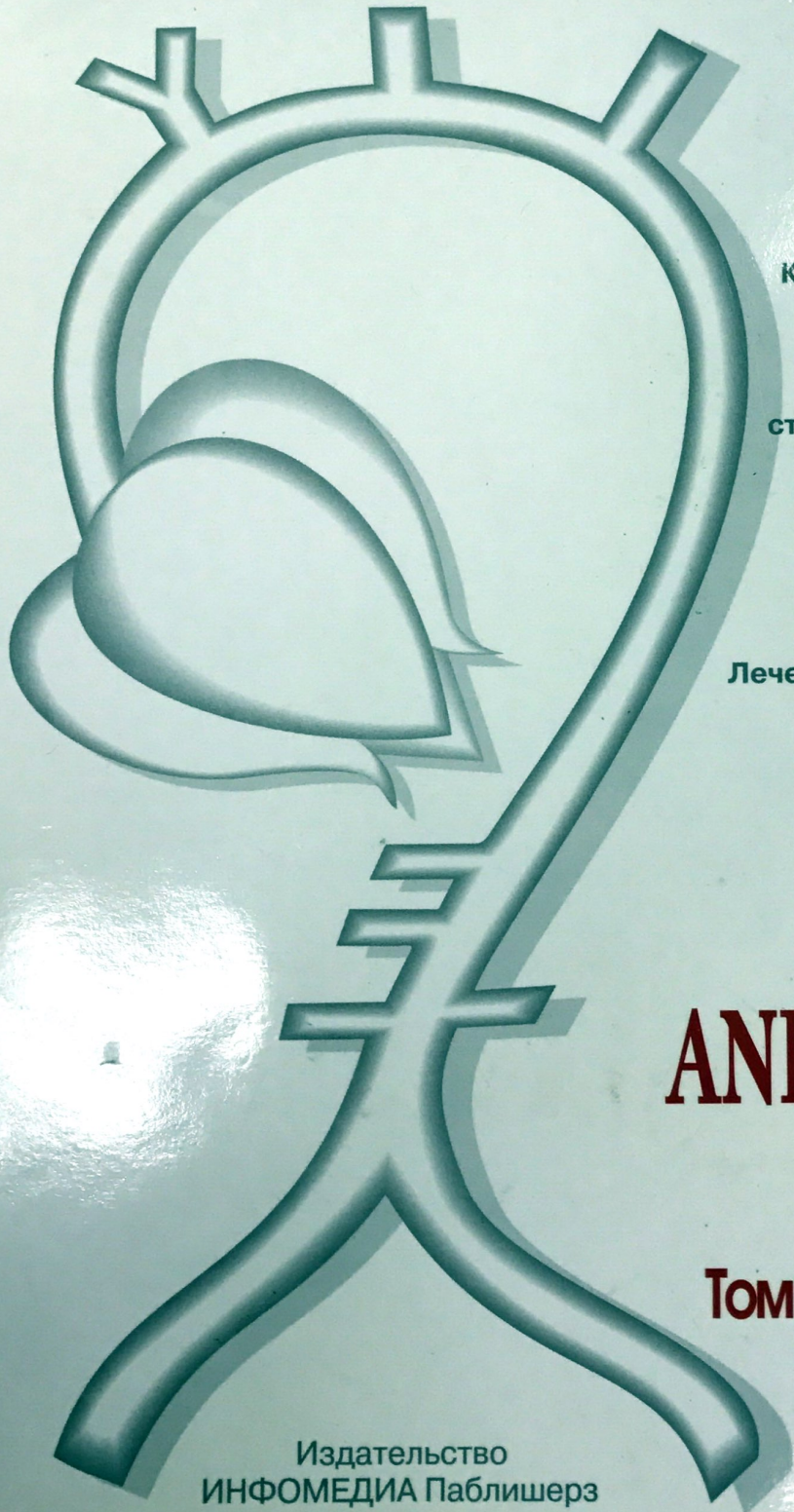


Официальный журнал Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов ❖ The official Journal of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons

АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ



В этом номере:

