

observed in 68% of the patients : miscarriage of pregnancy (63%), thrombosis of peripheric veins (16%), thrombocytopenia (32%), ischemic heart disease (28%). Comparison of APL+ and APL- patients revealed that transitory DCC, occlusion of intracranial arteries, intact extracranial arteries, widening or condensation of the cardial valves on echo-ECG, abortions, increase of ESR were significantly more frequently observed in the former group. For confirmation of APLS diagnosis it was necessary to study simultaneously Abs to cardiolipin and lupoid anticoagulant. Prophylaxis of repeated DCC in APLS included administration of both aspirin and anticoagulants of indirect action.

Причины ишемических инсультов у молодых пациентов (до 45 лет) существенно отличаются от ишемических инсультов в пожилом и старческом возрасте и в 1/3 случаев остаются невыясненными даже после детального клинического обследования [12, 26, 28].

Одной из недавно установленных и потому малоизвестных причин ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте является ангиокоагулопатия, обусловленная выработкой антител к фосфолипидам (аФЛ) [14, 27, 31, 37]. Такие антитела представляют собой гетерогенную группу антител, реагирующих с фосфолипидными компонентами коагуляционного каскада, мембран эндотелия и тромбоцитов [15]. Наиболее часто в клинической практике исследуются два вида аФЛ: антитела к кардиолипину (аКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [21, 43].

Выработка аФЛ ассоциируется с рядом клинических проявлений, объединенных названием «антифосфолипидный синдром». К основным из них относятся венозные и артериальные тромбозы, спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода, тромбоцитопения. Выделяют два варианта антифосфолипидного синдрома: вторичный, развивающийся у больных с системной красной волчанкой, а также другими ревматологическими и аутоиммунными заболеваниями, и первичный, возникающий в отсутствие этих заболеваний [3, 8, 25]. Данные о частоте и клинических особенностях нарушений мозгового кровообращения, ассоциирующихся с аФЛ, немногочисленны и противоречивы [14, 26, 37]. Ранее мы показали, что аФЛ вырабатываются у части больных с синдромом Снеддона, который характеризуется сочетанием цереброваскулярных нарушений с распространенным ливедо и рядом других клинических проявлений [1].

В настоящей работе проанализированы особенности нарушений мозгового кровообращения при первичном антифосфолипидном синдроме.

Обследовали 97 больных — 48 женского и 49 мужского пола — 15–48 лет (средний возраст 39 лет), у которых первый ишемический инсульт или переходящее нарушение мозгового кровообращения развились до 45 лет. Обследование больных проводилось вне острого периода инсульта. Изучали аКЛ изотипов G и M.

Исследование проводили с помощью иммуноферментного метода [2]. Результаты выражали в международных единицах GPL и MPL для IgG аКЛ и IgM аКЛ соответственно. Повышенным считали уровень IgG аКЛ более 20 GPL и уровень IgM более 26 MPL.

У 96 больных определяли ВА. О наличии его судили по увеличению времени свертывания крови в фосфолипидзависимых тестах, которое не корригировалось при смешивании с равным количеством плазмы донора. Антитела к нейтральному фосфолипиду — фосфатидилэтаноламину (аФЭ) исследовали у 13 больных с помощью иммуноферментного метода.

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало также неврологический осмотр, компьютерную томографию головы, ультразвуковое доплерографическое исследование магистральных артерий головы, электрокардиографию, клиническое и биохимическое исследование крови, анализ мочи. Части больных проводили трансторакальную эхокардиографию, церебральную ангиографию. Специально анализировали клинические проявления антифосфолипидного синдрома и факторы риска развития инсульта.

АФЛ были обнаружены у 25 из 97 больных, т. е. в 26% случаев (аФЛ+ больные); аФЛ-отрицательными (аФЛ-) оказались 72 (74%) больных. Характеристика обнаруженных аФЛ дана в табл. 1. Повторное исследование аКЛ и ВА спустя 1 мес — 7 лет (в среднем через 2,5 года) проводилось 12 и 11 больным соответственно. Колебание уровней аКЛ от положительных до отрицательных значений отмечалось у 2 из 12 больных (17%), ВА — у 6 из 11 (55%).

