

# ВЕСТНИК

ПРАКТИЧЕСКОЙ  
НЕВРОЛОГИИ

1998

4

66,62 ± 1,30% у доноров) при удовлетворительном состоянии В-звена (количество ЕАС-РОК и Ig достоверно не отличаются от таковых у здоровых лиц).

Состояние системы гемостаза на первые - вторые сутки цереброваскулярной катастрофы характеризовалось удлинением времени рекальцификации цитратной плазмы, аутокоагуляционного теста и времени свертывания рекальцифицированной плазмы под воздействием тромбопластина, что указывает на замедление свертываемости крови. Фибринолитическая активность крови отмечена глубоким торможением (295,70 ± 23,76 мин против 161,90 ± 8,50 мин у доноров). У больных с ишемическим инсультом обеих групп в равной мере снижено содержание физиологических антикоагулянтов, в частности антитромбина III (47,20 ± 3,07% против 89,30 ± 4,60% у доноров). Оценка эффективности проведенной терапии осуществлялась к моменту завершения этапа стационарного лечения.

У пациентов первой группы общепринятое лечение не нормализовало Т-звено иммунитета, более того, прослеживалась выраженная тенденция к его дальнейшему угнетению (особенно по реакции бластной трансформации лимфоцитов с ФГА). В этой группе у 7 больных (35%) наблюдалось осложненное течение инсульта (в четырех случаях с летальным исходом).

Во второй группе обследованных отмечено достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) функциональной активности Т-звена иммунитета к концу пребывания в стационаре по сравнению с первыми сутками госпитализации, что сочеталось с более выраженным эффектом проводимой терапии, в том числе осложненное течение инсульта зарегистрировано у 2 больных (8,2%), из них у одного - с летальным исходом.

Вполне возможно, что терапевтическая эффективность гепарина ограничена в обеих обследованных группах больных резким снижением его плазменного кофактора - антитромбина III, без которого этот антикоагулянт не препятствует свертыванию крови (В.П.Балуда, З.С.Баркаган и соавт., 1980). Антитромбин III расходуется на инактивацию факторов свертывания, поэтому при ишемическом инсульте происходит истощение его запасов, изначально сниженных на фоне церебрального атеросклероза.

В литературе отмечено, что антикоагулянты, воздействуя на систему гемостаза, угнетают и иммунный ответ организма, особенно клеточного типа (С.В.Казначеев и соавт., 1975, В.А.Козлов и соавт., 1977). В такой ситуации гепаринотерапия может замыкать порочный круг, так как угнетение Т-звена иммунитета сдвигает равновесие между фибринолизом и коагуляцией в сторону последней, повышая риск тромбоопасных состояний (Б.И.Кузник, Н.Н.Цыбиков, 1980, 1984, 1986).

Таким образом, корригируя состояние Т-звена иммунитета у больных с ишемическим инсультом, мы в определенной мере способны нейтрализовать негативные влияния гепарина на иммунную систему при сохранении несомненных достоинств, связанных с его применением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев Е.М. Актуальные проблемы нейрореабилитации // Проблемы нейрореабилитации.- Иваново, 1996.- С.5-13.
2. Гринштейн В.Б., Кулов Б.Б. Иммунные реакции к тромбину у больных с инфарктом головного мозга // Тез. докл. пленума правления Всесоюзного научн. Общества невропатологов и научного совета по неврологии АМН СССР.- 1989.- С.62-63.
3. Гринштейн В.Б. Иммунные реакции к тромбину у больных с ишемическим инсультом // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии.- Иваново, 1995.- С.94-97.
4. Лабораторные методы исследования системы гемостаза /Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., Кузник Б.И., Лакин К.М.- Томск, 1980.- С.198-203.
5. Цыбиков Н.Н. Состояние гемокоагуляции у крыс после тимэктомии //Пат. физиол. и эксперим. тер. - 1980.- №6.- С.65-67.
6. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Иммунный механизм регуляции гемостаза // Гематол. и трансфузиол. - 1986.- №2.- С.23-27.
7. Гепарин и гепариносаждаемая фракция плазмы крови человека в реакции розеткообразования / Казначеев С.В., Козлов В.А., Петрова Е.М. // Журн. Микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии .-1975.- №5.- С.108-111.

## ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ К ФОСФОЛИПИДАМ

Л.А.Калашникова

НИИ неврологии РАМН, Москва

Выработка антител к фосфолипидам (аФЛ) является недавно установленной и потому малоизвестной причиной ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), развивающихся в основном, в молодом возрасте. Взаимосвязь НМК с аФЛ обусловлена способностью последних реагировать с фосфолипидными компонентами коагуляционного каскада, фосфолипидами мембран эндотелия и тромбоцитов, результатом чего является развитие прокоагулянтного состояния, приводящего к иммунологически опосредованному тромбозу.

Механизмы действия аФЛ многообразны и до конца не изучены. Основными из них являются ингибирование синтеза простаглицина сосудистой стенкой и снижение активности естественных антикоагулянтов: протеина С, гликозамингликанов, В-2-гликопротеина [3,8]. АФЛ представляют собой гетерогенную группу антител, из которых в клинике наиболее часто исследуются антитела к кардиолипину (аКЛ) с помощью иммуноферментного метода и волчаночный антикоагулянт (ВА) с помощью комплекса коагуляционных тестов [2,15]. На выработку аФЛ указывает и ложноположительная реакция Вассермана. Продукция аФЛ ассоциируется с рядом клинических проявлений, объединенных названием антифосфолипидный синдром (АФС). Основными из них являются венозные и артериальные тромбозы различной локализации (включая церебральные), спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода у женщин, связанные, главным образом, с тромбозом артерий плаценты и тромбоцитопения. К неосновным проявлениям АФС относятся ливедо (синеватые, ветвящейся формы пятна на коже, связанные с ухудшением ее кровоснабжения), уплотнение и утолщение створок клапанов сердца, чаще митрального, выявляемые при Эхо-Кг и клинически обычно асимптомное, легкая гемолитическая анемия и ряд неврологических признаков: мигреноподобные головные боли, эпилептический синдром, хорея). Различают первичный и вторичный АФС. Вторичным называется АФС, развивающийся у больных с системной красной волчанкой (СКВ), другими ревматологическими или аутоиммунными заболеваниями. АФС обозначается первичный, если он не сочетается с этими заболеваниями [2,6,10].

Ишемические НМК являются одним из клинических проявлений АФС, чаще всего первичного. Их изучение было начато нами совместно с сотрудниками НИИ ревматологии и кардиологического научного центра РАМН с конца 80-х годов. Частота выявления аФЛ при ишемических НМК в молодом возрасте очень вариабельна (2,4-46%) по данным различных авторов, что по-видимому, связано с применением различных методов исследования и подбором больных [9,11]. Среди наших больных, перенесших НМК в молодом возрасте, аФЛ были обнаружены в 26% случаев. НМК при АФС имеют ряд характерных особенностей, отличающих их от НМК при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ). Согласно нашим и литературным данным они обычно развиваются в молодом возрасте (ср. возраст - 33-43 года), а иногда даже у детей. Среди пациентов преобладают женщины (57-80%). НМК при АФС имеют склонность к повторному развитию (35-70%), часто (до 64%) сочетаются с преходящими НМК (ПНМК), а иногда и нарушениями кровообращения в артериях глаза, что, по-видимому, отражает наличие у больных прокоагулянтного состояния [5,9,12]. НМК чаще развиваются в бассейне сонных артерий и сопровождаются разнообразной неврологической симптоматикой, в зависимости от локализации очаговых изменений. Согласно данным компьютерной томографии (КТ) инфаркты мозга при АФС чаще всего имеют поверхностную локализацию, средние или небольшие размеры, что, вероятно, отчасти объясняет обычно хорошее восстановление очаговой неврологической симптоматики. Нередко выявляется несколько ишемических очагов. Характерной чертой НМК при АФС является отсутствие их связи с поражением экстракраниальных артерий: ни у одного из наших больных при ультразвуковом исследовании или церебральной ангиографии в этих артериях не было обнаружено окклюзий или гемодинамически значимых стенозов. При церебральной ангиографии у 39-58% больных выявляется закупорка интракраниальных артерий на различном уровне [4,9,12]. Отсутствие изменений в остальных случаях может быть связано с поражением артерий небольшого диаметра, визуализация которых затруднена, или лизисом тромба. Изменения, характерные для васкулитов, не обнаруживаются даже при вторичном АФС. При патоморфологическом исследовании в артериях мозга выявляются тромбы, находящиеся на разных стадиях организации без признаков воспалительного или атеросклеротического поражения сосудистой стенки [12].

