С. И. ТУХФАТУЛЛИНА, Д. Д. ГАЙНЕТДИНОВА

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань

Клинический спектр поражений нервной системы при антифосфолипидном синдроме

Тухфатуллина Сания Искандеровна

аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

e-mail: sonchik-525@yandex.ru

Резюме: антифосфолипидный синдром является наиболее часто встречающейся формой гиперкоагуляционного синдрома и чаще всего развивается в молодом возрасте, у детей и даже новорожденных, причем у лиц женского пола в 5 раз чаще, чем у лиц мужского пола. Особо актуальна эта проблема для беременных женщин. Поражение центральной нервной системы при данном синдроме может иметь как ишемический, так и неишемический генез. Спектр неврологических нарушений, связанных с антифосфолипидным синдромом, весьма широк: от нарушений мозгового кровообращения, мигрени и мигренозных головных болей до хореи и эпилептических припадков.

Ключевые слова: гиперкоагуляционный синдром, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, неврологические проявления, центральная нервная система.

S. I. TUKHFATULLINA, D. D. GAYNETDINOVA

SEI HPE «Kazan state medical university» the Ministry of health of the Russian Federation, Kazan

Clinical spectrum of lesions of the nervous system in antiphospholipid syndrome

Tukhfatullina Saniya I.

graduate student of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics «Kazan state medical university»

e-mail: sonchik-525@yandex.ru

Summary: antiphospholipid syndrome is the most common form of hypercoagulability syndrome, which often develops at a young age, in children and even infants, with female-male ratio of 5. This problem is especially important for pregnant women. Central nervous system system damage in this condition may have both ischemic and nonischemic genesis. The variety of neurological disorders associated with antiphospholipid syndrome is very wide, from cerebrovascular disorders, migraine and migrainous headaches to chorea and seizures.

Keywords: hypercoagulation syndrome, antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; neurological manifestation, central nervous system.

Гиперкоагуляционный синдром подразумевает под собой наследственное (первичное) или приобретенное (вторичное) состояние повышенного тромбообразования в артериях и/или венах. Спровоцировать развитие гиперкоагуляционного синдрома у здорового человека могут: продолжительный постельный период (> 4-х суток), обездвиженность при парезах и параличах конечностей, применение оральных контрацептивов и заместительной терапии эстрогенами, значительное переохлаждение и обезвоживание, длительное путешествие с обездвиживанием ног, травмы (особенно, малого таза и н/конечностей), ожирение (при 3-4-й степени после 40-ка лет риск возрастает в 5 раз), онкологические заболевания, значительный эмоциональный стресс, беременность. Антифосфолипидный синдром (АФС) является наиболее часто встречающейся формой ГС, относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины и рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии [6]. АФС –

симптомокомплекс, характеризующийся венозным или артериальным тромбозом, тромбоцитопенией, возникающими на фоне гиперпродукции антител к фосфолипидам (аФЛ) (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и/или ложно-положительная реакция Вассермана) [6]. Фосфолипиды – это универсальный и важный компонент мембран клеток крови, нервной ткани и сосудов, играющий важную роль в инициации процессов свертывания крови. Они сопутствуют жирам в пище и служат источником фосфорной кислоты, участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина [20].

Данные зарубежных и российских авторов свидетельствуют о том, что в общей популяции гиперкоагуляционное состояние при АФС встречается у 5% населения, среди которых преобладают лица молодого возраста [17, 18]. Заболевание встречается у детей и даже у новорожденных [16]. В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин

к системным заболеваниям соединительной ткани [6]. Установлено, что инсульты среди молодых женщин ассоциировались с АФС в 11,8% случаев [18].

Причины АФС до конца не известны. Существует мнение о генетической предрасположенности к данному заболеванию. Известны семейные случаи АФС, составляющие до 2% наблюдений, где чаще всего встречается носительство локусов DR4, DR7, DRw53, DRB1 антигенов системы HLA [28] и аутосомно-доминантный тип наследования [11]. Характерной патогенетической особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдались артериальные тромбозы, а у больных с венозным тромбозом как первым симптомом АФС рецидивируют венозные [7]. Сосудистые повреждения при АФС носят характер невоспалительной сосудистой васкулопатии [17].

