

УДК 616.831-005

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-3-42-45

# Развитие мультифокального ишемического инсульта на фоне отмены антикоагулянтной терапии у пациентки с антифосфолипидным синдромом

Ю.Д. Минина<sup>1</sup>, В.А. Калинин<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (Самара, Россия)<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России (Самара, Россия)

## Аннотация

Представлено клиническое наблюдение молодой пациентки с антифосфолипидным синдромом, который явился причиной рецидивирующих острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу и патологии беременности.

В процессе клинико-лабораторного обследования у пациентки диагностирована системная красная волчанка. Для определения этиологии ишемического инсульта и привычного невынашивания беременности пациентке проведен иммунологический анализ крови, по результатам которого выставлен диагноз антифосфолипидного синдрома. Несоблюдение рекомендаций врача по приему антикоагулянта в раннем послеродовом периоде привело к развитию мультифокального ишемического инсульта.

На фоне лечения состояние пациентки улучшилось: очаговая неврологическая симптоматика частично регрессировала, нормализовались лабораторные показатели. В качестве вторичной профилактики тромбозов пациентке назначена антикоагулянтная терапия.

**Ключевые слова:** инсульт, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, антикоагулянтная терапия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Для цитирования:

Минина Ю.Д., Калинин В.А. Развитие мультифокального ишемического инсульта на фоне отмены антикоагулянтной терапии у пациентки с антифосфолипидным синдромом. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(3):42-45. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-3-42-45

## Сведения об авторах

Минина Ю.Д. – врач-невролог. ORCID: 0000-0002-2992-6451

E-mail: jminina1988@gmail.com

Калинин В.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-3233-8324

## Автор для переписки

Минина Юлия Дмитриевна

Адрес: Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, ул. Ташкентская, 159, Самара, Россия, 443095.

E-mail: jminina1988@gmail.com

АФС – антифосфолипидный синдром; АФА – антифосфолипидные антитела; СКВ – системная красная волчанка; ВА – волчаночный антикоагулянт; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; ГРБ – городская клиническая больница; ИАК – иммунологический анализ крови; АКЛ – антитела к кардиолипину; АНФ – антинуклеарный фактор; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; СМА – средняя мозговая артерия.

Рукопись получена: 29.03.2021

Рецензия получена: 30.04.2021

Решение о публикации принято: 19.05.2021

# Development of multifocal ischemic stroke after cessation of anticoagulant therapy in a patient with antiphospholipid syndrome

Yuliya D. Minina<sup>1</sup>, Vladimir A. Kalinin<sup>2</sup><sup>1</sup>Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (Samara, Russia)<sup>2</sup>Samara State Medical University (Samara, Russia)

## Abstract

The clinical case presents a young patient with antiphospholipid syndrome, which was the cause of recurrent acute ischemic cerebrovascular accidents and pathology of pregnancy.

During the clinical and laboratory examination, the patient was diagnosed with systemic lupus erythematosus. To determine the etiology of ischemic strokes and recurrent pregnancy loss, the patient underwent an immunological blood test which led to diagnosing the antiphospholipid syndrome. The patient failed to comply with the doctor's recommendations for taking an anticoagulant in the early postpartum period that resulted in the development of multifocal ischemic stroke.

After treatment, the patient's condition improved, focal neurological symptoms partially regressed, and laboratory parameters returned to normal. As a secondary prevention of thrombosis, the patient was prescribed anticoagulant therapy.

**Keywords:** stroke, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, anticoagulant therapy.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

## Citation

Minina YuD, Kalinin VA. Development of multifocal ischemic stroke after cessation of anticoagulant therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(3):42-45. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-3-42-45

## Information about authors

Yulia D. Minina – neurologist. ORCID: 0000-0002-2992-6451

E-mail: jminina1988@gmail.com

Vladimir A. Kalinin – PhD, Professor, Department of Neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-3233-8324

## Corresponding Author

Yulia D. Minina

Address: Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 159 Tashkentskaya st., Samara, Russia, 443095

E-mail: jminina1988@gmail.com

Received: 29.03.2021

Revision Received: 30.04.2021

Accepted: 19.05.2021

## ВВЕДЕНИЕ

**А**нтифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунная приобретенная тромбофилия, ассоциированная с наличием антифосфолипидных антител (АФА), характеризующаяся рецидивирующим тромбозом (венозным или артериальным) и патологией беременности. Распространенность АФС составляет от 20 до 50 случаев на 100 тыс. человек [1–4].