Среди аФЛ+ больных было 16 (64%) лиц женского и 9 (36%) — мужского пола в возрасте от 15 до 48 лет (средний возраст 39 лет). Цереброваскулярные нарушения начинались в возрасте 14—45 лет (средний возраст 33 года). Во всех наблюдениях (100%) они были представлены ишемическими инсультами, которые у 8 (32%) больных рецидивировали, и переходящими нарушениями мозгового кровообращения у 64% больных. У 2 больных нарушения мозгового кровообращения развились почти сразу после медицинского аборта, у 1 пациентки — на 8-м месяце беременности. Еще 2 женщины перенесли переходящие нарушения мозгового кровообращения во время беременности. У 2 (8%) пациенток нарушения мозгового кровообращения возникли на фоне затянувшегося приступа мигрени и могли расцениваться как мигренозный инфаркт. Инсульты сопровождалась разнообразными неврологическими симптомами, из которых чаще всего наблюдались двигательные нарушения (22 больных). Характерным было их полное (27%) или почти полное (41%) исчезновение с течением времени. Преходящие нарушения мозгового кровообращения у аФЛ+ больных чаще всего были кратковременными (несколько

минут) и возникали с разной частотой. У 19 (76%) больных, помимо аФЛ, имелись другие факторы риска развития инсульта (табл. 2). Другими неврологическими проявлениями у аФЛ+ больных были: головные боли (мигреноподобные, по типу мигрени без или с аурой), которыми больные, как правило, страдали в течение 1—20 лет (в среднем 9 лет) до первого инсульта (13 больных — 52%); снижение памяти (8 больных — 32%); деменция различной тяжести (5 больных — 20%), которая в 2 случаях сочеталась с подкорковым, псевдобульбарным, мозжечковым синдромами, двусторонней пирамидной симптоматикой, тазовыми нарушениями; эпилептические приступы (7 больных — 28%).

У 17 (68%) больных имелись и другие клинические проявления антифосфолипидного синдрома (табл. 3). Наиболее часто (у 10 из 16 женщин — 63%) встречались спонтанные аборты и внутриутробная гибель плода, которые за несколько месяцев — 12 лет предшествовали нарушениям мозгового кровообращения. Помимо осложненного акушерского анамнеза, у 6 (38%) женщин имелись гинекологические заболевания: мастопатия, миома матки, эндометриоз, киста или дисфункция яичников.

При клинико-лабораторном обследовании больных были выявлены следующие изменения. Тромбоцитопения (менее 150 тыс. клеток) установлена у 7 из 22 больных (32%); анемия (113—90 г/л) — у 5 (20%), повышение СОЭ — у 8 (32%), повышение уровня креатинина (1,33—2,4 мг/л) — у 4 (16%), небольшое и обычно непостоянное повышение уровня антител к ДНК — у 7 из 13 (54%), положительный антинуклеарный фактор в низких титрах — у 7 из 13 (54%), протеинурия (0,033—0,66%) — у 4 (16%). Ни у одного из па-

Таблица 1. Характеристика аФЛ у аФЛ+ больных

Виды антител	Число обследованных	Количество аФЛ+ больных	
		абс.	%
аКЛ	25	15	60
<i>IgG</i> аКЛ	25	8	32
<i>IgM</i> аКЛ	25	2	8
<i>IgG</i> + <i>IgM</i> аКЛ	25	5	20
ВА	24	18	75
аФЭ	13	4	31
<i>IgG</i> аФЭ	13	1	8
<i>IgM</i> аФЭ	13	3	23
аКЛ+, ВА+	24	8	33
аКЛ+, ВА+, аФЭ+	13	2	15

циентов не было ложноположительной реакции Вассермана.

Компьютерная томография головы позволила обнаружить очаговые изменения мозга у 22 из 25 пациентов (88%), при этом в 36% случаев имелось 2 очага и более. Чаще всего (76%) они располагались в полушариях мозга, имея поверхностную (40%), субкортикальную (24%) или смешанную (12%) локализацию. Реже очаги выявлялись в стволе (4%) или одновременно в стволе, мозжечке и полушариях мозга (8%). Размеры очагов были небольшими (28%), средними (36%), большими (12%) или смешанными (12%). Инфаркты мозга иногда сочетались с расширением, обычно умеренным, борозд конвекситальной поверхности мозга (32%) или боковых желудочков (28%). Диффузное перивентрикулярное снижение плотности (лейкоараоз) имелось у 1 (4%) больной.