Клиническая картина при АФС может быть самой разной и зависит от размера пораженных сосудов (мелкие, средние, крупные); скорости закупорки сосуда (медленное закрытие его просвета тромбом, который в нем вырос, или быстрое - оторвавшимся тромбом, который «мигрировал» в этот сосуд из другого); их функционального назначения (артерии или вены); местонахождения (мозг, легкие, сердце, кожа, почки, печень) [17]. Выделяют следующие формы АФС: первичный АФС (ПАФС), вторичный (ВАФС), катастрофический АФС (острая диссеминированная коагулопатия/васкулопатия); микроангиопатические синдромы (тромботическая, тромбоцитопеническая пурпура); гемолитикоуремический синдром, HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность); ДВС-синдром, гипопротромбинемический синдром, АФС в сочетании с васкулитом, серонегативный АФС (по данным R. A. Asherson, 1997).

Среди больных ПАФС в настоящее время условно выделяют три группы: 1) пациенты с идиопатическим тромбозом глубоких вен голени, который часто осложняется тромбозом болевых, прежде всего в систему легочной артерии, приводя к развитию легочной гипертензии; 2) лица молодого возраста (до 45-и лет) с идиопатическими инсультами, транзиторными ишемическими атаками, режее окклюзией других артерий, в том числе коронарных; синдромом Снеддона; 3) женщины с акушерской патологией (привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборт, неразвивающиеся беременности, внутриутробная гибель плода, преэклампсия) [6].

У женщин с АФС, особенно на фоне гиперкоагуляционного синдрома, высока частота акушерской патологии (до 80%) и риск возникновения неврологической симптоматики [21]. К ним относятся головные боли, головокружение, тошнота, нарушения зрения от затуманивания, диплопии и скотомы (вплоть до корковой слепоты); генерализованные судорожные припадки; в наиболее тяжелых случаях могут возникать внутримозговые и субархноидальные кровоизлияния с летальным исходом, тромбозы синусов и мозговых вен [22]. При АФС церебральный тромбоз может сочетаться одновременно с тромбозами плаценты, что, скорее всего, связано с патогенетическим воздействием аутоантител на эндотелий сосудов, возникновением тромбозов на фоне патологической гиперкоагуляции, индуцированной аФЛ и иммунным сдвигом в организме беременной [17].

АФС у детей

Выявление АФС в педиатрии имеет важное прогностическое значение, поскольку предполагает высокий риск тромбозов, а также определяет течение и исход основного заболевания. Впервые взаимосвязь между наличием циркулирующего антикоагулянта и сосудистым тромбозом

у малышей была отмечена в 1972-м году у детей с системной красной волчанкой. В 2000-м году был создан официальный сайт «Европейский форум антифосфолипидных антител», где регистрируются дети с наличием антител к фосфолипидам. На основании данной базы в 2006-м году была опубликована рабочая классификация АФС у детей [9]. Диагноз АФС для ребенка является достоверным при наличии клинического критерия и хотя бы одного лабораторного критерия (Табл. 1 и 2). При подозрении АФС у детей важным критерием для постановки диагноза является семейный анамнез и наличие у родственников ревматических заболеваний, рецидивирующих инсультов (особенно в возрасте до 50-и лет); рецидивирующих инфарктов (особенно в возрасте до 50-и лет); рецидивирующего тромбофлебита, невынашивания беременности, эклампсии и преэклампсии. В исследуемых группах больных детей с АФС выявлены АФС-ассоциированные признаки заболевания: тромбоцитопения, мигрень или мигренеподобные головные боли, кровотечения из носа, сетчатое ливедо, эпилепсия, нарушения клапанного аппарата сердца, асептический некроз костей, хорей (гиперкинезы) и артериальная гипертензия. Данные проявления не являются клиническими критериями, но их наличие в совокупности с антителами к фосфолипидам представляет собой важный диагностический фактор для детей с АФС [4, 9, 29].

