

**ЕЛЬЧАНИНОВ А. П., АМОСОВА Н. В., ЖУРАВЛЁВ П. В., ЛАПШОВА Ж. Н.  
АНТИФОСФОЛИПИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕМОСТАЗА – ФАКТОР РИСКА  
РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ И  
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ**

***Ельчанинов Александр Петрович***

профессор, доктор медицинских наук,  
заведующий отделением неврологии №1  
Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова  
E-mail: apelchaninov@mail.ru

***Амосова Надежда Владимировна***

врач невролог, Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
E-mail: rebecca\_aleks@mail.ru

***Журавлев Павел Викторович***

врач невролог, Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
E-mail: doctor-nerv2012@mail.ru

***Лапшова Жанна Николаевна***

врач невролог, Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова

***Аннотация.*** В настоящее время доказаны преимущества хирургических методов профилактики ишемического инсульта по сравнению с консервативными мероприятиями для пациентов с гемодинамически значимым сужением магистральных артерий головы. Одним из осложнений каротидной эндартерэктомии может быть рестеноз. В статье приводятся сведения о возможной роли антифосфолипидной активности гемостаза в его развитии, а также собственные данные об эпидемиологии инфаркта мозга при антифосфолипидном синдроме.

***Ключевые слова:*** антифосфолипидная активность гемостаза, эндартерэктомия, рестеноз, инсульт.

**ELCHANINOV A.P., AMOSOVA N.V., ZHURAVLEV P.V., LAPSHOVA J.N.  
ANTIPHOSPHOLIPID ACTIVITY OF HEMOSTASIS AS A RISK FACTOR FOR  
RESTENOSIS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY AND ISCHEMIC STROKE IN  
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**

***Elchaninov Alexandr Petrovich***

Professor, doctor of medical Sciences,  
head of the neurology Department №1,  
the L.G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg.  
E-mail: apelchaninov@mail.ru

***Amosova Nadezhda Vladimirovna***

Neurologist, the L.G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg.  
E-mail: rebecca\_aleks@mail.ru

***Zhuravlev Pavel Victorovich***

Neurologist, the L.G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg.  
E-mail: doctor-nerv2012@mail.ru

***Lapshova Janna Nicolaevna***

Neurologist, the L.G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg.

***Summary.*** Today advantages of the surgical methods of stroke prevention compared with the conservative treatment for patients with hemodynamically significant stenosis of brachiocephalic arteries are proven. One of the complications of carotid endarterectomy is arteria restenosis. In this article information about possible role of antiphospholipid activity of hemostasis

*in restenosis progress and acquired data about stroke frequency in patients with antiphospholipid syndrome is presented.*

**Keywords:** *antiphospholipid activity of hemostasis; carotid endarterectomy; restenosis; stroke.*

Эффективность хирургической коррекции нарушенного кровотока в профилактике ОНМК доказана многочисленными исследованиями [1]. Самые крупные — ECST (1991), NASCET (1991), ACAS (1995) — продемонстрировали эффективность хирургического лечения у асимптомных и симптомных пациентов с критической степенью стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) (70–99%). В результате проведения этих исследований были сделаны выводы, которые стали основополагающими при определении тактики лечения больных с манифестирующими признаками недостаточности мозгового кровообращения, так называемых симптомных больных [2].

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) считается операцией с долговременным эффектом, однако в определенном числе случаев возможно развитие рестеноза сонной артерии, при котором иногда появляется неврологическая симптоматика и даже требуется повторная КЭАЭ. С помощью цветного доплеровского картирования выявлено асимптомное сужение до 55-60% в месте операции через 1 месяц после КЭАЭ у 11,8% [3]. Сообщают, что общая частота симптоматических рестенозов и тромбозов составляет 9%, а иммуноморфологическое исследование с использованием поликлональных антител в 2 из 3 образцов ткани из области рестеноза не выявило признаков атеросклероза, хотя с момента первичной операции прошло 8 и 11 лет [4]. Получены данные, что умеренный стеноз внутренней сонной артерии в 20–25% случаев вызывается различными видами васкулитов [5]. Обращает внимание, что больные облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с тромбофилиями имеют большую вероятность поздних тромботических реокклюзий зон реконструкции, чем без указанных состояний [6]. Среди системных факторов риска развития рестеноза после КЭАЭ фигурирует более молодой возраст [4]. Наличие антифосфолипидов (АФЛ) в крови у молодых больных с рестенозом аортокоронарного шунта послужило поводом для обсуждения роли этих антител в генезе рестенозов [7,8]. В указанном аспекте прослеживается роль аутоиммунной агрессии, которая, как и при инфаркте мозга, может иметь отсроченное действие [9].