Выделяют следующие формы АФС: вторичный, развивающийся на фоне аутоиммунных заболеваний, чаще всего при системной красной волчанке, и первичный АФС, являющийся самостоятельной нозологической формой. АФС чаще развивается у пациентов в возрастном диапазоне от 15 до 50 лет. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5:1, при первичном – 3,5:1 [5, 6].

АФА могут присутствовать и в крови здоровых людей, а также у пациентов с инфекционными заболеваниями, со злокачественными новообразованиями, при приеме некоторых лекарств. В данных случаях АФА находятся в крови в низком титре и не приводят к развитию тромбозов или невынашиванию беременности. Также АФА определяются при ряде заболеваний: у 50% больных с системной красной волчанкой (СКВ), у 13% пациентов с инсультом, у 11–29% женщин с преэклампсией, у 9,5% пациентов с тромбозом глубоких вен [1, 7, 8].

Этиология АФС не установлена. Возможно, пусковую роль в развитии данного заболевания играет инфекция, прием эстрогенсодержащих противозачаточных средств, хирургические вмешательства, длительная иммобилизация [9].

К клиническим критериям АФС относятся тромбоз сосуда и акушерская патология. Серологическими маркерами АФС, согласно международным диагностическим критериям, являются: антитела к кардиолипину (АКЛ), и/или волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или анти-β2-ГП1 [10–12].

Современные международные диагностические критерии включают клинические и серологические признаки (таблица 1).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 1984 г.р., с 28 лет состоит на учете у гинеколога по поводу планирования беременности. В течение последнего года получила 3 курса эстрогенсодержащих препаратов – без эффекта. В августе 2014 года проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО),

после которого повышение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) с последующей нормализацией было расценено как наступившая беременность с последующим самопроизвольным прерыванием беременности (других подтверждений беременности не было). Через 2 недели после ЭКО у пациентки остро возникла неврологическая симптоматика: слабость в правых конечностях, изменение голоса, асимметрия лица, с последующим регрессом симптомов в течение 2 часов. Пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение городской клинической больницы (ГРБ), и после проведения МРТ головного мозга диагностирован острый инфаркт во внутренней капсуле слева. С целью уточнения этиологии инсульта пациентке был проведен комплекс лабораторных обследований, включающий иммунологический анализ крови (ИАК). После проведенного обследования выявлены позитивные АФА. В ИАК от сентября 2014 года: антитела к β2-ГП1 IgG – 68,16, (N<10), суммарные АФА IgG – 39,75 (N<10), АКЛ IgG – 6,4, позитивный волчаночный антикоагулянт. В декабре 2014 года после повторного проведения ИАК был выявлен высокий титр АФА и выставлен диагноз АФС. С целью вторичной профилактики тромбоза назначен антагонист витамина К – варфарин в стартовой дозе 5мг/сутки. Пациентка от приема препарата отказалась и самостоятельно перешла на прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг. В марте 2015 года в возрасте 31 года в естественном цикле наступила беременность. Была осмотрена гинекологом, назначено лечение: эноксапарин натрия 0,443мл в сутки, низкие дозы аспирина. На сроке 17 недель произошла внутриутробная гибель плода.

С октября 2016 года ввиду возникновения частой головной боли с локализацией в височных областях пациентке проведено МРТ головного мозга, где выявлены признаки повторного подострого лакунарного ишемического инсульта в правой лобной доле. Пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение ГКБ. В процессе обследования у пациентки впервые был выявлен высокопозитивный антинуклеарный фактор (АНФ). С подозрением на дебют системной красной волчанки была госпитализирована в ревматологическое отделение. На основании наличия у больной артралгий, позитивного антинуклеарного фактора, высокопозитивных АФА выставлен диагноз вероятной системной красной волчанки (СКВ). Учитывая высокий риск тромбоза, наличие позитивных всех 3 типов АФА, поражение жизненно важного органа (головной

