

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Профессор В.А. ЯВОРСКАЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изложены современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и принципах лечения антифосфолипидного синдрома. Представлены результаты собственных наблюдений и рассмотрено клиническое наблюдение «катастрофического» антифосфолипидного синдрома.

Показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине продолжает оставаться одним из самых высоких в мире [1; 2]. Частота инсульта имеет прямую связь с возрастом. После 25 лет заболеваемость и смертность увеличиваются примерно в 2–3 раза с каждым последующим десятилетием, т.е. возраст является главным фактором риска инсульта [3]. Но в последнее время наблюдается тенденция к «омоложению» инсульта. В клинической практике невролога мозговой инсульт у лиц молодого возраста (до 45 лет) встречается нередко и вызывает трудности в диагностике и тактике ведения больных [4; 5]. В отличие от пациентов пожилого возраста с выраженными морфологическими изменениями сосудистой системы, обусловленными атеросклерозом и гипертонической болезнью, у молодых пациентов причины инсульта порой остаются неясными [6; 7].

Развитию нарушений мозгового кровообращения у молодых способствуют коагулопатии, в частности антифосфолипидный синдром (АФЛС). Прошло более 15 лет с тех пор, как он был детально описан, но до настоящего времени даже наиболее яркие, клинически отчетливые варианты АФЛС далеко не всегда диагностируются практическими врачами [8; 9]. Первое изучение антифосфолипидных антител можно отнести еще к 1906 г., когда Вассерман разработал серологический метод диагностики сифилиса. На том этапе считалось, что положительная реакция встречается только при наличии в организме возбудителя сифилиса — бледной трепонемы. В 40-е годы было обнаружено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела в реакции Вассермана, является фосфолипид кардиолипин. Подобные фосфолипиды в норме входят в состав тканей и органов человека, а при аутоиммунном процессе к ним вырабатываются антитела. Этим объясняется биологическая ложноположительная реакция Вассермана при некоторых инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, развитии раковой опухоли и даже у практически здоровых людей. Позже выяснился еще один парадоксальный факт: иногда появление антител ничем себя не проявляет клинически (например, при инфекциях), в других случаях приводит к тяжелым последствиям, т.е. к развитию АФЛС (при многих ревматических заболеваниях). Кроме того, антитела, находясь в сыворотке здоровых людей в небольших титрах, защищают биологические мембраны от их воздействия.

Патогенез АФЛС. В организме человека происходит образование антител к некоторым собственным фосфолипидам. Антифосфолипидные антитела — это многочисленная группа антител, но в практической деятельности определяют два из них: волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к кардиолипину (АКЛ).

Прикрепляясь к стенке сосудов, к тромбоцитам, они вступают в реакции свертывания крови и приводят к развитию тромбозов. Предполагается, что они могут оказывать и непосредственное «токсическое» воздействие на ткани организма [10]. ВА и АКЛ обладают неодинаковой иммунной активностью. Более чувствительными, но менее специфичными серологическими маркерами АФЛС считают АКЛ по сравнению с ВА. Выявление АКЛ может иметь прогностическое значение, указывая на возможность развития АФЛС. В последние годы установлено, что для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов, при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген—антитело. Среди них наиболее изучен апополипротеин Н (бета-2-гликопротеин-1), присутствующий в сыворотке больных с АФЛС. Среди прочих кофакторов указывают на протромбин, белки С и S и др. [10; 11].

Выработка антител к фосфолипидам происходит за счет экзогенных и эндогенных стимулов. Воздействие экзогенных стимулов (чаще всего инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза [12].

Таким образом, в основе АФЛС лежит развитие аутоиммунной реакции на фосфолипидные детерминанты, следствием чего бывает коагулопатия. Фосфолипиды, будучи универсальным компонентом клеточных мембран и митохондрий, принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов и клеток нервной ткани. Такое широкое представительство их в организме человека определяет мультисистемность поражения, необычайный полиморфизм и длительное персистирующее течение клинических проявлений АФЛС.