Общепризнана этиологическая и патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта (ИИ), а также его слабая чувствительность к современным средствам регуляции артериального давления, гемостаза, уровня липидов крови и т.д. При этом объем инфаркта, и патогенез ИИ имеют наибольшее значение в прогнозе жизни пациента. В то время как биохимические механизмы ишемического повреждения мозга являются универсальными, существуют несколько различных причин развития инсульта. Криптогенный ИИ встречается в 24 – 36% случаев [10]. Опыт показывает, что число подтипов инфаркта мозга возрастает по мере накопления знаний о его этиологии, патогенезе и особенностях клиники [11]. К тому же, раннее выявление ведущего механизма ишемии мозга и факторов риска рестеноза после КЭАЭ имеет принципиальное значение для создания верной стратегии лечения больного [12]. Считается, что примерно 50% ИИ вызываются атеросклеротическим тромбозом внечерепных и, реже, крупных внутричерепных артерий. Вместе с тем, сейчас возможность острой и хронической церебральной гипоперфузии связывают не с механическим препятствием кровотоку из-за атеросклероза магистральных артерий головы или липогиалинозом артериол, а с эндотелиальной дисфункцией [13]. При этом особую роль в повреждении эндотелиоцитов может иметь антифосфолипидная активность гемостаза (АФЛАГ) уже потому, что 30-70% АФЛ реактивны к внутренней стенке сосудов, кардиолипину и другим компонентам митохондрий [14, 15]. Установлено, что недостаток кислорода и других источников энергии, сочетающийся с нарушением метаболизма эндотелиоцитов мозговых капилляров, ведет к накоплению потенциальных нейротоксинов в интерстициальной жидкости мозга [11]. Можно полагать, что АФЛАГ, обладая противомитохондриальной активностью, предопределяет перечисленные изменения

задолго до вовлечения в патологический процесс микроциркуляторного русла, а при ИИ способствует его прогрессивному течению в силу усиления энергетического дефицита в ишемизированной ткани. Согласно мнению Международного Общества Тромбоза и Гемостаза (ISTH), антифосфолипидный синдром (АФС) определяется как невоспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием АФЛ у пациентов с повторными артериальными или венозными тромбозами и повторными осложнениями беременности. Т.к. АФЛАГ является очерченной коагулопатией – гиперкоагуляционным состоянием крови, или ГСК, характеризующейся всеми клиническими и лабораторными признаками повышенного ускоренного свертывания крови при отсутствии тромбозов, ее мы рассматриваем предшественницей АФС и основой многих нетромботических неврологических проявлений [16].

Сегодня можно клинически диагностировать и гемorragические проявления, и тромбообразование, но точно поставить диагноз возможно только с помощью лабораторных методов исследования. Однако большинство существующих методов лабораторной оценки гемостаза нечувствительны к выявлению ГСК. Рутинно используемые клоттинговые тесты определения АЧТВ, ПВ чаще всего остаются неизменными даже при наступлении тромбоза, повышение Д-димера лишь косвенно оценивает тромбинемия, а определение отдельных факторов – фибриногена, факторов VIII и vWF, протеинов С и S, АТ III может выявить отклонения от референтного интервала, но не позволяет судить о ГСК в целом [17].

Известно, что в части случаев при очевидной аутоиммунной тромбофилии стандартизированный иммуноферментный анализ (ELISA) не выявляет «классических» АФЛ: антител к кардиолипину (АКЛ), волчаночного антикоагулянта (ВА), молекул с аффинитетом к  $\beta_2$ -гликопротеину I, аннексину V, протромбину. Многие пациенты при отрицательных тестах на АКЛ и ВА будут иметь антитела к другим подгруппам фосфолипидов (антифосфатидилсерин, антифосфатидилхолин, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилглицерол, антифосфатидилэтаноламин, антитела к фосфатидиловой кислоте) [18]. Но и в этих случаях возможно временное отсутствие или снижение уровня АФЛ (реверсия серо+ в серо-), вызванное их острым потреблением в процессе тромботического эпизода, спонтанными колебаниями уровня антител. Не является аксиомой широко распространенное мнение о пропорциональности риска тромбоза уровню АФЛ. Так, при изучении инсульта у молодых женщин дозозависимости между титром АФЛ и риском ИИ установлено не было [19].