Церебральная ангиография проводилась 12 больным, из которых у 5 (42%) патологических изменений не было найдено. В остальных 7 случаях была обнаружена закупорка интракраниальных артерий на разном уровне. Атеросклеротические бляшки отсутствовали. При ультразвуковом доплерографическом исследовании магистральных артерий головы у 24 пациентов ни в одном из наблюдений не выявлялась закупорка экстракраниальных артерий. При дуплексном сканировании этих сосудов у 6 из 11 больных (55%) были обнаружены гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки в устье верхней сонной или позвоночной артерии. Трансторакальная эхокардиография выявила утолщение либо уплотнение створок клапанов сердца, обычно митрального или эндокарда полости желудочков (6 из 22 больных — 27%); пролапс митрального клапана выявлен у 2 (8%) больных.

Таблица 2. Частота (в %) наличия различных факторов риска развития ишемического инсульта у аФЛ+ больных (собственные и литературные данные)

Фактор риска	аФЛ+ больные		аФЛ- больные
	собственные данные (n=25)	данные литературы	собственные данные (n=72)
Артериальная гипертония	44	23—26 [4, 31]	33
в том числе:			
транзиторная	16	— —	7
стабильная	28	— —	26
Гиперхолестеринемия	52	19—74 [4, 31, 34]	34
Курение	24	30—50 [31, 37]	35
Злоупотребление алкоголем	12	0 [37]	18
Прием контрацептивов	4	8 [31]	6

Таблица 3. Частота (в %) не неврологической патологии при антифосфолипидном синдроме у аФЛ+ больных с нарушениями мозгового кровообращения и аФЛ- больных (собственные и литературные данные)

Клиническая патология	аФЛ+ больные		аФЛ- больные
	собственные данные (n=25)	данные литературы	собственные данные (n=72)
Спонтанные аборт или внутриутробная гибель плода	63*	11—19 [4, 7, 31]	17
Тромбоз периферических вен	16	8—37 [4, 7]	7
Тромбоцитопения	32**	19—26 [7, 39]	7
Ишемическая болезнь сердца	28	— —	17
Инфаркт миокарда	16	4—5 [14, 33]	11
Тромбоэмболия легочной артерии	12	— —	0
Нарушение кровообращения в артериях глаза	12	5 [14]	0

Примечание. Достоверные различия с аФЛ- больными на уровне $p < 0,01$ обозначены одной звездочкой, на уровне $p < 0,05$ — двумя.

Сравнение приведенных данных у аФЛ+ и аФЛ- больных показало, что у первых статистически значимо чаще встречались преходящие нарушения мозгового кровообращения, окклюзии интрацеребральных артерий, интактные магистральные артерии головы, головные боли, эпилептические приступы, изменения, выявляемые при эхокардиографии, спонтанные аборт или внутриутробная гибель плода у женщин, тромбоцитопения, повышение СОЭ. Эти данные частично были приведены в табл. 3 и обобщены в табл. 4.

Антифосфолипидный синдром, как уже говорилось выше, является одной из причин ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте. Механизмы действия аФЛ, приводящие к гиперкоагуляционному состоянию, до конца не изучены. Они разнообразны, очевидно, в связи с гетерогенностью аФЛ и включают снижение продукции простаглицлина эндотелием сосудистой стенки, снижение активности естественных антикоагулянтов (белка С, β_2 -гликопротеина I, гликозаминогликанов), повышение функциональной активности тромбоцитов, ингибирование деградации V и VIII факторов свертывания крови и некоторые другие механизмы [15, 18, 19, 22]. Среди наших невыборочных больных, перенесших ишемические инсульты в молодом возрасте (до 45 лет), аФЛ были обнаружены у 25 (26%) пациентов. По данным литературы, они выявляются у 2,4—46% больных молодого возраста с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения [11, 14, 26, 37]. Такая вариабельность данных разных авторов, по-видимому, связана с особенностями методов определения аФЛ и подбором больных. У 60% обследованных нами аФЛ+ больных выявлялись аКЛ, у 75% — ВА, у 31% — аФЭ (см. табл. 1). Совпадение положительных резуль-

татов аКЛ и ВА отмечалось у 33% наших больных и в 50—75% случаев по данным литературы [24, 30, 35]. Это свидетельствует о необходимости одновременного определения аКЛ и ВА для диагностики антифосфолипидного синдрома. Исследование аФЭ не повышало частоту выявления аФЛ: у всех 4 больных с аФЭ имелись аКЛ или ВА. Колебание результатов динамического определения аКЛ и ВА, наблюдавшееся у части наших и представленных в литературе больных [6, 14, 38], указывает на целесообразность их повторного определения, особенно при наличии у больных наряду с нарушениями мозгового кровообращения других клинических проявлений антифосфолипидного синдрома.