Неонатальный антифосфолипидный синдром

Неонатальный АФС – редкая патология, имеющая место у новорожденных детей при передаче тромбоцитических факторов трансплацентарным путем от матерей с высоким уровнем аФЛ в крови [8]. Отмечается отставание плода в развитии, новорожденные имеют низкую массу тела и тромбоцитопению, в редких случаях у новорожденных развивается внутримозговое кровоизлияние [19]. Были описаны гематологические, кожные проявления, заболевания сердечно-сосудистой системы у новорожденных с АФС. Неврологическая симптоматика отмечается примерно у 20% больных детей [12]. Высокий титр аФЛ обуславливает широкий спектр патологии центральной и периферической нервной систем: транзиторные ишемические атаки, нейропатия зрительного нерва, внезапная тугоухость, парциальные судороги, эписиндром, хорей, транзиторная общая амнезия и психоз [4]. Характерен тромбоз венозных сосудов почек, печени, глаз и мезентеральных сосудов. При венозных тромбозах отмечается поражение глубоких вен нижних конечностей. Артериальный тромбоз у детей отмечается в церебральных артериях. Клиническая манифестация данной патологии – транзиторная ишемическая атака головного мозга или значительно реже встречающийся инсульт [4]. Тромботическая васкулопатия характерна для артерий почек, печени и мезентеральных сосудов. Локализация артериально-венозных тромбозов определяет разнообразие клинических проявлений АФС [9].

Педиатрический регистр больных с АФС (Ped-APS регистр) заявил о наличии ассоциации между гематологическими проявлениями и ВАФС у детей [9]. Из них более частыми являются: тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая болезнь и кровотечения. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы вариабельны и характеризуются поражением клапанов сердца, миокарда, артериальной гипертензией и внутрисердечными тромбами. Кожные проявления АФС разнообразны и проявляются в первую очередь сетчатым ливедо – сосудистой сеточкой в виде синеватых пятен на голенях, ступнях, бедрах, кистях, особенно хорошо выявляемой при охлаждении [6, 9]. Возможна поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий, напоминающих васкулит, или кровоизлияние в подногтевое ложе, подошвенная и ладонная эритемы и кожные узелки. Наиболее тяжелые кожные

проявления АФС – некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей и хронические язвы голеней. АФС следует исключать при необъяснимом тромбозе у новорожденных, в случаях некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами и у больных с удлинённым активированным частичным тромбопластиновым временем при скрининговом исследовании.

По данным Европейской группы по изучению АФС у детей (Euro-Phospholipid Project Group), из 1000-и детей с симптомами АФС у 53,1% был диагностирован ПАФС. Наиболее характерными проявлениями АФС у детей являются венозные тромбозы, тромбоцитопения, сетчатое ливедо. По данным исследований, ПАФС развивался чаще у мальчиков с отягощенной наследственностью (спонтанные аборт в анамнезе их матерей, инсульт, гипертоническая болезнь, варикозная болезнь, инфаркт миокарда) [9]. В клинических проявлениях преобладали симптомы поражения ЦНС на фоне более низких уровней антикардиолипидных антител и аФЛ класса IgG. ВАФС характеризовался клиническими признаками поражения почек, легких, кожи и наличием антител к ДНК [9].

В настоящее время семейный анамнез является важным фактором, который необходимо учитывать для оценки риска развития АФС у детей, прогнозирования течения заболевания и индивидуализированной профилактики. Доказано, что АФС чаще диагностируется у родственников первой степени родства и лиц женского пола. Следовательно, вероятность поражения девочек и ближайших кровных родственников при наличии АФС в семье превышает таковую среди мальчиков и родственников второй и третьей степеней родства [12].

Таким образом, у детей наблюдаются как ишемические (транзиторные ишемические атаки, инсульты), так и неишемические неврологические проявления АФС (среди последних наиболее часто встречаются мигрень (7%), хорея (4%) и эпилепсия (3%)) [14].

Поражение центральной нервной системы

Спектр неврологических нарушений у взрослых, связанных с продукцией аФЛ, весьма широк и включает в себя, в частности, нарушение мозгового кровообращения и неврологические нарушения неишемического генеза, обусловленные не сосудистым, а первичным иммуноопосредованным повреждением нервной системы, являясь результатом взаимодействия аФЛ с фосфолипидными детерминантами мембран нейронов, глии, периферических нервов [20]. Повреждение мозга и периферической нервной системы у больных с первичным АФС может быть вызвано не аФЛ, а другими, параллельно вырабатываемыми антителами нейроспецифических белков, таких как основной белок миелина, глиофибрилярный кислый белок или нейроспецифическая энолаза и др. Неишемическое поражение при первичном АФС может быть связано и с инфекцией, которой в настоящее время придают большое значение в инициировании заболевания [26].