Больные с НМК и аФЛ часто (до 50%) страдают мигреноподобными головными болями, у них чаще (до 28%), чем при других цереброваскулярных заболеваниях наблюдается эпилептический синдром. С течением времени у некоторых больных развивается деменция вследствие диффузных изменений мозга.

Немаловажное значение в клиническом распознавании НМК, ассоциирующихся с аФЛ, имеет наличие у больных не неврологических проявлений АФС, которые обычно предшествуют началу цереброваскулярных расстройств. Среди наших больных спонтанные аборт или внутриутробная гибель плода имелись у 63% женщин, периферические венозные тромбозы - у 16%, тромбоцитопения - у 32%, утолщение или уплотнение клапанов сердца на Эхо-Кг - у 27%. У части больных на коже выявляется ливедо, являющееся одним из не основных проявлений АФС. Сочетание цереброваскулярных расстройств с распространенным ливедо при отсутствии признаков диффузных заболеваний соединительной ткани, выделяется в качестве самостоятельного синдрома (заболевания) - синдрома Снеддона - по имени английского дерматолога, впервые в 1965 году предположившего его нозологическую самостоятельность [14]. Помимо НМК и ливедо имеются и другие проявления АФС: спонтанные аборт и внутриутробная гибель плода (69%), тромбоз различных периферических вен (26%), ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда (39%), тромбоцитопения (21%), изменения клапанов сердца на Эхо-Кг (37%). Более чем у 70% больных с синдромом Снеддона по нашим данным выявляются аКЛ и/или ВА [1]. Клинические проявления у больных с аКЛ и/или ВА и без таковых не отличаются, что позволяет предполагать, что у последних также вырабатываются аФЛ, для выявления которых

нужны новые методические подходы. Таким образом, синдром Снеддона, сочетающийся с выработкой аФЛ, является одним из вариантов ПАФС. Сочетание ишемических НМК и аФЛ может наблюдаться и при СКВ, причем, в этих случаях обычно выявляются аФЛ [13]. Эти больные, однако, не должны трактоваться как имеющие синдром Снеддона, так как согласно оригинальному описанию, признаки диффузных заболеваний соединительной ткани при этом синдроме отсутствуют.

При рутинном лабораторном обследовании у 19-52% больных с ПАФС выявляется ускорение СОЭ, у 20% - легкая анемия, у 16% - легкая протеинурия.

Решающим в диагностике НМК при АФС является обнаружение аФЛ. Необходимо одновременное исследование как аКЛ, так и ВА, так как результаты их определения совпадают только в части случаев [1]. Иногда, особенно при наличии клинических признаков АФС и негативных первоначальных результатах определения аФЛ, требуется их повторное исследование, так как уровень антител может колебаться.