Нарушения мозгового кровообращения, ассоциирующиеся с выработкой аФЛ, имеют ряд клинических особенностей. Как правило, они начинаются в молодом возрасте. Средний возраст начала цереброваскулярных нарушений в наших наблюдениях (33 года) соответствует данным других авторов (35—43 лет) [7, 30—32]. Чаще заболевают женщины. Их доля среди наших больных составила 64%, в наблюдениях других авторов — 57—80% [7, 30—32]. Преобладание женщин может быть обусловлено тем, что их гормональный фон благоприятствует развитию иммунных нарушений. У многих женщин с аутоиммунными заболеваниями имеется гиперэстрогемия [23]. Частое обнаружение заболеваний яичников, матки, молочных желез (38%), установленное в нашем исследовании, может косвенно предполагать наличие гормональных нарушений. Нарушения мозгового кровообращения при антифосфолипидном синдроме имеют тенденцию к рецидивированию. У наших аФЛ+ больных повторные инсульты отмечались в 32% случаев, т. е. чаще, чем у аФЛ- пациентов (19%) (см. табл. 4). По литературным данным, они повторяются у 35—70% аФЛ+ больных [14, 20, 37].

Таблица 4. Сравнительная характеристика и частота некоторых клиничко-лабораторных данных у аФЛ+ и аФЛ- больных

Клиничко-лабораторные данные	аФЛ+ больные (n=25)		аФЛ- больные (n=72)		p
	абс.	%	абс.	%	
Повторные нарушения мозгового кровообращения	8	32	14	19	Недостаточно
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	16	64	19	26	< 0,01
Окклюзия магистральных артерий головы (по данным доплерографии)	0	0	12	17	< 0,01
Окклюзия интракраниальных артерий (по данным ангиографии)	7 из 12	58	6 из 18	33	< 0,05
Эпилептические приступы в отдаленном периоде нарушений мозгового кровообращения	7	28	6	8	< 0,05
Утолщение или уплотнение клапанов сердца на эхокардиограмме	6 из 22	27	3 из 61	5	< 0,05
Повышение СОЭ	8	32	8	11	< 0,05

В группе аФЛ+ больных достоверно чаще (64%), чем у аФЛ- больных (26%), встречались переходящие нарушения мозгового кровообращения ($p < 0,01$). Сходные данные (66 и 22% соответственно) представлены D. Ferro и соавт. [20]. Другие авторы наблюдали эти нарушения у аФЛ+ больных несколько реже — в 13—52% случаев [7, 29, 32]. Наклонность к повторным нарушениям мозгового кровообращения и частые переходящие расстройства, по-видимому, являются клиническим отражением развивающейся у аФЛ+ больных гиперкоагуляции. Компьютерная томография мозга в 36% случаев выявила более одного очага поражения, что согласуется с клиническими данными о наклонности к повторным нарушениям мозгового кровообращения при антифосфолипидном синдроме. Размеры инфарктов мозга у наших аФЛ+ больных чаще всего (64%) были средними или небольшими, что отмечается и другими авторами [16, 32]. Это является одной из причин хорошего восстановления очаговой неврологической симптоматики: в 68% случаев мы наблюдали полный или почти полный регресс двигательных расстройств. Хорошее восстановление неврологического дефицита отмечается и в литературе [36]. По нашим данным, характерной особенностью нарушений мозгового кровообращения, ассоциирующихся с аФЛ, является отсутствие их связи с патологией экстракраниальных артерий: их закупорки или гемодинамически значимого стеноза не было ни у одного нашего больного, тогда как среди аФЛ-пациентов они отмечались в 17% случаев ($p < 0,01$). Окклюзии интракраниальных артерий различного диаметра при церебральной ангиографии выявлялись чаще у аФЛ+ больных (58%), чем у аФЛ-пациентов (33%) ($p < 0,05$). Интракраниальный уровень поражения артерий у аФЛ+ больных с нарушениями мозгового кровообращения отмечают и P. Nencini и соавт. [37], тогда как R. Vrey и соавт. [14] указывают на более частое вовлечение экстракраниальных артерий. Согласно кооперативному исследованию, проведенному в США [4], поражение интракраниальных артерий наблюдается в 39%, а экстракраниальных — в 22% случаев. Поражение интракраниальных артерий небольшого диаметра, визуализация которых затруднена при ангиографии, может быть одной из причин нормальных ангиографических данных, отмеченных у 42% наших аФЛ+ больных и в 26—54% случаев по данным литературы [4, 14, 30, 31]. Другой возможной причиной может быть лизис тромба, наступивший до проведения ангиографии. Еще одной особенностью нарушений мозгового кровообращения при антифосфолипидном синдроме, по нашим данным, является более частое (28%) по сравнению с аФЛ- больными (11%) развитие эпилептического синдрома в отдаленном периоде