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<p>1. <i>Сосудистый тромбоз</i> Один или более клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани. Наличие тромбов должно быть подтверждено доплерографическим исследованием или гистологически.</p> <p>2. <i>Патология беременности</i> а) один или более случаев внутриутробной гибели нормального плода после 10 недель гестации; б) один или более случаев преждевременных родов недоношенным плодом до 34 недель гестации, протекающей с выраженной фетоплацентарной недостаточностью или тяжелым гестозом; в) три или более необъяснимых случая прерывания беременности до 10 недель гестации с исключением анатомических, генетических, гормональных причин и хромосомных нарушений.</p>	<p>1. Антикардиолипидные антитела IgG и (или) IgM в высоких титрах, выявленные в двух или более случаях в течение 12 недель.</p> <p>2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови, выявленный в двух или более случаях в течение 12 недель.</p> <p>3. Антитела к β2 гликопротеину I IgG и (или) IgM изотипов, выявленные в сыворотке или плазме крови в двух или более случаях в течение 12 недель.</p>

Таблица 1. Классификационные критерии АФС  
Table 1. APS classification criteria

мозг), была назначена комбинированная терапия: варфарин в стартовой дозе 5 мг/сутки и ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сутки, плаквенил 200 мг/сутки.

В конце ноября у больной была выявлена беременность на сроке 5–6 недель. Пациентке был отменен варфарин и назначен клексан в дозе 1,0 мл/сутки. Учитывая отрицательную динамику в общем анализе крови (склонность к тромбоцитопении), пациентка была осмотрена ревматологом и принято решение продолжить лечение плаквенилом в дозе 200 мг/сутки. В январе 2018 года на фоне нарастания тромбоцитопении назначена терапия метипредом в дозе 4 мг/сутки. Учитывая обострение СКВ – появление эритемы на лице в виде «бабочки», алопецию, сохраняющуюся тромбоцитопению – больная была повторно госпитализирована в ревматологическое отделение. В процессе клинико-лабораторного обследования пациентке выставлен клинический диагноз «СКВ, хроническая по началу течения, умеренной активности с поражением кожи (эритема), нерубцовая алопеция, иммунологические нарушения (гипокомплементемия С3, АНФ+). Антифосфолипидный синдром, синдром потери плода, рецидивирующие острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, тромботическая микроангиоэнцефалопатия, цервикалгии, высокопозитивные АКЛ, антитела к  $\beta 2$ -ГП1, риск тромбоза высокий. Беременность 15–17 недель».

На фоне проведенного лечения состояние пациентки улучшилось: снизилась выраженность эритемы в типичном месте, на фоне терапии клексаном 1,0 мл достигнута гипокоагуляция (уровень анти-Ха в норме). Выписана в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации по лечению: метипред 4 мг/сутки, плаквенил 200 мг/сутки, клексан 1,0 мл/сутки под контролем анти-Ха-активности плазмы.

В мае 2018 года у пациентки выявлена отрицательная динамика в лабораторных показателях: выраженная тромбоцитопения, изменение анти-Ха-активности плазмы в сторону гиперкоагуляции. Беременность завершилась экстренным родоразрешением путем операции «кесарево сечение» на сроке беременности 30–31 неделя живорожденным ребенком.

Через 5 дней после операции пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями по антикоагулянтной и антиагрегантной терапии: клексан 1,0 мл/сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сутки. После выписки из стационара пациентка самостоятельно прекратила прием препаратов.

Через неделю у пациентки возник приступ с потерей сознания продолжительностью несколько секунд. После приступа отмечались диффузная мышечная слабость, нечеткость речи. Пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение ГKB. Проведено МРТ головного мозга с МР-ангиографией. Заключение: признаки обширного ишемического инсульта в бассейне левой ВСА, лакунарного инсульта в базальных ядрах справа; окклюзия А1 сегмента левой ПМА, окклюзия левой СМА, снижение скорости кровотока по А1 сегменту правой ПМА. В неврологическом статусе при поступлении: менингеальный синдром, грубый