Клиника АФЛС. Выделяют первичный АФЛС, возникающий без аутоиммунных заболеваний, и вторичный, как результат какого-либо заболевания ревматической природы, прежде всего системной красной волчанки, а также вирусных и лимфопролиферативных болезней, изменяющих иммунный статус [13]. Среди клинических вариантов можно выделить основные и редкие проявления АФЛС. К основным относят артериальные и венозные тромбозы; невынашивание беременности; тромбоцитопению; к редким — неврологические и психические синдромы; поражение кожи; поражение эндокарда; системную и легочную артериальную гипертензию; отдельные симптомы поражения печени, почек, глаз, костей. Ведущим клиническим проявлением синдрома являются *тромбозы* в сосудах всех калибров (мелких, средних и крупных).

Неврологические проявления АФЛС чаще всего представлены цереброваскулярными нарушениями — рецидивирующими транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и ишемическими инсультами [14; 15]. В поисках их причины следует обратить внимание на отсутствие предрасполагающих факторов, молодой возраст (до 45–50 лет), наличие других признаков АФЛС — клинических и серологических.

Инфаркты мозга локализуются обычно в бассейне средней мозговой артерии. Бывают они одинаково часто в поверхностных и глубоких ветвях сосудов больших полушарий мозга, реже — в сосудах ствола мозга. Возможно сочетание глубинных и поверхностных инфарктов. Множественные микроинфаркты приводят к атрофии коры, которая определяется на КТ и МРТ в виде расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Реже неврологические проявления возникают в виде локальных и генерализованных эпиприступов; мигреноподобных цефалгий; гиперкинезов, преимущественно хореоформного типа; энцефалопатий; синдромов, напоминающих рассеянный склероз; миелопатий с поперечным поражением спинного мозга; синдрома Гийена—Барре; периферических нейропатий; феномена Рейно; трофических язв. Результатом тромбоза мозговых вен и синусов может быть инфаркт мозга и острое повышение внутричерепного давления [14; 16–19].

Психические нарушения при АФЛС протекают по типу прогрессирующего слабоумия: ухудшаются память и когнитивные способности, нарушается эмоциональный контроль и социальное поведение, сужается круг мотиваций. Эти проявления необходимо дифференцировать с деменцией при болезни Альцгеймера [20].

Кардиальные нарушения по степени выраженности могут быть разными: от минимальных, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов) до инфаркта миокарда и тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность клапанов). Иногда быстрое появление тромботических наслоений на клапанах трудно отличить от инфекционного эндокардита. Развитие сердечных тромбов может имитировать миксому сердца. Тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов может привести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионального или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка [21].

Акушерская патология — один из наиболее характерных признаков АФЛС. Привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборт, внутриутробная гибель плода, преэклампсия требуют проведения исследования на АФЛС [22]. Потеря плода может наблюдаться в любые сроки беременности, но несколько чаще — в I триместре. Описана трансплacentарная передача антифосфолипидных антител от матери новорожденному [23].

Патология кожи встречается в виде сетчатого ливедо (мелкие синеватые пятна), псевдоваскулитных и васкулитных поражений (поверхностная сыпь с точечной геморрагией), хронических язв голеней, кровоизлияний в подногтевое ложе (симптом занозы), кожных узелков, подошвенной и ладонной эритемы.

Гематологическим признаком АФЛС является тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно и не требует специального лечения. Геморрагические осложнения наблюдаются редко. Появление геморрагий, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови или передозировкой антикоагулянтов. Иногда наблюдается гемолитическая анемия, еще реже — сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии — синдром Эванса [24].

Патология почек проявляется тромбозом почечной артерии, инфарктом почки, почечной тромботической микроангиопатией с последующим развитием гломерулосклероза и ХПН. Любой из этих видов почечной патологии может привести к стойкой артериальной гипертензии не только в молодом, но и в более старшем возрасте [21].

Патология надпочечников (тромбоз центральной вены, надпочечниковая недостаточность, синдром Аддисона); *глаз* (тромбоз вен сетчатки, мелкие экссудаты, инфаркты сетчатки); *костной системы* (асептический некроз, остеопороз без видимой причины) встречаются реже.

«*Катастрофический*» АФЛС [8; 9; 24] характеризуется внезапно возникающей и быстро развивающейся полиорганной недостаточностью, чаще всего в ответ на провоцирующие факторы (эмоциональный стресс, инфекции, оперативные вмешательства). Клиника развивается в результате множественных артериальных и венозных тромбозов или ДВС-синдрома. Возникают нарушения мозгового и коронарного кровообращения, острая почечная и надпочечниковая патология, острый респираторный дистресс-синдром и др. Летальность при этом без своевременно проведенного лечения достигает 60–70%.

