

Цыганенко О.В.¹, Волкова Л.И.¹, Алашеев А.М.², Столяр А. Г.²

Неврологические проявления (головные боли и ишемический инсульт) в дебюте атипичного гемолитико-уремического синдрома

1 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, 2 - ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург

Tsyganenko O.V., Volkova L.I., Alashev A.M., Stolyar A.G.

Neurological manifestation (headache and ischemic stroke) is the onset of the atypical hemolytic uremic syndrome

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром является орфанным заболеванием с редким (в 10% случаев) вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы. Возможны следующие проявления: нарушение сознания, судороги, острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, головная боль. Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой в дебюте заболевания преобладала неврологическая симптоматика. **Ключевые слова:** ишемический инсульт, головная боль, атипичный гемолитико-уремический синдром

Summary

Atypical hemolytic uremic syndrome is an orphan disease with a rare (10 % of cases) involvement in the pathological process of the central nervous system. The following symptoms are impaired consciousness, convulsions, strokes, transient ischemic attacks and headache. Presented by the observation of the patient, which had the neurological symptoms at the onset of the disease.

Key words: ischemic stroke, headache, atypical hemolytic uremic syndrome

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное прогрессирующее заболевание с генетической предрасположенностью, крайне высоким риском внезапной смерти и необратимых повреждений жизненно важных органов [3]. В основе патогенеза лежит хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла – так называемой комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1]. Распространенность аГУС составляет 2 на 1000000 населения [8]. Основным органом-мишенью являются почки, однако в ряде случаев возможна генерализация микроангиопатии, приводящей к развитию множественной ишемии с картиной полиорганной недостаточности [2]. Поражение ЦНС встречается в 10% случаев и может проявляться нарушением сознания, судорогами, острыми нарушениями мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками [7,9]. Поражение ЦНС может быть обусловлено артериальной гипертензией и патологическими механизмами, связанными с церебральной ТМА [6].

Материалы и методы

Представляем описание клинического случая пациентки, проходившей лечение в неврологическом отделении для больных с ОНМК, далее в нефрологическом отделении СОКБ №1.

Пациентка Б., 1988 г. р. (27 лет), анамнез отягощен чрезмерным курением до 2-х пачек в день. Дебют заболевания (в 2010г.) с приступов, сопровождавшихся мигреноподобными головными болями кратковременного характера с симпатоадреналовыми и вагосинуслярными симптомами с клиническими признаками ирритации области среднего мозга (лимбико-ретикулярный комплекса), все приступы купировала приемом анальгетиков. Постепенно частота приступов увеличилась: в 2014 году 3-4 раза в неделю, с января 2015 до 3-5 раз в день. При проведении МРТ головного мозга в 2014 г. патологии не было выявлено. В начале марта 2015 увеличилась интенсивность головной боли в момент приступа, исчез эффект от анальгетических препаратов.

Критический эпизод 30 марта 2015, когда головная боль стала максимально выраженной и, помимо симптомов, сопровождавших предыдущие приступы (удушьё,

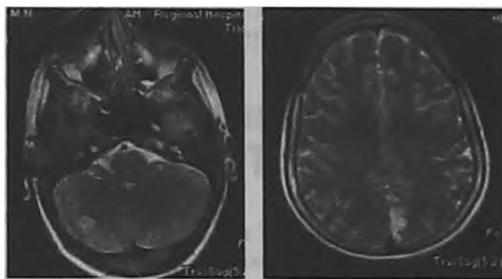


Рисунок 1. МРТ головного мозга (2 сутки после критического эпизода заболевания)