инсульта. Другие авторы наблюдали развитие эпилептического синдрома у 10—29% аФЛ+ больных с нарушениями мозгового кровообращения [17, 31].

При рассмотрении механизмов нарушений мозгового кровообращения у аФЛ+ больных наряду с тромбозом артерий мозга *in situ* необходимо иметь в виду возможность кардиогенной эмболии, источником которой могут быть тромботические наслоения на клапанах сердца, чаще всего митральном. При эхокардиографии утолщение или уплотнение створок клапанов было найдено у 27% наших больных, что совпадает с результатами кооперативного исследования, проведенного в США [4] (22%). Некоторые авторы указывают на более частое поражение клапанов сердца (65%—86%) [7, 10, 39], предполагая при этом, что нарушения мозгового кровообращения обусловлены кардиогенной эмболией. Очевидно, у некоторых больных с аФЛ и поражением клапанов сердца они могут быть связаны кардиогенными эмболиями, однако, учитывая наклонность к системным тромбозам при антифосфолипидном синдроме, эта возможность представляется менее вероятной, чем тромбоз артерий мозга *in situ*.

При рассмотрении патогенеза ишемических инсультов при антифосфолипидном синдроме в литературе обсуждается дополнительное значение таких факторов риска, как артериальная гипертензия, мигрень, гиперхолестеринемия, курение, злоупотребление алкоголем. Эти факторы риска имелись у части наших аФЛ+ больных (см. табл. 2). Патогенетическое значение артериальной гипертензии маловероятно, так как инфаркты мозга, согласно нашим и литературным данным [16, 34], редко соответствуют лакунарным, развитие которых тесно связано с артериальной гипертензией. Несмотря на частые головные боли при антифосфолипидном синдроме, развитие нарушений мозгового кровообращения на фоне тяжелого продолжительного приступа цефалгии, которое позволило бы трактовать его как мигренозный инфаркт, наблюдалось нечасто (в наших случаях 12%). Вероятно, головные боли и нарушения мозгового кровообращения чаще всего являются двумя независимыми проявлениями антифосфолипидного синдрома при отсутствии между ними патогенетической связи. Значение гиперлипидемии как фактора риска развития инсульта обычно связано с развитием церебрального атеросклероза. Однако в наших наблюдениях гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки, которые могли бы быть причиной нарушений мозгового кровообращения, отсутствовали. Наличие у 58% аФЛ+ больных, по данным дуплексного сканирования, гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек позволяет обсуждать механизмы развития у них атеросклероза, принимая во внимание возможность перекре-

стного реагирования аФЛ и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности, которым придается значение в генезе атеросклероза [44]. Такие факторы риска развития инсульта, как курение, злоупотребление алкоголем, прием контрацептивов, реже отмечались в группе аФЛ+, чем среди аФЛ- больных, и, следовательно, не имели существенного значения в генезе нарушений мозгового кровообращения у аФЛ+ больных. Это совпадает с данными Р. Nencini и соавт. [37]. Однако некоторые исследователи придают курению дополнительное значение, отмечая, что повторные нарушения мозгового кровообращения у курящих больных с аФЛ развиваются чаще, чем у некурящих [31].