Диагноз АФЛС можно поставить при наличии следующих проявлений:

сочетании у больного одного из основных клинических признаков (церебральный тромбоз, акушерская патология, тромбоцитопения) и одного серологического признака (антитела к кардиолипину класса IgG, IgM; волчаночный антикоагулянт);

наличии двух и более клинических признаков (поражение нервной системы: тромбоз сосудов мозга, рецидивирующий ишемический инсульт у молодых, мигрень, хорея, эпилептические припадки; эндокардит; дерматологические признаки: ливедо, хронические язвы голени; асептический некроз головки бедра) и одного из указанных выше серологических признаков [11; 25].

Лечение и профилактика АФЛС. При первичном АФЛС необходимо проводить не только лечебные мероприятия, но и профилактику повторных нарушений мозгового кровообращения. Учитывая, что АФЛС — это иммунологически опосредованная коагулопатия, используют два принципиальных подхода: воздействие на реологические свойства крови с помощью антикоагулянтов и антиагрегантов; снижение уровня антифосфолипидных антител с помощью иммуносупрессоров, стероидных гормонов, плазмафереза.

Для коррекции реологических свойств крови больным с вторичным и с первичным АФЛС назначают длительно антикоагулянты непрямого действия (вар-

фарин, синкумар) в дозах, позволяющих поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне международного нормализованного отношения (МНО) более 3. В этом случае отмечается достоверное снижение частоты рецидивирования тромботических осложнений [6]. Применение гепарина оправдано лишь в остром периоде, так как лечение проводится длительно (месяцы, годы).

Среди антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота — АСК, курантил, трентал, тиклид, плавикс) лучше всего исследована АСК в силу ее экономической доступности. Учитывая необходимость длительного лечения, назначают маленькие дозы (30–50 мг/сут). Известно, что в отличие от больших доз (1–1,5 г/сут) АСК, когда проявляется обезболивающее, жаропонижающее действие и угнетается функция тромбоцитов, малые дозы не обладают первыми двумя свойствами, но зато селективно ингибируют синтез тромбоксана в тромбоцитах, не угнетая синтез простаглицина в эндотелии сосудов. При этом антиагрегантный эффект АСК сохраняется на протяжении жизненного цикла тромбоцита, т.е. 5–7 дней [26].

Данные об использовании глюкокортикоидов, иммуноглобулина, плазмафереза немногочисленны и противоречивы [8; 17]. Нет четких указаний на то, что глюкокортикоиды и иммуноглобулины предотвращают повторные цереброваскулярные нарушения. Однако есть сведения, что гормоны могут способствовать гиперкоагуляции. Применение этих методов, несомненно, оправдано при вторичном и при «катастрофическом» АФЛС [19; 24]. С помощью плазмафереза можно снизить активность аутоиммунного процесса, провести детоксикацию и коррекцию реологических свойств крови.

Намечаются также и перспективы в лечении АФЛС. Надежды возлагаются на использование низкомолекулярного гепарина, а также на новые методы антикоагулянтной терапии, основанные на применении гирудинов, антикоагулянтных пептидов, антитромбоцитарных агентов (моноклональные антитела к тромбоцитам, RGD-пептиды).

Наши наблюдения пока немногочисленны — всего 11 пациентов: 4 — с рецидивирующими ПНМК; 6 — с ишемическими очагами на МРТ без неврологического дефицита; один пациент — с «катастрофическим» АФЛС.

Приведем собственное наблюдение больного с клиническим полиморфизмом АФЛС.

Больной К.Ю.В., 27 лет, поступил 06.12.02 в отделение реанимации Городской клинической больницы 7 в ургентном порядке в тяжелом состоянии, после серии эпилептических приступов. На момент поступления контакту не доступен, уровень сознания — кома I ст.

Анамнез болезни. Данное состояние развилось довольно остро 06.12.01, когда у больного возникла серия судорожных приступов и нарушилось сознание. Была вызвана МСП, госпитализирован в стационар.

Со слов родных, в 1994 г. во время службы в армии у пациента периодически возникала сильная головная боль, лечился в госпитале, был комиссован с диагнозом арахноэнцефалит. В 2001 г. проходил курс стационарного лечения в Институте терапии, где был установлен диагноз: системная склеродермия, висцеральная форма в стадии генерализации, выраженной активности (миокардит, перикардит, пролиферативное поражение печени, селезенки), кожная форма; хро-

нический диффузный гломерулонефрит в стадии обострения; ХПН II–III ст., симптоматическая гипертензия III ст.; тромбоз левой почечной артерии, мелких веток правой почечной артерии, катаральный проктосигмоидит.