К объективным методикам оценки кровоснабжения ткани селезенки и состояния иммунной системы относится скинтиграфия [20]. В нашей клинике у молодых лиц с ИИ (ВОЗ относит к молодому возрасту лиц от 15 до 45 лет) практикуется обязательная пошаговая диагностика АФЛАГ - АФС, начиная с оценки перфузии селезенки с помощью гамма-камеры, визуализирующей степень поглощения в этом фильтре кровообращения коллоидного раствора, меченого  $^{99m}\text{Tc}$ . Радионуклидный метод снимает трудности в диагностике АФЛАГ и расширяет понятие «серонегативного» АФС. Это тем более важно потому, что клинические проявления АФЛАГ наблюдаются и при низких значениях АФЛ [21]. Функциональная гипоспления нередко опережает выявление АФЛ и по нашему мнению является надежным маркером системной ангиокоагулопатии, вызванной АФЛАГ, с вторичным митохондриальным дистрессом [16].

Радионуклидный метод снимает трудности в диагностике АФЛАГ и расширяет понятие «серонегативного» АФС. Это тем более важно потому, что клинические проявления АФЛАГ наблюдаются и при низких значениях АФЛ [21, 19]. Функциональная гипоспления нередко опережает выявление АФЛ и, по нашему мнению, является надежным маркером системной ангиокоагулопатии, вызванной АФЛАГ, с вторичным митохондриальным дистрессом [16].

В итоге комплексного клинико-инструментального-лабораторного обследования удалось раскрыть в большинстве случаев сущность возникновения ИИ (таблица), а,

следовательно, своевременно начать патогенетическую терапию. По данным нашего госпитального регистра инсульта за последние 6 лет церебральный тромбоз в результате коагулопатии, вызванной АФЛАГ, составляет в среднем 16,8% (таблица). Этот показатель близок к данным других авторов [22].

Таблица - Распределение больных с инфарктом мозга в зависимости от подтипа ИИ в 2010-2015 гг.

№	Нозологические формы в соответствии с МКБ 10	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	ИИ гемодинамический (I63.2)	5,0%	2,3%	4,1%	2,4%	4,1%	2,7%
2	ИИ лакунарный (I63.3)	15,4%	11,9%	10,5%	16%	10,5%	18%
3	ИИ кардиоэмболический + местный (I63.4) *	22%	31,6%	45,6%	36,3%	45,6%	41%
4	ИИ атеротромботический (I63.5)	45,0%	42,4%	22,8%	12,3%	22,8%	14%
5	ИИ при АФС (I63.8)	10,0%	11,3%	17,0%	21,2%	17%	24%
6	ИИ криптогенный	2,5%	0,6%	0%	0%	0%	0%
7	Всего острых инфарктов мозга	100%	100%	100%	100%		

Изучение проблемы претромбоза системы гемостаза активно продолжается. К редким в общей популяции, но гораздо более частым у больных молодого возраста причинам ИИ относится АФС [23]. В связи с возможностью вклада АФЛАГ в развитие рестеноза, оперированные по поводу атеросклеротических субокклюзий сонных артерий, нуждаются в исследовании крови на аутоиммунную тромбофилию и превентивной фармакологической коррекции выявленной формы ГСК.

#### Список литературы

1. Chaturvedi S. Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / S. Chaturvedi, A. Bruno, T. Feasby // *Neurology*. – 2005. – V.65 – P.794-801.
2. Selim M. Perioperative stroke / M. Selim // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol.356. – №7. – P.706–713.
3. Ахметов В.В. Сравнение хирургических и консервативных методов вторичной профилактики каротидного ишемического инсульта / В.В. Ахметов, В.А. Лемнев, В.И. Скворцова, Г.С. Алексеева, Л.В. Стаховская // *Лечение нервных болезней*. – 2005. – №3 – С.23-26.
4. Покровский А.В. Клиническое течение рестенозов после каротидной эндартерэктомии / А.В. Покровский, Д.Н. Джибладзе, П.Ю. Орехов, О.В. Лагода, Б.В. Шехонин // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1998. – № 1. – С.10-15.
5. Welling R.E. Total occlusion of the intracervical internal carotid artery secondary to vasculitis / R.E. Welling // *Surgery*. – 1985. – Vol.97. – P.507-510.
6. Полянцев А.А., Мозговой П.В., Фролов Д.В. Тромбофилические состояния в патогенезе поздних тромботических реокклюзий у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / А.А. Полянцев, П.В. Мозговой, Д.В. Фролов // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2011. – №2. – С.208-211.
7. Gavaghan T .P. Anticardiolipin antibodies and occlusion of coronary artery bypass grafts / T.P Gavaghan, S.A. Krilis, G.E. Daggard, D.E. Baron, J.B. Hickie, N. Chesterman // *Lancet*. – 1987. – P.977.
8. Bick R.L. Coagulation abnormalities in patients with precocious coronary artery bypass grafting and precutaneous transcatheter angioplasty / R.L. Bick, Y. Ismail, W.F. Baker // *Semin. J. Thromb. Hemost.* – 1993. – №19. – P.411.
9. Герасимова М.М. Роль аутоиммунного воспаления в патогенезе церебральных инсультов / М.М. Герасимова, Ю.В. Антипина // *Нейроиммунология*. – 2003. – №3. – С.25-27.
10. Kittner S.J. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative

Young Stroke Study / S.J. Kittner, B.J. Stern, M. Wozniak, D.W. Buchholz, C.J. Earley, B.R. Feeser // *Neurology*. – 1998. – №50. – P.890-894.

11. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / В.И. Гусев, В.И. Скворцова // М.: Медицина. – 2001. – С.328.

12. Суслина З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, М.А. Пирадова // М.: МЕДпресс-информ. 2008. – С.288.

13. Захаров В.В. Нейропротективная терапия острой и хронической церебральной ишемии / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // *Фарматека*. – 2016. – №7. – С.27-34.

14. Bingley P.J. Antiphospholipid antibody syndrome: a review. / P.J. Bingley, B.I. Hoffbrand // *J. R.Soc.Med.* – 1987. – №80 – P.445-448.

15. Meroni P.L. Anti-mitochondrial type M5 and anti-cardiolipin antibodies in autoimmune disorders: studies on their association and cross-reactivity / P.L. Meroni, E.N. Harris, A. Brucato // *Clin. Exp. Immunol.* – 1987 – №67 – P.484-491.

16. Ельчанинов А.П. К лактатной гипотезе психовегетативного синдрома: пилотное исследование / А.П. Ельчанинов, Н.В. Амосова, Ю.К. Бутман, А.В. Артюшкин, И.Е. Мухина // *Вестник Санкт-Петербургского Университета*. – 2015. – №3. – С.149-164.

17. Наместников Ю.А. Значение теста генерации тромбина в клинической практике / Ю.А. Наместников, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2011. – №4. – С.47-49.

18. Хизроева Д.Х. Сомнительная форма антифосфолипидного синдрома в акушерской практике / Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова // *РМЖ*. – 2006. – Спец. выпуск. – С.18-21.

19. Brey R.L. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women / R.L. Brey, C.L. Stallworth, D.L. McGlasson // *Stroke*. – 2002. – Vol.33. – P.2396-2401.

20. Лишманов Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов // Томск: СГТУ. – 2010. – С.688.

21. Гузов И.И. Тромбофилические состояния при беременности и лабораторные критерии их возникновения как причины осложнений на ранних сроках беременности / И.И. Гузов, А.З. Кашежева, Т.А. Кухорева // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2004. – №3. – С.45-50.

22. Козелкин А.А. Опыт применения препарата нейромидин у больных с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах / А.А. Козелкин, М.В. Сикорская, С.А. Козелкина // *Український вісник психоневрології*. – 2004. – №12. – С.12-14.

23. Пизова Н. В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях / Н. В. Пизова // *Неврол. Нейропсихиатр. Психосом.* – 2012. – № 2. – С.73–78

## References

1. Chaturvedi S. Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / S. Chaturvedi, A. Bruno, T. Feasby // *Neurology*. – 2005. – V.65 – P.794-801.

2. Selim M. Perioperative stroke / M. Selim // *The-New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol.356. – №7. – P.706–713.

3. Akhmetov V.V. Svrnjenje hirurgicheskikh i konservativnih metodov vtorichnoi profilaktiki karotidnovo ishemicheskovo insul'ta / V.V.Akhmetov, V.A. Lemenev, V.I.Skvorcova, G.S. Alekseeva, L.V.Stahovskaya // *Lechenie nervnih boleznei*. – 2005. – №3 – S.23-26.

4. Pokrovskiy A.V. Klinicheskoe techenie restenozov posle karotidnoi endarterektomii / A.V.Pokrovskiy, D.N. Jibladze, P.U.Orekhov, O.V.Lagoda, B.V.Shekhonin // *Jurnal nevrologii i psihiatrii*. – 1998. – № 1. – S.10-15.

5. Welling R.E. Total occlusion of the intracervical internal carotid artery secondary to vasculitis / R.E. Welling // *Surgery*. – 1985. – Vol.97. – P.507-510.