Более чем у 40% пациентов с повышенным уровнем аФЛ развиваются неврологические проявления неишемического характера – эпилептические припадки, головная боль, хорея; синдром, имитирующий рассеянный склероз; невропатия (в том числе зрительного нерва), некоторые другие расстройства (острый психоз, синдром миастении, паркинсонизм) [14, 17]. Головные боли, включая мигрень, и ишемические инсульты являются главными неврологическими проявлениями АФС [14, 17]. Были изучены и доказаны влияния таких факторов как пол, наличие или отсутствие мигрени в семейном анамнезе, использование оральных контрацептивов, высокое артериальное давление, сахарный диабет, заболевания сердца и курение на возникновение неврологической симптоматики при АФС [29]. аФЛ являются доказанным риском развития инсультов, который можно диагностировать достаточно

простым методом – по анализу крови. Сюда входят исследование плазменного звена гемостаза (определение активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени), исследование функциональной активности тромбоцитов; определение количества тромбоцитов; определение аФЛ (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт). Исследование плазменного звена гемостаза необходимо проводить всем молодым людям с мигренью и лицам до 50-и лет с инсультом в анамнезе.

Головная боль является одним из наиболее распространенных неврологических проявлений ПАФС (65%) и обычно начинается в молодом или даже детском возрасте [5, 17]. К моменту ее дебюта у части больных уже имеются другие системные проявления ПАФС – чаще всего ливедо и невынашивание беременности. Это отличает головные боли при ПАФС от первичных головных болей, являющихся самостоятельными заболеваниями, и облегчает установление их вторичного характера [5]. Головная боль у беременных отчетливо связана с нарушением мозговой перфузии и часто расценивается, особенно у беременных с гестозом, как признак резкого ухудшения течения заболевания и приводит к досрочному родоразрешению [13]. Проведенные исследования показали, что значительное изменение скорости мозгового кровотока в средней мозговой артерии предшествует появлению неврологической симптоматики [17]. Это подчеркивает значение транскраниальной доплерографии в прогнозировании неврологических осложнений у беременных. Доказано, что мигрени с аурой и без ауры являются независимыми факторами развития инсультов среди беременных и особенно женщин молодого возраста [17].

Головные боли при АФС чаще всего соответствуют мигрени без ауры, реже с аурой, либо головной боли напряжения. Тяжесть головной боли различна. У трети больных наблюдаются тяжелые мигренозные приступы. Частота приступов – от редких до ежедневных. У женщин головная боль нередко усиливается перед менструацией, сопровождается зрительными или речевыми нарушениями, либо транзиторными ишемическими атаками. Примечательно, что головные боли при АФС возникают, как правило, в подростковом периоде и затем могут исчезать на 10-20 лет с повторным возникновением в более старшем возрасте (30-40 лет) [17]. У большинства пациентов отмечается наследственная предрасположенность к головным болям и мигрени. Хотя головные боли служат частым проявлением первичного АФС, ишемические инсульты, развивающиеся у таких больных, в большинстве случаев возникают вне приступа головной боли, патогенетически с ней не связаны и не относятся к мигренозным инфарктам мозга. В патогенезе мигренозной головной боли при ПАФС, скорее всего, имеет значение взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран эндотелия краниальных артерий. По-видимому, это снижает порог чувствительности рецепторов тригеминоваскулярной системы, способствует развитию нейrogenного воспаления, которому отводится значимая роль в генезе мигрени. Кроме того, определенное значение имеет и связывание аФЛ с мембранами тромбоцитов с последующей реакцией высвобождения серотонина – биологически активного моноамина, роль которого в генезе мигренозных головных болей хорошо известна [4].

Существует мнение, что могут иметь значение и нейrogenные механизмы, а именно нарушение иннервации краниальных артерий. При электронной микроскопии биоптатов поверхностной височной артерии обнаружили повреждение иннервирующих артерию миелинизированных волокон при интактности немиелинизированных [5]. Некоторые исследователи не исключают участие и центральных механизмов в генезе головной боли: повышение функциональной активности нейронов ствола мозга, гене-

рирующих приступ мигрени, как результат их взаимодействия с аФЛ [4].