Соматический статус. Общее состояние тяжелое. Пациент правильного сложения, достаточного питания. Видимых повреждений костей черепа и мягких тканей головы не выявлено. На коже сетчатое ливедо. В легких рассеянные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД — 26 в мин, пульс — 78 уд/мин, хорошего наполнения, АД — 170/90 мм рт. ст., сердечные тоны глухие, ритмичные. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см, систолический шум на верхушке, акцент второго тона над аортой. Живот при пальпации мягкий. Печень выступает из-под нижнего края реберной дуги на 4 см. Селезенка увеличена на 2 см. Периферических отеков нет. Диурез без особенностей.

Неврологический статус. Уровень сознания — кома I ст. На звук не реагирует. Глаза прикрыты. Реакция зрачков на свет ослаблена. Лицо симметрично, язык в полости рта по средней линии. Глоточный рефлекс сохранен. Менингеальных знаков нет. Силу мышц проверить не удается. Мышечный тонус не изменен, но имеется тенденция к легкой гипотонии. Сухожильные рефлексы с конечностей D > S средней живости. Положительный симптом Бабинского.

Методы обследования.

Клинический анализ крови: эр. — $4,2 \cdot 10^{12}/л$; Нб — 124 г/л; лейкоц. — $26 \cdot 10^9/л$; эоз. — изр; пал. — 12%; сег. — 83%; лим. — 4%; мон. — 1%; СОЭ — 4 мм/ч; ЦП — 0,9; тромбоциты — $209 \cdot 10^9/л$; гематокрит — 0,40; нейтрофильные гранулоциты с токсической зернистостью +++.

Кровь на RW — отр.

Содержание глюкозы в сыворотке крови (мм/л): 9,0.

Коагулограмма от 06.12: протромбиновый индекс — 87,8%; АВР — 57,2 с; фибриноген — 3; фибриноген Б ++.

Коагулограмма от 07.12: протромбиновый индекс — 111,1%; АВР — 45,6 с; фибриноген — 5,6; фибриноген Б ++.

Антитела к кардиолипину IgM титр 1: 1250 (норма до 1: 32).

Биохимический анализ крови: мочевина — 33,3; креатинин — 352,0; общий билирубин — 12,5; прямой — 3,3; не прямой — 9,2, общий белок — 62,9.

Рентгенограмма ОГК: двусторонняя очаговая пневмония.

ЭКГ — признаки гипертрофии левого желудочка; ЭЭГ — легкие нейродинамические изменения регуляторного характера; РЭГ — уровень пульсового кровенаполнения снижен, гипертензивный тип, эластичность снижена; ЭхоЭГ — смещения М-эхо нет, гидроцефалия.

07.12.02 больной переведен на ИВЛ. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, в связи с терминальной стадией почечной недостаточности 10.12.02 — exitus letalis.

Заключение. Учитывая молодой возраст, очень быстрое нарастание последнего обострения с развитием комы, декомпенсацией церебральных, кардиальных, почечных нарушений, кожные ливедо, данные анамнеза жизни (поражение многих систем организма с 20-летнего возраста), данные инструментальных и лабораторных исследований, быстрый летальный исход, высказано предположение о «катастрофическом» антифосфолипидном синдроме с полиорганными нарушениями.

Острая дисметаболическая энцефалопатия с эписиндромом. Отек-набухание головного мозга, отек-дислокация ствола головного мозга. Острая седечно-легочная и почечная недостаточность. Двухсторонняя гипостатическая

пневмония. Склеродермия, кожная и висцеральная формы (с множественным поражением внутренних органов). Вторичный пиелонефрит. Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия. Уремия.