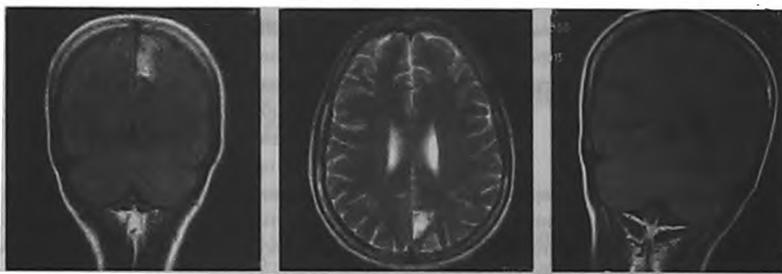


Рисунок 2. МРТ головного мозга (3 месяца после критического эпизода заболевания)

учащенное сердцебиение, побледнение рук и носогубного треугольника, тремор рук, боли в животе), появилось непроизвольное мочеиспускание, рвота, далее остановка дыхания и нарушение сознания до сопора-комы. В неотложном порядке пациентка госпитализирована в стационар, в РАО, проведена трахеостомия, осуществлялась седация и инотропная поддержка. По данным КТ головного мозга (30.03.15): отек головного мозга, данные за очаговое поражение теменной доли слева (энцефалит?). Исключена эпилептическая активность, в ликворе выявлены Ig G к вирусу Эпштейна-Барр. По результатам дополнительных обследований выявлены данные о генерализованном характере процесса: признаки ишемического повреждения сердца, левосторонняя пневмония и гидроторакс.

По МРТ головного мозга (31.03.15): картина подострого ишемического инфаркта на границе бассейнов левых ПМА и СМА, мелкий подострый ишемический инфаркт в правой гемисфере мозжечка, единственный неспецифический очаг в левой теменной доле.

В течение последующих нескольких суток состояние сохранялось крайне тяжелым, прогрессировала полиорганная недостаточность (ОАК: нейтрофильный лейкоцитоз $28 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 24 мм/ч, эритроциты $3.29 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 89 г/л, тромбоциты $67 \cdot 10^9/\text{л}$, шизоцитоз; коагулограмма: смена гиперкоагуляции гипокоагуляцией; бх анализ крови: креатинин 478 мкмоль/л, мочевины 34 ммоль/л, ЛДГ 720 Е/л, ГГТП 64 Е/л, АЛТ 393 Е/л, АСТ 207 Е/л, КФК 1663 Е/л, амилаза 147 Е/л; ОАМ: олигурия, протеинурия; Эхо-КГ: фракция выброса 0,28, сокращение только апикальной части, ЭКГ: не исключаются рубцовые изменения миокарда; КТ органов грудной клетки: двухсторонняя пневмония).

На 3 сутки после отмены седации (05.04.15) уровень

сознания - глубокое оглушение. По КТ (06.04.15) ишемический фокус с геморрагическим пропитыванием в левой теменной доле. На фоне проводимой терапии (глюкокортикостероиды, антибиотики, плазмобмен, гемодиализ, антикоагулянты, гемостатики) - положительная динамика.

На основании клиники острой полиорганной недостаточности без сепсиса, гемолитической анемии (повышение ЛДГ), шизоцитоза, ДВС-синдрома, тромбоцитопении диагностирован синдром тромботической микроангиопатии. Исключен ряд заболеваний, в рамках которых возможен данный синдром, а именно: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (отсутствие дефицита протеазы фактора фон Виллебранда (ADAMTS 13) менее 5%), катастрофический антифосфолипидный синдром (нет антител к кардиолипидам, фосфолипидам), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (отсутствие ПНГ-клона), миелопролиферативное заболевание (отсутствие копий мутантного аллеля JAK-2 V617F). Характерные изменения в системе комплемента (снижение С3, нормальное значение С4) и наличие ТМА позволили диагностировать атипичный гемолитико-уремический синдром.

По завершению 2 месяцев лечения - полное разрешение полиорганной недостаточности, с нормализацией лабораторных показателей, по Эхо-КГ: фракция выброса 0,76, изменения в пределах возрастной нормы. В неврологическом статусе: нарушения чувствительности по полиневритическому типу, левосторонний нижний умеренный периферический монопарез (клиника полиневропатии критических состояний), правосторонний легкий смешанный гемипарез. Пациентка отметила улучшение когнитивных функций. Головные боли с сопутствующей вегетативной симптоматикой регрессировали.