Эпилептический синдром

К частым проявлениям ПАФС относятся эпилептические припадки, в генезе которых имеет значение первичное иммунное повреждение нейронов коры головного мозга [25]. Доля эпилептических приступов в структуре неврологических проявлений ПАФС составляет 23%. Припадки в основном развиваются у женщин (более 90% случаев) и дебютируют в возрасте 20-49 лет (в среднем в 35 лет) с частотой от единичных в течение года до еженедельных. В структуре эпилептических приступов почти с одинаковой частотой присутствуют генерализованные, комплексные парциальные припадки и их сочетание. Простые парциальные припадки редки. Эпилептиформная активность на ЭЭГ при ПАФС с эпилептическими припадками регистрируется почти в 90% случаев, однако она крайне редко ассоциируется с локализацией инфарктов мозга, выявляемых при нейровизуализации.

Источники генерации разрядной активности, согласно данным многошаговой дипольной локализации (использование зарегистрированного распределения потенциального поля на скальпе для поиска или нахождения, выявления параметров дипольных источников его сформировавших), в большинстве случаев располагаются в височных или височно-лобных долях мозга, что согласуется с частым наличием у больных комплексных парциальных припадков [21]. Эпилептические приступы при ПАФС обычно хорошо контролируются противосудорожными средствами. Рефрактерные к противосудорожному лечению пароксизмы встречаются редко (9% случаев) – обычно у больных с высокими титрами антикардиолипиновых антител [4].

Синдром Снеддона

Синдром Снеддона (СС) включает в себя сочетание цереброваскулярных нарушений и распространенного ливедо. Заболевание чаще развивается у женщин и начинается в молодом или даже детском возрасте. Отмечают распространенное невоспалительное поражение артерий небольшого и среднего диаметра, тромбы в просвете сосудов [20]. Вырабатываемые при АФС антифосфолипидные антитела вмешиваются в коагуляционный каскад и индуцируют гиперкоагуляцию. аФЛ выявляются приблизительно у 80% больных с синдромом Снеддона. Цереброваскулярные нарушения при синдроме Снеддона представлены ишемическими инсультами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Острые и хронические нарушения кровообращения, особенно без патогенетического лечения, с течением времени приводят к диффузному поражению мозга – энцефалопатии. Вторым по частоте неврологическим проявлением синдрома Снеддона после нарушений мозгового кровообращения являются эпилептические припадки. Среди системных проявлений синдрома наиболее часто встречаются артериальная гипертензия и кардиальная патология (поражение клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца). Тромбозы периферических вен встречаются примерно у 1/4 больных. Основное гематологическое проявление синдрома Снеддона – тромбоцитопения, чаще умеренная ($70-100 \times 10^6 /л$), которая не требует специального лечения [3].

Хорея

Хорея – нечастый неврологический признак ПАФС (до 15%), но нередко служит его первым клиническим проявлением и часто развивается уже в течение первого года возникновения АФС [15]. В большинстве случаев она развивается в детском или пубертатном возрасте, ассоциируясь с началом менструаций или с нерегулярностью

менструального цикла. Хорея может возникать во время беременности, после родов или на фоне приема эстрогенсодержащих контрацептивов, что клинически свидетельствует об определенной роли в ее генезе гормональных нарушений. Основным механизмом развития хореи при АФС служит иммунно-опосредованное повреждение нейронов базальных ганглиев, приводящее к повышению их метаболизма. Хорея не связана с инфарктами мозга в области подкорковых ганглиев, так как они не обнаруживаются при нейровизуализационном исследовании [4].

Синдром, имитирующий рассеянный склероз

Синдром, имитирующий рассеянный склероз, встречается примерно в 12% случаев ПАФС и проявляется разнообразием неврологической симптоматики: гемипарезы, парепарезы, атаксия, головокружение, двоение, дизартрия, снижение остроты зрения [4].