- АНГИОЛОГУ**
Ишемический инсульт в молодом возрасте
Асимптомные стенозы сонных артерий
Лечение галидором сосудистых больных
- ЛУЧЕВОМУ ДИАГНОСТУ**
КТ в диагностике тромбэмболии легочной артерии
- ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ РАДИОЛОГУ**
Выбор метода лечения при стенозе брахиоцефального ствола
- ФЛЕБОЛОГУ**
Лечение варикозной болезни
- ХИРУРГУ**
Сосудистая хирургия в лечении онкологических больных
Лечение больных с диабетической стопой
Лечение больных с облитерирующим тромбангиитом
- ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**
Острые нарушения брыжеечного кровообращения

ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

Том 10

4^I 2004

Издательство
ИНФОМЕДИА Паблшерз

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Л. А. КАЛАШНИКОВА

3-е сосудистое отделение ГУ НИИ неврологии РАМН,
Москва, Россия

Выработка антифосфолипидных антител (аФЛ), сочетающаяся с артериальными и/или венозными тромбозами, невынашиванием беременности и некоторыми другими клиническими проявлениями, обозначается как антифосфолипидный синдром (АФС). Синдром является первичным (ПАФС) при отсутствии других аутоиммунных заболеваний. Артериальные тромбозы чаще всего развиваются в артериях головного мозга, приводя к ишемическим нарушениям мозгового кровообращения (НМК). В настоящей работе обобщены результаты собственных исследований и данные литературы о НМК при ПАФС. К их характерным особенностям относятся связь с окклюзией интрацеребральных или интракраниальных, а не магистральных артерий головы, склонность к рецидивам при отсутствии вторичной профилактики, частое сочетание с первичным нарушением мозгового кровообращения (ПНМК), хорошее восстановление очагового неврологического дефицита после первого инсульта, более частое развитие у женщин. Клиническому распознаванию НМК, обусловленных выработкой аФЛ, помогает наличие у больных основных нецеребральных проявлений ПАФС (вынашивание беременности, периферические венозные тромбозы, инфаркт миокарда), а также наличие дополнительных проявлений ПАФС (ливеда, уплотнение клапанов сердца по данным ЭхоКг, эпилептический синдром, мигреноподобные головные боли, хорея в анамнезе и др.). В большинстве случаев они предшествуют первому НМК на несколько лет или месяцев. Вторичная профилактика НМК при ПАФС включает прием антикоагулянтов непрямого действия и небольших доз аспирина.

Ключевые слова: первичный антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, ишемический инсульт, молодой возраст.

Ишемический инсульт чаще всего встречается у лиц пожилого и старческого возраста, причем его основными причинами в этих случаях являются атеросклероз и артериальная гипертензия, которые наиболее распространены в этих возрастных категориях. В 5–10% случаев ишемический инсульт развивается в молодом возрасте, то есть у пациентов, возраст которых не достиг 45 лет [1, 2]. Причины ишемического инсульта у молодых значительно отличаются от таковых в более старших возрастных группах и редко связаны с характерными для последних атеросклерозом и артериальной гипертензией. Известными причинами ишемического инсульта у молодых являются кардиогенные эмболии, обусловленные поражением клапанов сердца, кардиомиопатией, нарушением сердечного ритма; парадоксальные эмболии при врожденном дефекте межжелудочковой или межпредсердной перегородки в условиях тромбоза глубоких вен ног; травматическая или спонтанная диссекция экстра — или интракраниального отделов сонных или позвоночных артерий; мигрень с аурой; болезнь Мойя-Мойя; фибромускулярная дисплазия; васкулиты, в том числе специфической этиологии (люэс,

туберкулез); эритроцитоз и эритремия; выраженная гипергомоцистеинемия; различные генетические нарушения, сопровождающиеся гиперкоагуляцией и др. Несмотря на значительное расширение на современном этапе наших знаний о причинах ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) у молодых, в 15–40% случаев они остаются неустановленными даже после тщательного лабораторного и инструментального исследований, что диктует необходимость дальнейшего диагностического поиска [2–4]. Одной из относительно недавно раскрытых причин ишемических НМК у молодых пациентов являются ангиокоагулопатии, связанные с выработкой антифосфолипидных антител (аФЛ). На их долю среди прочих причин церебральной ишемии в молодом возрасте по нашим данным приходится 26% [5], по данным литературы — 44–46% [6, 7].