6. Polyantsev A.A., Mozgovoi P.V., Frolov P.V. Trombofilicheskie sostoyaniya v patogeneze pozdних tromboticheskikh reokkluziy u bol'nikh obliteriruuschim aterosklerozom

arteriy nijnikh konechnostei / A.A. Polyantsev, P.V. Mozgovoi, P.V. Frolov // Vestnik experimentl'noy i klinicheskoy hirurgii. – 2011. – №2. – S.208-211.

7. Gavaghan T.P. Anticardiolipin antibodies and occlusion of coronary artery bypass grafts / T.P. Gavaghan, S.A. Krilis, G.E. Daggard, D.E. Baron, J.B. Hickie, N. Chesterman // Lancet. – 1987. – P.977.

8. Bick R.L. Coagulation abnormalities in patients with precocious coronary artery bypass grafting and precutaneous transcatheter angioplasty / R.L. Bick, Y. Ismail, W.F. Baker // Semin. J. Thromb. Hemost. – 1993. – №19. – P.411.

9. Gerasimova M.M. Rol' autoimunnogo vospaleniya v patogeneze cerebralnykh insul'tov / M.M.Gerasimova, U.V.Antipina // Nejroimmunologiya. – 2003. – №3. – S.25-27.

10. Kittner S.J. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study / S.J. Kittner, B.J. Stern, M. Wozniak, D.W. Buchholz, C.J. Earley, B.R. Feuser // Neurology. – 1998. – №50. – P.890-894.

11. Gusev V.I., Skvortsova V.I. Ischemiya golovnoy mozga / V.I.Gusev, V.I.Skvortsova // M.: Meditsina. – 2001. – S.328.

12. Suslina Z.A. Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika / Z.A.Suslina, M.A.Piradova // M.: MEDpress-inform. 2008. – S.288.

13. Zakharov V.V. Nejroprotektivnaya terapiya ostroy i hronicheskoy cerebral'noy ishemii / V.V.Zakharov, N.V.Vakhnina // Farmateka. – 2016. – №7. – S.27-34.

14. Bingley P.J. Antiphospholipid antibody syndrome: a review. / P.J. Bingley, B.I. Hoffbrand // J. R.Soc.Med. – 1987. – №80 – P.445-448.

15. Meroni P.L. Anti-mitochondrial type M5 and anti-cardiolipin antibodies in autoimmune disorders: studies on their association and cross-reactivity / P.L. Meroni, E.N. Harris, A. Brucato // Clin. Exp. Immunol. – 1987 – №67 – P.484-491.

16. El'chaninov A.P. K laktatnoy gipoteze psihovegetativnoy sindroma: pilotnoye issledovanie / A.P.El'chaninov, N.V.Amosova, U.K.Butman, A.V.Artyushkin, I.E.Mukhina // Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. – 2015. – №3. – S.149-164.

17. Namestnikov U.A. Znachenie testa generatsii trombina v klinicheskoy praktike / U.A.Namestnikov, O.G.Golovina, L.P.Papayan // Tromboz, gemostaz i reologiya. – 2011. – №4. – S.47-49.

18. Khizroeva D.H. Somnitel'naya forma antifosfolipidnoy sindroma v akusherskoy praktike / D.H.Hizroeva, V.O.Bicadze, S.M.Baimuradova // RMJ. – 2006. – Spec. vipusk. – C.18-21.

19. Brey R.L. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women / R.L. Brey, C.L. Stallworth, D.L. McGlasson // Stroke. – 2002. – Vol.33. – P.2396-2401.

20. Lishmanov U.B. Natsional'noye prukovodstvo po radionuklidnoy diagnostike / U.B.Lishmanov, V.I.Chernov // Tomsk: STT. – 2010. – S.688.

21. Guzov I.I. Trombofilicheskie sostoyaniya pri beremennosti i laboratornye kriterii ih vozniknoveniya kak prichiny oslozhneniy na rannikh srokah beremennosti / I.I.Guzov, A.Z.Kashezheva, T.A.Kukhoreva // Tromboz, gemostaz i reologiya. – 2004. – №3. – S.45-50.

22. Kozelkin A.A. Opyt primeneniya preparata nejromidin u bol'nykh s ischemicheskimi insul'tami v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periodah / A.A. Kozelkin, M.V.Sikorskaya, S.A.Kozelkina // Ukrainskiy vestnik psichonevrologii. – 2004. – №12. – S.12-14.

23. Pizova N.V. Insul'ti pri mitochondrial'nykh zabolevaniyakh / N.V.Pizova // Nevrol. Neyropsihiatr. Psihosom. – 2012. – № 2. – S.73–78.

#### РЕЦЕНЗЕНТ

*Семен Геннадий Федорович - Профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии, доктор медицинских наук.*