D. Karussis и соавт. в качестве характерной черты данного синдрома называют постепенную прогрессирующую миелопатию, зрительную невропатию (или их сочетание) и спинocerebellарный синдром [4]. Клинические особенности, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике синдрома, имитирующего рассеянный склероз, и собственно рассеянного склероза – к моменту его появления, как правило, у всех больных уже имеются характерные для первичного АФС системные или неврологические проявления (невынашивание беременности, инфаркт миокарда, периферические и церебральные венозные тромбозы, мигренозные головные боли). Они предшествуют появлению симптомов синдрома, имитирующего рассеянный склероз, на срок от нескольких месяцев до 8-и лет. Иногда в процессе заболевания развиваются эпилептические припадки, что нехарактерно для рассеянного склероза. Очаговые изменения, выявляемые в белом веществе головного мозга с помощью МРТ, при синдроме, имитирующем рассеянный склероз, по сравнению с изменениями при рассеянном склерозе имеют несколько меньшие масштабы, реже вовлекают ствол головного мозга и чаще сочетаются с небольшими очагами в подкорковых ганглиях [4]. В генезе повреждения белого вещества головного мозга при синдроме, имитирующем рассеянный склероз, могут иметь значение антитела к нейроспецифическим белкам – основному белку миелина, глиофибрилярному белку, нейроспецифической энolahе. Нельзя также исключать того, что эти антитела вырабатываются в ответ на повреждение вещества мозга под действием какого-то патогенетически значимого фактора. Таким фактором может быть инфекция, которой сейчас придают большое значение в генезе ПАФС [4].

Невропатия зрительных нервов

Встречается при ПАФС примерно в 9% наблюдений [4, 14]. Симптомы невропатии зрительного нерва проявляются снижением остроты, как правило, в виде двустороннего процесса, происходящего постепенно. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов не приостанавливает его, хотя эффективно в предотвращении повторных цереброваскулярных эпизодов. Отмеченные особенности согласуются с предположением о роли иммунного повреждения (опосредованное иммунологическое повреждение фосфолипидов мембран), а не ишемии в генезе зрительной невропатии. Какие антитела определяют иммунное повреждение – неизвестно.

При односторонней остро развивающейся зрительной невропатии придается значение тромбозу снабжающих кровью нерв сосудов, причем она может быть первым клиническим проявлением АФС. Хотя в этих случаях нельзя исключить и роли острого иммунного воспаления, с чем соотносится значительное восстановление зрения после пульс-терапии метипредом [4].

Периферическая невропатия

Для периферической невропатии при ПАФС (примерно 6%) характерно симметричное поражение чувствительных волокон периферических нервов ног, реже рук [4]. Симптомы периферической невропатии не служат ранним проявлением АФС. Обычно они возникают через несколько лет после возникновения других проявлений АФС (тромбозы, невынашивание беременности, цереброваскулярные нарушения, эпилептические припадки, ливедо), нарастают постепенно и включают разнообразные парестезии, боли, снижение поверхностной чувствительности, гиперпатию в дистальных отделах конечностей и на лице. Двигательные волокна страдают реже и в меньшей степени: незначительная слабость дистальных отделов рук, легкая гипотрофия мышц кистей. Снижение сухожильных и периостальных рефлексов нехарактерно. Более того, они обычно повышены, очевидно, вследствие сопутствующего поражения пирамидных трактов. При электронномикроскопическом исследовании биоптатов *nervus suralis* отмечаются признаки хронической невропатии с выраженными явлениями регенерации и смешанным типом повреждения нервных волокон – сочетанием аксональной дегенерации как миелинизированных, так и безмиелиновых волокон и сегментарной демиелинизацией при отсутствии признаков воспалительных изменений в нерве [4, 24].

В генезе периферической невропатии, по-видимому, играет роль не ишемия, а первичное иммунное повреждение. На это косвенно указывают меньшая выраженность (или отсутствие) цереброваскулярных нарушений при ПАФС с периферической невропатией, чем без нее [4]; достаточно селективное симметричное постепенно нарастающее поражение чувствительных волокон; отсутствие тромбоза питающих нерв артерий по данным гистологического исследования и неэффективность лечения антикоагулянтами и антиагрегантами [4, 24].

Конкретный вид патогенетически значимых антител не установлен. Ассоциация периферической невропатии с анемией дает основание предполагать, что вызывающие их антитела имеют общие антигенные детерминанты. Еще одной потенциальной причиной повреждения периферических нервов может быть персистирующая нейротропная инфекция.

Синдром миастении

Синдром миастении развивается у больных с ПАФС очень редко: его частота среди неврологических нарушений составляет менее 1% [5]. Синдром миастении представлен патологической утомляемостью периферических мышц, нарушением речи, глотания, дыхания с подтверждением по данным электронейромиографии, включая пробу с прозеринем. Его появление связано с выработкой антител к ацетилхолиновым рецепторам, обнаруживаемыми при двукратном исследовании сыворотки крови. Наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам при ПАФС указывает на то, что прогрессирование иммунопатологического процесса приводит к появлению клона В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, не относящиеся к аФЛ [4].