АФЛ представляют собой гетерогенную группу антител, направленных к комплексу, сформированному кофакторным белком и фосфолипидом. Уникальной способностью аФЛ является взаимодействие с фосфолипид-связанными белками коагуляционного каскада, с фосфолипид-белковым

комплексом мембран эндотелия и тромбоцитов, вследствие чего развивается прокоагулянтное состояние [8]. В клинической практике чаще всего исследуются два вида аФЛ: антитела к кардиолипину (аКЛ) с помощью иммуноферментного метода, и волчаночный антикоагулянт (ВА) с помощью фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов.

Выработка аФЛ ассоциируется с рядом клинических проявлений, объединенных названием — антифосфолипидный синдром (АФС). Основные из них включают артериальные и венозные тромбозы различной локализации, невынашивание беременности женщинами, в основном из-за тромбоза артерий плаценты, тромбоцитопению, гемолитическую анемию (вследствие разрушения тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови). К дополнительным признакам относятся ливедо, поражение клапанов сердца, клинически, как правило, асимптомное, почечный синдром, обычно в виде легкой протеинурии, хронические язвы ног, легочная гипертензия, артериальная гипертензия, ряд неврологических проявлений (эпилептический синдром, хорей, мигренеподобные головные боли) и другие (табл.). Различают 2 основных вида АФС: первичный (ПАФС), который диагностируется у больных без известных аутоиммунных заболеваний, и вторичный АФС, который чаще всего наблюдается при системной красной волчанке [9–11].

Клиническое изучение АФС в мире было начато в первой половине 80-х годов, в России — во второй половине 80-х годов двадцатого столетия [12].

Артериальные тромбозы при АФС чаще всего происходят в артериях мозга, приводя к ишемическим НМК. Чаще всего НМК отмечаются при ПАФС, реже — при вторичном АФС. Как правило, НМК развиваются в молодом, а иногда даже детском возрасте (ср. возраст по нашим данным — 33 года), очень редко — у лиц старше 60 лет. Чаще заболевают женщины (до 80%), что связано со спецификой их гормонального фона, благоприятствующего развитию иммунопатологического процесса и прокоагулянтному состоянию. Провоцирующим фактором НМК при ПАФС у женщин может быть беременность, послеродовой период, дисменорея, что клинически подтверждает значение гормональных изменений в реализации имеющегося при ПАФС прокоагулянтного состояния [5, 6, 13].

Ишемические НМК при ПАФС представлены инсультами и преходящими НМК (ПНМК). Доля инсультов по данным различных авторов составляет 75–90%, ПНМК — 12–67%, нередко ПНМК и инсульты сочетаются [5, 6, 13–15].

Ишемический инсульт почти в 3/4 случаев служит дебютом ишемических НМК при ПАФС. Ише-

Таблица
АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

1. Клинические проявления

Основные:

- Венозные и/или артериальные тромбозы (верифицированные) различной локализации
- Патология беременности (внутриутробная гибель плода, преждевременные (до 34 недель) роды из-за плацентарной недостаточности, повторные спонтанные абортс неустановленного генеза)
- Тромбоцитопения, гемолитическая анемия

Дополнительные:

- Ливедо
- Уплотнение, утолщение клапанов сердца (по данным эхокардиографии), клинически обычно асимптомное
- легкий почечный синдром
- хронические язвы ног
- легочная гипертензия
- артериальная гипертензия
- асептические некрозы костей
- различные неврологические нарушения (эпилептический синдром, хорей, мигренеподобные головные боли, миелопатия и др.)

2. Иммунологические проявления:

- Наличие аКЛ и/или ВА при повторных исследованиях (с интервалом не менее 6 недель)

- Достоверный АФС диагностируется только при сочетании любого из основных клинических проявлений (тромбозы, патология беременности) с иммунологическими нарушениями.

мические инсульты возникают в разных сосудистых бассейнах, чаще всего в бассейне средней мозговой артерии. Очаговая неврологическая симптоматика обычно развивается очень быстро, сознание, как правило, остается сохранным, а головная боль отсутствует. Характерной особенностью является хорошее восстановление очаговых неврологических симптомов после первого ишемического инсульта. Это связано с тем, что инфаркты мозга обычно имеют небольшие или средние размеры, что обусловлено развитием тромбозов в небольших или средних по диаметру церебральных артериях. При отсутствии вторичной профилактики аспирином и непрямых антикоагулянтами инсульты обычно рецидивируют. Степень регресса очагового неврологического дефицита при повторных инсультах снижается [13, 16].