Литература

1. *Виничук С.М.* Судинні захворювання головного мозку.— К.: Наукова думка, 1999.— 213 с.
2. *Волошин П.В., Тайцилин В.И.* Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга.— М.: Знание, 1999.— 555 с.
3. *Григорова И.А.* Системное изучение атерогенеза и патогенетических механизмов ишемического инсульта головного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук.— Харьков, 1997.— 518 с.
4. *Иванова М.Ф., Ештушенко И.С., Москаленко М.А.* Клиника, диагностика и классификация неврологических и соматических проявлений антифосфолипидного синдрома у лиц молодого возраста // *Матер. пленуму наук.-практ. товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, присвяченого Року здоров'я.*— Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.— С. 304–307.
5. Инсульт в молодом возрасте: Метод. рек. / М.М. Одинак, П.А. Коваленко, В.И. Шматов и др.— М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2001.— 63 с.
6. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте / Л.А. Калашникова, Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова и др. // *Журн. неврол. и психиатр.*— 1997.— 6.— С. 59–65.
7. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people / R.L. Brey, R.G. Hart, D.S. Sherman, C.H. Tegeler // *Neurol.*— 1990.— Vol. 40.— P. 1190–1196.
8. *Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, лечение // *Клин. мед.*— 1989.— Т. 67, 1.— С. 5–13.
9. *Hughes G.R., Harris N.N., Gharavi A.E.* The anticardiolipin syndrome // *J. Rheumatol.*— 1986.— Vol. 13, 3.— P. 486–489.
10. *Greenamyre J.T., Porter R.H.P.* Anatomy and physiology of glutamate in the CNS // *Neurol.*— 1994.— Vol. 44. Supp. 8.— P. 7–13.
11. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома / З.С. Баркаган, А.П. Момот, Л.П. Цывкина, Е.В. Селиванов // *Клин.-лаб. диагностика.*— 2000.— 3.— С. 47–51.
12. *Roubey R.A.S.* Immunology of the antiphospholipid antibody syndrom // *Arthr. Rheum.*— 1996.— Vol. 39.— P. 1444–1454.
13. *Piette J.-C.* Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid cofactors syndrome: a mission impossible // *Lupus.*— 1996.— Vol. 5.— P. 354–363.
14. Неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме / Е.Н. Пономарева, П.А. Синевич, В.В. Пономарев, А.И. Антоненко // *Неврол. журн.*— 2002.— 2.— С. 22–24.
15. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies, 48 cases / S.R. Levine, M.J. Deegan, N. Futrell et al. // *Neurol.*— 1990.— Vol. 40.— P. 1181–1189.
16. Эпилептические припадки при антифосфолипидном синдроме / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, В.В. Гнездицкий и др. // *Неврол. журн.*— 1999.— Т. 4, 5.— С. 12–17.
17. Периферическая невропатия при первичном антифосфолипидном синдроме / Л.А. Калашникова, С.М. Ложникова, Н.Г. Савицкая и др. // *Там же.*— 2001.— Т. 6, 3.— С. 19–23.
18. *Briley D.P., Coull B.M., Gudnight S.H.* Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies // *Ann. Neurol.*— 1989.— Vol. 25.— P. 221–227.
19. *Levine S.R., Brey R.L.* Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus.*— 1996.— Vol. 5.— P. 347–353.
20. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction / E.L. So, J.F. Annegers, W.A. Hauser et al. // *Neurol.*— 1996.— Vol. 46.— P. 350–355.
21. АФЛС: кардиологические аспекты / Е.Л. Насонов, Ю.А. Карпов, З.С. Алекберова и др. // *Тер. арх.*— 1993.— 11.— С. 80.
22. *Hochfald M., Druzin M.L., Maia D.* Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome // *Obstet. Gynec.*— 1994.— Vol. 83, 5, Pt. 2.— P. 804–805.
23. *Агаджанова А.А.* Современные подходы к диагностике и лечению АФЛС при невынашивании беременности // *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол.*— 1999.— 2.— С. 35–38.
24. A «primitive» catastrophic antiphospholipid syndrome / P. Vivaldi, C. Andreotti, C. Mazzon, M. Pedrazzoli // *Haematol.*— 1994.— Vol. 79, 2.— P. 173–176.
25. *Levin S.R., Welch K. M.* The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies // *Arch. Neurol.*— 1987.— Vol. 44.— P. 876–883.
26. *Барышникова Г.А.* АСК как антитромбоцитарный препарат // *Кремл. мед. Клин. вестн.*— 1999.— 2.— С. 21–24.

Поступила 26.09.2003

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

V.A. Yavorskaya

Summary

Contemporary ideas about the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and principles of treatment of antiphospholipid syndrome are presented. The findings of the original research are reported. A case of «catastrophic» antiphospholipid syndrome is described.