Синдром паркинсонизма

Синдром паркинсонизма несосудистого генеза редко развивается у больных с ПАФС, составляя среди неврологических проявлений менее 1% [4]. Одновременно с синдромом паркинсонизма возможно развитие периферической сенсорной невропатии демиелинизирующего типа. При МРТ головного мозга обнаруживается поражение белого вещества (лейкоареоз), что нетипично для идиопатического паркинсонизма [4]. Связь лейкоареоза с ишемией мозга маловероятна, так как в случаях наличия в клинической картине синдрома паркинсонизма отсутствовали цереброваскулярные нарушения, артериальная гипертензия

и атеросклероз. Предполагается, что в генезе паркинсонизма имеет место первичное, очевидно, иммунное повреждение стрионигральной системы и путей, связывающих ее с лобными долями мозга. Возможна общность иммунных механизмов, лежащих в основе поражения головного мозга и периферической нервной системы, если учесть факт одновременного развития синдрома паркинсонизма и синдрома периферической невропатии [4].

Патогенетическая роль аФЛ маловероятна при учете редкости синдрома паркинсонизма среди неврологических проявлений ПАФС. По-видимому, имеют значение еще не идентифицированные нейроспецифические антигены [4, 23].

Острые психозы и когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения являются одним из вариантов неврологической симптоматики при АФС, возникающей независимо от предшествующих заболеваний ЦНС. Сетчатое ливедо и множественные микроинфаркты в коре и прилежащем белом веществе головного мозга, причиной которых служит окклюзирующий процесс в артериях поверхности мозга, диагностированные на МРТ, повышают риск развития когнитивных нарушений у лиц с АФС [27]. Острые психозы также относятся к редким неврологическим проявлениям у больных с ПАФС (менее 2%) и представлены немотивированным страхом, клаустрофобией, слуховыми и зрительными галлюцинациями устрашающего характера, депрессивным состоянием [4]. Критика по отношению к психическим расстройствам у пациентов, как правило, остается сохранной. Психические расстройства не связаны с острым нарушением мозгового кровообращения, а нейровизуализационное исследование (в известных случаях сочетания первичного АФС и острых психозов) не выявило очаговых изменений в функционально значимых для психики зонах мозга. Предполагается, что патогенез острых психозов при первичном АФС обусловлен первичным иммунным повреждением мозга. В то же время патогенетически значимых антител не установлено [4].

Инсульты

В настоящее время известно, что АФС является одной из главных и частых причин возникновения инсультов у молодых лиц [4]. Клинический спектр ишемических поражений мозга при АФС обширен и включает в себя проявления от транзиторных ишемических атак до очаговых поражений, таких как амавроз, обширные инфаркты мозга, атаксии и деменции [21]. Чаще всего сосудистое поражение при АФС затрагивает бассейн средней мозговой артерии [24]. Отмечается склонность к рецидивированию инсульта при АФС, ему часто предшествуют транзиторные ишемические атаки. Характерно быстрое регрессирование симптоматики. Некоторые нарушения мозгового кровообращения протекают без симптомов и оказываются случайной находкой при МРТ. Рецидивирующие инсульты приводят к развитию мультиинфарктной деменции [1, 2, 10]. Именно склонность к инсультам (артериальным) выделяет и дифференцирует АФС от других менее опасных гиперкоагуляционных синдромов, таких как мутация фактора V Лейдена [21].

Диагностика

Для АФС типична тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов колеблется от 70 до 100x10⁹/л и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается кумбс-положительная гемолитическая анемия (10%), реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

АФС считается достоверным при сочетании по крайней мере одного клинического и одного лабораторного признака (Табл.1 и 2).