Большое значение в клиническом распознавании расстройств мозгового кровообращения, ассоциирующихся с выработкой аФЛ, по нашим и литературным данным, имеет наличие у пациентов других проявлений антифосфолипидного синдрома: спонтанных абортос или внутриутробной гибели плода у женщин (63%), периферических венозных тромбозов (16%), ишемической болезни сердца (28%), в том числе инфаркта миокарда (16%), тромбоцитопении (32%) (см. табл. 3). При этом акушерская патология и тромбоцитопения у аФЛ+ больных наблюдались достоверно чаще, чем у аФЛ- пациентов. Обычно эти проявления антифосфолипидного синдрома на несколько месяцев или лет опережают появление цереброваскулярных нарушений, что повышает их значение в распознавании нарушений мозгового кровообращения, сочетающихся с аФЛ.

Дифференциальную диагностику расстройств мозгового кровообращения при первичном антифосфолипидном синдроме следует проводить с таковыми при вторичном синдроме, нередко развивающемся у больных с системной красной волчанкой, для которой необходимо наличие не менее 4 клинико-лабораторных критериев, разработанных Американской ревматологической ассоциацией [41]. Обнаружение антиядерных антител и повышения СОЭ при отсутствии других признаков не может служить основанием для постановки диагноза системной красной волчанки или других диффузных заболеваний соединительной ткани. Среди наших больных антинуклеарный фактор и антитела к ДНК выявлялись у 6 из 13 больных (54%), повышение СОЭ — у 32% больных. Другие исследователи также отмечали повышение титров антинуклеарного фактора (29—80%) и антител к ДНК (16—29%), а также увеличение СОЭ (19—52%) у больных с первичным антифосфолипидным синдромом [4, 7, 14, 27, 30—33].

Для лечения и профилактики повторных цереброваскулярных нарушений наиболее часто используются аспирин и антикоагулянты непрямого действия [9, 13]. Динамическое наблюдение в

течение 4 мес — 7 лет (в среднем 3,2 года) за 15 больными, получавшими 70—100 мг аспирина 1 раз в день (7 больных) или — при наличии частых преходящих нарушений мозгового кровообращения — аспирин в сочетании с фенилином по 0,015—0,03 г 2—3 раза в день (8 больных), показало эффективность такого лечения. Ни у одного больного за время лечения, по данным клинического обследования и компьютерной томографии, не было повторных инсультов. Нечастые преходящие нарушения мозгового кровообращения, отмечавшиеся до начала приема аспирина у 4 больных, повторно не возникали, частые же — у 1 больной — удалось уменьшить. На фоне комбинированного лечения аспирином с фенилином у 4 больных стали более редкими ранее частые предшествующие преходящие нарушения мозгового кровообращения, у 1 пациентки они исчезли (при приеме только аспирина они сохранялись). Согласно литературным данным, аспирин эффективен у 48—69% больных [5, 31], антикоагулянты — у 67% [13]. При этом S. Braune и соавт. [13] отмечают преимущество антикоагулянтов непрямого действия перед антиагрегантами. Неодинаковая эффективность антикоагулянтов и антиагрегантов у разных больных, по-видимому, связана с гетерогенностью аФЛ и механизмов их действия. Данные о лечении иммунодепрессивными препаратами немногочисленны и сложны для анализа, так как обычно эти препараты назначаются совместно с антиагрегантами и антикоагулянтами. Однако отмечается, что более эффективно воздействие на коагуляционную, а не на иммунную систему [13]. Лечение циклофосфаном, проводившееся у одного нашего больного, не привело к снижению уровня аКЛ и изменению состояния. Стероидные гормоны у наших больных не использовались, поскольку, с одной стороны, их прием сочетается со склонностью к гиперкоагуляции, с другой — нет четких данных о предотвращении ими повторных цереброваскулярных эпизодов [9].