Пациентка включена в регистр пациентов с орфанными заболеваниями Министерства здравоохранения Свердловской области. Получает пожизненную терапию экулизумабом, препарат является гликозилированным гуманизированным моноклональным антителом и связывается с белком C5 комплемента человека, подавляя активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток.

При осмотре в ноябре 2015: правосторонний нижний центральный рефлекторный монопарез, левосторонний нижний легкий дистальный периферический монопарез, гипестезия тыльной поверхности левой стопы. По проведенной ранее МРТ головного мозга (01.07.15): естественная эволюция инфарктов в левом полушарии мозга и правом полушарии мозжечка, неспецифический очаг в левой теменной доле (вероятно, сосудистого генеза).

Результаты и обсуждение

Механизм головной боли, наиболее вероятно, имеет генез, описанный в литературе, как механизм возникновения мигрени при других ТМА. Объясняется усиленным разрушением тромбоцитов и выделением серотонина, вазоактивных веществ, тромбосана, обладающих вазоконстрикторной активностью и способностью повышать сосудистую проницаемость. Свободный плазменный серотонин быстро выделяется, снижается его концентрация не только в плазме, но и в ЦНС. В результате вазоконстрикторные механизмы сменяются вазодилаторными, снижается порог боли, нарушается баланс ноци- и антиноцицептивной систем [4]. Взаимосвязь патологии системы гемостаза и головных болей подтверждают ряд

исследований, показавших, что лечение антикоагулянтами у части пациентов с АФС привело к снижению числа и интенсивности приступов головной боли [5].

Учитывая парасагитальную локализацию, очаг ишемии в левой теменной доле следует рассматривать, как смешанный венозный инфаркт, возникший на фоне гиперкоагуляции, с геморрагическим пропитыванием на фоне гипокоагуляции. Имеющий место периферический парез и чувствительные нарушения по полинейропатии критического состояния.

Заключение

Тяжелое течение цефалгического синдрома с атипичным характером симптомов, прогрессирующее его течение требует проведения детального обследования для исключения нарушений в системе гемостаза, которые могут быть проявлением жизне-угрожающего системного заболевания. Ранняя диагностика позволит своевременно начать специфическую терапию и осуществить профилактику грозных осложнений заболевания. ■

Цыганенко О.В., Волкова Л.И., ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург Лашеев А.М., Сталяр А. Г., ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Волкова Лариса Ивановна vli@okb1.ru, 620102, г. Екатеринбург ул. Волгоградская, 185 СОКБ №1, неврология

Литература:

1. Батюшин М.М., Руденко Л.И., Кожин А. А., Голуб В. В., Дьякин О.Н. Атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения. *Нефрология* 2014;18 :5
2. Лора Ш., Фрему-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром *Нефрология* 2012; 16:2
3. Шпикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Толстова Е. М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом: современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения. 2014; 16:3
4. Шток В. Н. Головная боль М.: Медицинское информационное агентство. 2003; 25-39
5. Cuadrado MJ, Khamashia MA, Hughes GRV. Migraine and stroke in young women. *Q J Med* 2000;93:317–8.
6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. *Nefrologia* 2013; 33(1):27-45
7. Mc Regan S, Chesney R., Kaplan B., Drummond K. Red cell membrane phospholipid abnormalities in the haemolytic urimic syndrome. *Clin. Nephrol.*1981; 15: 14-17
8. Sullivan M., Erlic Z, Hoffmann MM et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genetic* 2010;74: 17-26
9. Turi S., Nemeth I., Vargha I., Matskovics B. Oxidative damage of red blood cells in haemolytic urimic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*1994; 8:26-29