ПНМК являются первым или единственным проявлением ишемических НМК при ПАФС в 25–37% случаев. ПНМК возникают как в системе сонных, так и позвоночных артерий, причем у одного и того же больного они могут развиваться в разных сосудистых бассейнах и с разных сторон. Характерной чертой ПНМК является парциальность и легкость очаговой неврологической симптоматики (онемение щеки с одной стороны, онемение

и/или небольшая слабость в руке или ноге, преходящее двоение и т.д.). Это указывает на то, что преходящая ишемия возникает на ограниченной территории мозга в бассейне небольшой по диаметру артерии. Типична кратковременность (минуты) преходящих очаговых неврологических симптомов. Частота возникновения ПНМК различна: от ежедневных до единичных на протяжении нескольких месяцев [13].

Ишемические НМК при ПАФС, по нашим данным, связаны с поражением на уровне интрацеребральных, значительно реже — интракраниальных артерий. Исследование магистральных артерий головы с помощью ультразвуковых методов или ангиографии не выявляет их закупорки [5]. Другие исследователи находили у некоторых больных ПАФС с инсультом закупорку экстракраниальных артерий [15]. Более чем в половине случаев при церебральной ангиографии обнаруживается окклюзия основных стволов или крупных ветвей главных мозговых артерий. Интракраниальные окклюзии, выявляемые в остром периоде ишемического инсульта, при повторном исследовании могут не обнаруживаться, что свидетельствует о лизисе тромба. Нормальная ангиографическая картина у больных ПАФС с инсультом может быть также связана с окклюзией артерии небольшого диаметра, обнаружение которой технически затруднено.

При нейровизуализационном исследовании головного мозга у больных с ПАФС и ишемическим инсультом выявляются очаги, чаще всего, расположенные поверхностно и имеющие средний или небольшой размер. При ПНМК очаговые изменения в мозге обычно отсутствуют, но в некоторых случаях могут обнаруживаться инфаркты мозга небольшого размера [5, 13, 14, 16, 17].

Основным механизмом развития ишемических НМК при ПАФС является тромбоз артерий мозга *in situ* вследствие гиперкоагуляционного состояния и снижения атромбогенных свойств эндотелия, обусловленных аФЛ. В некоторых случаях, очевидно, имеет значение артерио-артериальная эмболия, учитывая регистрируемые при транскраниальной доплерографии микроэмболии. Роль кардиогенной эмболии, обусловленной уплотнением клапанов сердца, которое часто выявляется при эхокардиографии, и клинически, как правило, асимптомно, по-видимому, невелика [18, 19]. Иногда источником кардиогенной эмболии могут быть тромбы в камерах сердца. Их развитию способствует наличие у некоторых больных зон акинезии в миокарде после перенесенного инфаркта и нарушение ритма сердца.

Одним из вариантов ПАФС, который проявляется НМК, является синдром Снеддона (СС) с

положительными аФЛ. Согласно оригинальному описанию английского дерматолога I. B. Sneddon (1965), по имени которого назван синдром, он характеризуется сочетанием цереброваскулярных нарушений ишемического характера и распространенного ливедо на коже при отсутствии признаков диффузных заболеваний соединительной ткани [20]. Ливедо представляет собой приобретенные синевато-фиолетовые ветвящейся формы пятна на коже сосудистого генеза. Полный спектр клинических проявлений синдрома Снеддона аналогичен таковому при ПАФС, однако, аКЛ и/или ВА обнаруживаются не во всех случаях [21, 22]. Цереброваскулярные нарушения при СС, как варианте ПАФС, имеют некоторые отличия от цереброваскулярных расстройств, не сочетающихся при ПАФС с ливедо. Они заключаются в более частом развитии ПНМК, повторных ишемических инсультов, сосудистой деменции. Кроме того, при синдроме Снеддона чаще, чем в остальных случаях цереброваскулярных нарушений при ПАФС, наблюдается поражение клапанов сердца и легкий почечный синдром, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, мигренеподобная головная боль, эпилептические припадки. В основе этих клинических отличий, очевидно, лежит специфика спектра вырабатываемых аФЛ.