Таблица 1. Клинические критерии АФС [30]

1. Сосудистый тромбоз	Один или более случаев: - артериального, или - венозного, или - тромбоза мелких сосудов, в любом органе или ткани, подтвержденный УЗИ, доплеровским исследованием или гистологически. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть значительных воспалительных изменений в стенке сосуда
2. Патология беременности	- 3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности с исключением анатомических, генетических, гормональных причин, или - 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроках более 10-и недель, или - 1 и более недоношенный ребенок или морфологически нормальный новорожденный, рожденный до 34-й недель гестации, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой плацентарной недостаточностью

Таблица 2. Лабораторные критерии АФС [30]

1. Антикардиолипидные антитела (АКА)	- наличие изотипов IgG и M в средних или высоких титрах; - повторно обнаруженные АКА не менее чем через 12 недель и выявленные с помощью стандартизованной ИФА-тест системы;
2. Антитела к бета-2 гликопротеину	- обнаружение классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизованной ИФА-тест системы; - обнаруживаются в плазме крови в двух и более случаях с 12-недельным промежутком - определение ВА согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам);
3. Волчаночный антикоагулянт (ВА)	- исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)

Изменения в общем анализе крови при АФС включают: увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), умеренную тромбоцитопению ($70-120 \cdot 10^9/\text{л}$), которая должна быть зарегистрирована не менее 2-х раз; лейкоцитоз; кубсположительную гемолитическую анемию.

Эксперты рекомендуют отдельно классифицировать больных АФС на следующие категории: 1) присутствует

более 1-го лабораторного критерия в любой комбинации, 2) изолированный волчаночный антикоагулянт, 3) только антитела к кардиолипину, 4) только антитела к бета-2-гликопротеину [30].

Таким образом, АФС, как наиболее частая форма ГС, при котором нередко одновременно выявляются поражения нервной системы и акушерская патология, требует особого внимания для своевременной и ранней диагностики, особенно у планирующих беременность и беременных женщин, с целью профилактики тяжелых осложнений, как у самой роженицы, так и у плода. В настоящее время данный синдром описан и диагностирован как у взрослых, так у детей и новорожденных. Прослеживается связь между высокими титрами аФС у беременной женщины и рождением ребенка с последующими осложнениями и клиническими проявлениями АФС, в частности со стороны ЦНС. Важной и наиболее распространенной жалобой у таких женщин со стороны нервной системы является головная боль, которая может быть субклиническим проявлением ишемического поражения сосудов головного мозга, а наиболее часто при АФС поражается средняя мозговая артерия с последующим развитием инсультов. Доказано, что значительное изменение скорости мозгового кровотока в средней мозговой артерии предшествует появлению неврологической симптоматики. Это подчеркивает значение транскраниальной доплерографии в прогнозировании неврологических осложнений у беременных.

Литература

1. Голубева В. В., Струценко А. А., Соловьева А. И. и др. Антифосфолипидный синдром с хореическими проявлениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2000, № 12, с. 89-92.
2. Евтушенко С. К., Иванова М. Ф., Евтушенко И. С., Москаленко М. А. Диагностика антифосфолипидного синдрома в неврологии. Украинский медицинский часопис, 2004, VII/VIII, № 4(42), с. 35-38.
3. Калашникова Л. А. Синдром Снеддона. Российский медицинский журнал, 2001, № 4, с. 27-31.
4. Калашникова Л. А. Неврология антифосфолипидного синдрома. Л. А. Калашникова. М, Медицина, 2003, с. 256.
5. Калашникова Л. А. Неишемические неврологические проявления у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. Л. А. Калашникова. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2005, № 105, с. 18-23.
6. Клюквина Н. Г. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение. Лечащий врач: медицинский научно-практический портал, 2005, 04.
7. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром: монография. Е. Л. Насонов, Москва, 2004, с. 440.
8. Новик Г. А., Калинина Н. М., Аббакумова Л. Н. и др. Антифосфолипидный синдром у детей. Лечащий врач, 2009, № 4, с. 30-33.
9. Новик Г. А., Аббакумова Л. Н., Кикнадзе К. Г. Антифосфолипидный синдром у детей. Медицина неотложных состояний, 2011, № 6 (37), с. 9-12.
10. Пономарева Е. Н., Синевич П. А., Пономарев В. В., Антоненко А. И. Неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме. Неврологический журнал, 2002, № 2, с. 22-24.
11. Таболин В. А. Клинические проблемы антифосфолипидного синдрома в неонатологии. В. А. Таболин, М. Г. Гениевская, А. Я. Ильина. Каф. дет. болезней №2 педиатр. ф-та с курсом диетологии и нутрициологии ФУВ РГМУ, каф. акуш. и гинекол. ММА им. И.М. Сеченова. Патология новорожденных и детей раннего возраста: курс лекций (электронный ресурс). Москва, 2005.

Полный список литературы доступен по запросу в редакции