Таким образом, аФЛ являются одной из причин ишемических инсультов в молодом возрасте. Такие инсульты имеют ряд особенностей: склонность к повторному развитию, частое сочетание с повторными нарушениями мозгового кровообращения, отсутствие гемодинамически значимых изменений магистральных артерий головы, часто хорошее восстановление очаговой неврологической симптоматики, сочетание с другими неврологическими или системными проявлениями антифосфолипидного синдрома. Для выявления аФЛ целесообразно одновременное исследование аКЛ и ВА, а также повторные исследования аФЛ. Для предотвращения повторных нарушений мозгового кровообращения используются антиагреганты и антикоагулянты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. Тер арх 1993; 65: 3: 64—70.
2. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Л.З. и др. Клин мед 1987; 11: 100—105.
3. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. J Rheumatol 1989; 16: 482—488.
4. Antiphospholipid antibodies in stroke study group. Stroke 1990; 21: 1268—1273.
5. Antiphospholipid antibodies in stroke study group recurrent thromboembolic and stroke risk in patients with neurological events and antiphospholipid antibodies (abstract). Ann Neurol 1990; 28: 226.
6. Antoine J.C., Michel D., Garnier P., Genin C. Stroke 1994; 25: 689—691.
7. Asherson R.A., Khamashta M.A., Gil A. et al. Am J Med 1989; 86: 391—399.
8. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J., Derksen R.H.W.M. et al. Medicine 1989; 68: 366—374.
9. Babikian V., Levine S. Stroke 1992; 23: Suppl 1: 33—37.
10. Barbut D., Borer J.S., Wallerson D. et al. Cardiology 1991; 79: 99—109.
11. Barinagarrementeria F., Cantu-Brito C., De La Pena A., Izaguirre R. Stroke 1994; 25: 287—290.
12. Bogousslavsky J. In: Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd Ed. H.J.M. Barnett et al. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne 1992; 895—901.
13. Braune S., Siekmann R., Vaith P., Luking C.H. Rheumatol Int 1993; 13: 169—174.
14. Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H. Neurology 1990; 40: 1190—1196.
15. Brey R.L., Coull B.M. Stroke 1992; 23: [suppl 1]: 15—18.
16. Briley D.R., Coull B.M., Goodnight S.H. Ann Neurol 1989; 25: 221—227.
17. Chancellor A.M., Cull R.E., Kilpatrick D.C., Warlow C.P. J Neurol 1991; 238: 401—407.
18. Coull B.M., Goodnight S.H. Stroke 1990; 21: 1370—1374.
19. Del Corso I., Scamardella F., Baicchi U. et al. Lupus. Ann Intern J 1995; 4: Suppl 2: 180 (Abstract).
20. Ferro D., Quintarelli C., Rasuro M. et al. Stroke 1993; 24: 368—370.
21. Gharavi A.E., Harris E.N., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Ann rheumat Dis 1987; 46: 1—6.
22. Gharavi A.E., Aron A.L. Lupus. Ann Intern J 1995; 4: Suppl 2: 6 (Abstract).
23. Grossman C.J. Science 1985; 227: 257—261.
24. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. et al. Lancet 1983; 2: 1211—1213.
25. Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A. et al. Clin exp Rheum 1988; 6: 46.
26. Hart R.G., Miller V.T. Stroke 1983; 14: 110—114.
27. Hess D.C. Ibid 1992; 23: [suppl 1]: 23—28.
28. Kappelle L., Adams H., Heffner M. et al. Ibid 1994; 25: 1360—1365.
29. Kushner M., Simonian M. Ibid 1989; 20: 225—229.
30. Levine S.R., Welch K.M.A. Ibid 1987; 18: 257—263.
31. Levine S.R., Deegan M.J., Futrell N., Welch K.M.A. Neurology 1990; 40: 1181—1189.
32. Levine S.R., Brey R.L. Seminars in Neurology 1991; 11: 329—338.
33. Levine S.R., Brey R.L., Joseph C.L.M., Havistad S. Stroke 1992; 23: [suppl 1]: 29—32.
34. Levine S.R. American Academy of Neurology. 47th Annual Meeting. Seattle, Washington May 6—13, 1995; 173: 1—9.
35. Meyer O., Cyna L., Bourgeois P. et al. Clin Rheumatol 1987; 6: 3: 369—377.
36. Montalban J., Codina A., Ordi J. et al. Stroke 1991; 22: 750—753.
37. Nencini P., Baruff M.C., Abbate R. et al. Ibid 1992; 23: 189—193.
38. Pettee A.D., Wasserman B.A., Adams N.L. et al. Neurology 1994; 44 (3 Pt 1): 399—405.
39. Pope G.M., Canny C.L.B., Bell D.A. Am J Med 1991; 90: 299—309.
40. Silvestrini M., Cupini L.M., Matteis M. et al. Headache 1993; 33: 8: 421—426.
41. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. Arthr Rheum 1982; 25: 1271—1277.
42. Triplett D.A., Brandt J.T., Musgrave K.A., Orr C.A. JAMA 1988; 259: 550—554.
43. Triplett D.A. Stroke 1992; 23: [suppl 1]: 11—14.
44. Vaarala O., Alfthan G., Jauhiainen et al. Lancet 1993; 341: 923—925.

Поступила 20.11.95