центральный тетрапарез до правосторонней гемиплегии, тотальная афазия. Учитывая клинику активности СКВ – полиочаговость поражения мозга, выраженную тромбоцитопению – принято решение о проведении пульс-терапии метипредом. С целью профилактики тромбоза назначена комбинированная терапия: антиагрегантная (тромбоасс 100 мг/сутки + клопидогрел 150 мг/сутки) и антикоагулянтная (клексан 1,6 мл/сутки) под контролем анти-Ха-активности плазмы. На фоне лечения отмечена положительная динамика в лабораторных показателях (увеличение уровня тромбоцитов, гипокоагуляция) и в неврологическом статусе (снизилась выраженность левостороннего гемипареза, стала произносить отдельные слова). На 40-е сутки пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по приему антикоагулянтной и глюкокортикостероидной терапии: метипред 24 мг/сутки, клексан 0,8 мл/сутки.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье представлен сложный случай развития у молодой пациентки с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой мультифокального ишемического инсульта. По данным литературы, наличие у пациенток во время беременности высокого титра АФА сопряжено с высоким риском потери плода. АФА повышают риск преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и преждевременных родов [13]. У нашей пациентки несоблюдение рекомендаций врача по приему антикоагулянтной и антиагрегантной терапии после операции «кесарево сечение» привело к развитию мультифокального ишемического инсульта в обеих гемисферах головного мозга. Помимо этого тяжесть состояния больной усугубилась усилением активности СКВ, подтверждением этого служит резкая тромбоцитопения, требующая назначения высоких доз глюкокортикостероидов. Известно, что беременность у пациенток с СКВ представляет значительную угрозу как для матери, так и для плода, а частота встречаемости спонтанного аборта, задержки внутриутробного развития плода, мертворождения, преждевременных родов у пациенток с СКВ в два раза выше, чем в общей популяции [14]. Как показали данные метаанализа исходов 2751 беременности, материнские осложнения у пациенток с СКВ и люпус-нефритом включали: обострение волчанки (25,6%), гипертензию (16,3%), нефрит (16,1%); фетальные осложнения включали: спонтанные аборты (16%), задержку внутриутробного развития плода (12,7%), мертворождения (3,6%), неонатальную смерть (2,5%). Частота неуспешных беременностей составляла 23,4%, преждевременные роды – 39,4% [15].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом наблюдении продемонстрирована возможность ранней диагностики таких заболеваний, как АФС и СКВ. При своевременном патогенетическом лечении прогноз течения данных заболеваний благоприятный. Врачи многопрофильных стационаров должны знать о возможностях

ранней диагностики данных заболеваний на основании данных анамнеза (рецидивирующие острые нарушения мозгового кровообращения, привычное невынашивание беременности) и направлять пациентов к ревматологу для проведения скринингового обследования. ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Negrini S, et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):257–267. doi: 10.1007/s10238-016-0430-5
2. Arachchilage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017;178(2):181–195. doi: 10.1111/bjh.14632
3. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48–49:20–25. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
4. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151(1):43–47. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
5. Khamashta MA. *Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome.* London: Springer; 2000.
6. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(4):1019–27. doi: 10.1002/art.10187
7. Andreoli L, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013;65(11):1869–1873. doi: 10.1002/acr.22066
8. Rai R, Swetha T. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(2):89–91. doi: 10.4103/2229-5178.153009
9. Habe K. Presence of antiphospholipid antibodies as a risk factor for thrombotic events in patients with connective tissue diseases and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med.* 2016;55(6):589–95. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5536
10. Aleksandrova EN, Reshetnyak TM, Novikov AA. Immunological characteristics of antiphospholipid syndrome. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2005;(9):12a. (In Russ.). [Александрова ЕН, Решетняк ТМ, Новиков АА. Иммунологическая характеристика антифосфолипидного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2005;(9):12а].
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/ antiphospholipid antibody of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737–40. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x
12. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237–42. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
13. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:435–47. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.005
14. Smyth A, Garovic VD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Minerva Urol Nefrol.* 2009;61(4):457–74. PMID: 19816395
15. Smyth A, Oliveria GH, Lahr BD, et al. A systematic review and metaanalysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060–8. doi: 10.2215/CJN.00240110