Повторные НМК у больных с ПАФС могут привести к развитию сосудистой деменции (чаще всего при СС). Деменция обычно начинается с постепенного снижения памяти, к которому с течением времени присоединяются нарушения счета, письма, праксиса, пространственной ориентировки. Морфологической основой деменции являются множественные мелкие инфаркты в коре головного мозга, реже — более крупные инфаркты в функционально значимых для когнитивных нарушений зонах мозга. Характерным признаком, выявляемым при нейровизуализационном исследовании, является расширение корковых борозд больших полушарий головного мозга (вследствие множественных микроинфарктов), что ошибочно иногда расценивается как атрофический дегенеративный процесс [23].

Диагностика НМК, ассоциирующихся с выработкой аФЛ, основана на их клинических особенностях (молодой возраст больных, интактность магистральных артерий головы), а также наличии в анамнезе у 2/3 больных основных нецеребральных проявлений АФС (периферические венозные тромбозы, невынашивание беременности женщинами, тромбоцитопения, анемия). Они предшествуют НМК на несколько месяцев или лет, что повышает их диагностическую значимость и указывает на необходимость тщательного сбора анамнеза. У части

больных без основных системных проявлений АФС имеются его дополнительные признаки (хорея в анамнезе, эпилепсия, мигреноподобные головные боли, локальное или распространенное ливедо), которые также во многих случаях предшествуют ишемическим НМК и помогают распознаванию причины инсульта.

Решающее значение в диагностике имеет обнаружение аФЛ, наличие которых должно быть подтверждено при повторных исследованиях [11]. У некоторых больных с типичными клиническими проявлениями АФС (повторные инсульты, тромбозы вен в анамнезе, повторное невынашивание беременности у женщин и др.), аКЛ и ВА не выявляются. Эти случаи иногда обозначаются как серонегативный АФС. Очевидно, у этих пациентов также вырабатываются аФЛ, но для их обнаружения необходимо расширение лабораторных методов диагностики, так как аФЛ представляют собой гетерогенную группу [13].

Вторичная профилактика НМК при ПАФС включает постоянный прием небольших доз аспирина (1 мг/кг веса) и/или антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, кумадин, фенилин, синкумар). В большинстве случаев это дает хороший эффект: прекращение или урежение ПНМК, отсутствие повторных инсультов, которые наблюдаются, если такое лечение не проводится. Изолированное применение вазоактивных препаратов не предотвращает рецидивов НМК. Кортикостероиды при ПАФС не назначаются, так как они усиливают гиперкоагуляцию. Их применение показано при вторичном АФС у больных с системной красной волчанкой или при катастрофическом АФС. Во многих случаях назначается плаквенил [13, 24].

В заключение еще раз следует отметить, что аФЛ являются одной из нередких причин ишемических НМК у молодых лиц и должны исследоваться во всех случаях, когда генез инсульта или ПНМК остается неясным. Клинической диагностике НМК, ассоциированных с выработкой аФЛ, помогает наличие у больных системных (тромбозы различной локализации, цитопении, ливедо и др.) и неишемических неврологических проявлений ПАФС (хорея в анамнезе, эпилептический синдром, мигреноподобные головные боли). Диагноз становится достоверным при повторном обнаружении у больных аФЛ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Neto J. I. S., Santon A. C., Fabio S. R. C., Sakamoto A. C.* Cerebral infarction in patients aged 15–40 years. *Stroke*. 1996; 27: 2016–2019.
2. *Kristensen B., Malm J., Carlberg B.* et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged

- 18–44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997; 28: 1702–1709.
3. *Adams H. P., Kappelle L. J., Biller J.* et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol*. 1995; 52: 491–495.
4. *Leys D., Bandu L., Lucas C.* et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59: 26–33.
5. *Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Александрова Е. Н.* и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 1997; 6: 59–65.
6. *Brey R., Hart R., Sherman D.* et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology*. 1990; 40: 1190–1196.
7. *Toschi V., Motta C., Castelli C.* et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke*. 1998; 29: 1759–1764.
8. *Roubey R.* Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheumat*. 1996; 39: 1444–1454.
9. *Алекберова З. С., Решетняк Т. М., Кошелева Н. М.* и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. *Клин. мед.* 1996; 6: 39–41.
10. *Asherson R. A.* A “Primary” antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol*. 1988; 15: 1742–1746.
11. *Wilson W. A., Gharavi A. E., Koike T.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumat*. 1999; 42: 1309–1311.
12. *Насонов Е. Л., Алекберова З. С., Калашникова Л. А.* Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. *Клиническая медицина*. 1998; 2: 4–11.
13. *Калашникова Л. А.* Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. Москва.: Медицина. 2003.
14. *Levine S. R., Deegan M. J., Futrell N., Welch K. M. A.* Cerebrovascular and neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology*. 1990; 40: 1181–1189.
15. *Verro P., Levine S., Tietjen G. E.* Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke*. 1998; 29: 2245–2253.
16. *Levine S., Brey R., Joseph C., Havstad S.* Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke*. 1992; 23: Suppl. I. 29–32.
17. *Coull B. M., Goodnight S. H.* Antiphospholipid antibodies, prethrombotic state, and stroke. *Stroke*. 1990; 21: 1370–1374.
18. *Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Кошелева Н. М.* и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражения клапанов сердца при первичном антифосфолипидном синдроме. *Клиническая медицина*. 1996; 6: 46–49.
19. *Sitzer M., Sohngen D., Siebler M.* et al. Cerebral microembolism in patients with Sneddon’s syndrome. *Arch: Neurol*. 1995; 52: 271–275.
20. *Sneddon I. B.* Cerebro-vascular lesions and livedo

- reticularis. Br. J. Dermatol. 1965; 77: 180–185.
21. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Кушекбаева А. Е., Грачева Л. А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). Клини. мед. 1988; 10: 32–37.
22. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Стоянович Л. З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. Тер. Архив. 1993; 3: 64–70.
23. Калашникова Л. А., Бодарева Э. А., Кашина Е. М. и др. Нарушение высших психических функций и деменция при синдроме Снеддона. Неврологический журнал. 1998; 4: 15–18.
24. Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. Lupus. 1998; 7: Suppl. 2. 55–62.

SUMMARY

ISCHEMIC STROKE AT THE YOUNG AGE: THE ROLE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

L. A. Kalashnikova

*Vascular Department, Research Institute of neurology, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow, Russia*

Output of antiphospholipid antibodies (aPL) coupled with arterial and/or venous thromboses, miscarriage and some other clinical manifestations is denoted as antiphospholipid syndrome (APS). The syndrome is primary (PAPS) in the absence of other autoimmune diseases. Arterial thromboses occur most frequently in the cerebral arteries, leading to ischemic disorders of cerebral circulation (DCC). The present work summarises the results of our own studies and of the reported data on DCC in PAPS. Their characteristic features include the relationship with occlusion of the intracerebral or intracranial rather than of the great vessels of the head, liability for recurrences in the absence of secondary prophylaxis, frequently occurring association with primary disorder of cerebral circulation (PDCC), good restoration of the focal neurologic deficit after the first

stroke, more frequent development in women. The clinical recognition of DCC which stem from aPL output is favoured by the presence in the patients of the basic non-cerebral signs of PAPS (miscarriage peripheral venous thrombosis, myocardial infarction) as well as by the presence of the additional evidence of PAPS (livedo, induration of heart valves according to the EchoCG data, epileptic syndrome, migraine-like headaches, chorea in the anamnesis, and so forth). In most cases, they precede the first DCC by several years or months. The secondary prophylaxis of DCC in PAPS includes the intake of indirect anticoagulants and small doses of aspirin.

KEY WORDS: *primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, ischemic stroke, young age.*

Адрес для корреспонденции:
Калашникова Л. А.,
НИИ неврологии РАМН,
Волоколамское шоссе, дом 80,
Москва, 125367 Россия
Тел.: (095) 490–2217
E-mail: institute@neurology.ru.

Correspondence to:
L. A. Kalashnikova,
Research Institute of Neurology, RAMS,
Volokolamskoye shosse 80,
125367 Moscow, Russia
Tel.: +7 (095) 490–2217
E-mail: institute@neurology.ru