Подходы к патогенетическому лечению и профилактике повторных НМК при АФС связаны с механизмом действия аФЛ, а именно, вмешательством в коагуляционный каскад [7]. Наиболее часто используются небольшие дозы аспирина (1 мг на кг веса) и/или антикоагулянты непрямого действия (фенилин, синкумар, пелентан), прием которых должен быть постоянным. Применение преднизолона и иммунодепрессивных препаратов не предотвращает развитие повторных НМК. Делаются попытки проведения плазмафереза больным с неврологическими проявлениями АФС, однако, показания к нему еще четко не определены. Симптоматическое лечение включает применение блокаторов кальциевых каналов (коринфар, кордафен, нифедипин), особенно у больных с АГ или мигренеподобными болями, назначение различных вазоактивных, ноотропных, противосудорожных средств.

В заключении, еще раз следует отметить, что аФЛ являются одной из причин ишемических НМК, развивающихся как правило, в молодом возрасте. Они имеют ряд особенностей: склонность к рецидивированию, частое сочетание ишемических инсультов и ПНМК, отсутствие гемодинамически значимых изменений МАГ, часто хорошее восстановление очаговой неврологической симптоматики, сочетание с другими неврологическими и системными проявлениями АФС. Для лабораторного подтверждения диагноза АФС целесообразно одновременное исследование аКЛ и ВА, а также повторное определение аФЛ в некоторых случаях. Для предотвращения повторных цереброваскулярных эпизодов используются антиагреганты и антикоагулянты непрямого действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. // Тер. архив - 1993. - Т.65. - N. 3. - С. 64-70.
2. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Л.З. и др. // Клини. мед. - 1987. - N. 11. - С. 100-105.
3. Alarcon-Segovia D. // J.Rheum. - 1988. - V.15. - N. 6. - P. 890-893.
4. Antiphospholipid antibodies in stroke study group.// Stroke. - 1990. - V.21. - P. 1268-1273.
5. Asherson R.A., Khamashta M.A., Gil A. e.a. // Am. J. Med. - 1989. - V. 86. - P. 391-399.
6. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. e.a. // Medicine. - 1989. - V. 68. - P. 366-374.
7. Braune S., Siekmann R., Vaith P., Luking C.H. // Rheumatol. Int. - 1993. - V.13. - N. 4. - P. 169-174.
8. Brey R., Coull B.M. // Stroke. - 1992. - V. 23. - Suppl. 1. - P. 15-18.
9. Brey R., Hart R.G., Sherman D., Tegeler C. // Neurology. - 1990. - V. 40. - P. 1190-1196.
10. Harris E.N., Baguley E., Asherson R. e.a. // Clin. Exp. Rheum. 1988. - V. 6. - A 46.
11. Hart R.G., Miller V.T. // Stroke. - 1983. - V.14. - P.110-114.
12. Levine S.R., Deegan M., Futrell N., Welch KMA. // Neurology. - 1990. - V.40. - P. 1181-1189.
13. McHugh N.J., Maymo J., Skinner R. e.a. // Ann. Rheum. Dis.-1988. - V. 47. - N. 2. - P. 110-115.
14. Sneddon I.B. // Br.J.Dermatol. 1965. - V.77. - N.4. - P.180-185.
15. Triplett D.A. // Stroke. - 1992. - V. 23. - Suppl.1. - P.11-14.

## БОЛЕЗНЬ "МОЯ-МОЯ"

А.И.Крапивкин, М.А.Лобов, П.А.Темин

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Болезнь "моя-моя" - редкое, хроническое заболевание сосудов головного мозга, характеризующееся прогрессирующим стенозом внутренних сонных артерий (aa. carotis internii), артерий Виллизиева круга (circulus arteriosus Willisii) и развитием аномальных капилляров дистальнее места окклюзии.

Впервые синдром описан японскими исследователями Takeuchi и Shimizu в 1957 году как билатеральная гипогенезия внутренних сонных артерий. Kudo в 1968 году описал спонтанную окклюзию Виллизиева круга. В этом же году Nishimoto и Takeuchi опубликовали первый аналитический обзор, включавший обобщенную информацию и анализ 96 случаев данного заболевания. Термин "моя-моя" предложен Suzuki и