

**В.А. Куташов, О.В. Ульянова**  
**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**  
**АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

*ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России,  
каф. психиатрии и неврологии ИДПО*

**Резюме.** Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к одной из актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины. В связи с разнообразием клинических проявлений АФС является сферой интереса клиницистов различных специальностей – ревматологов, кардиологов, акушеров-гинекологов, гематологов, педиатров. Особый интерес АФС вызывает у невропатологов, так как наиболее частыми проявлениями данного заболевания являются ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК). Реже встречаются эпилептические припадки, деменция, головные боли, хорея, периферическая нейропатия, миело- и энцефалопатии, синдром имитирующий рассеянный склероз. Так как АФС имеет многообразие клинических проявлений, актуальным на сегодняшний день остается вопрос, как о лечении АФС, так и о профилактических мероприятиях.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, нарушения мозгового кровообращения, профилактика, лечение.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – не часто встречающаяся патология, тем не менее вопросы их лечения актуальны. Что современная медицина может предложить на данный момент таким пациентам в условиях многопрофильного стационара?

Лечение и профилактика цереброваскулярных нарушений при антифосфолипидном синдроме связаны прежде всего с коррекцией коагуляционных нарушений, индуцированных антителами к фосфолипидам (ФЛ). Больным с цереброваскулярными нарушениями (ЦВН) и тромбозами целесообразно назначение антикоагулянтов и антиагрегантов.

Первичная профилактика АФС – обнаружение высоких титров антител к КЛ, высокоактивного волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к  $\beta 2$  – гликопротеиду I, которые являются лабораторными маркерами высокого риска развития тромбозов и служит прямым показанием к первичной профилактике [1, 2, 5]. Наличие у больных с антителами к ФЛ системных (нецеребральных тромбозов), невынашивания беременности, ливедо на коже, мигренеподобных головных болей также является показанием для первичной профилактики. Для первичной профилактики тромбозов (не только церебральных) у больных с повышенным уровнем антител к кардиолипинам (КЛ) рекомендуют назначение небольших доз аспирина (75 – 100 мг) [2, 4, 5, 7]. В качестве альтернативы рекомендуют небольшие дозы антикоагулянтов непрямого действия и антималярийных препаратов (плаквенил) [1, 2, 4]. Важной составляющей в первичной профилактике ЦВН при АФС является устранение факторов повреждающих эндотелий: курения, гиперлипидемии, артериальной гипертензии. Противопоказан прием оральных эстрогенсодержащих контрацептивов, а также назначение эстрогенсодержащих препаратов с лечебной целью при нарушении менструального цикла [1, 2, 3, 4].

Вторичная профилактика – профилактика повторных ЦВН у больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения (НМК). Используют антикоагулянты непрямого действия (варфарин). Препараты принимают под контролем уровня протромбина или протромбинового времени. Оптимальным является уровень протромбина 60–70%. В последнее время для контроля лечения антикоагулянтами непрямого действия используют международное нормализационное отношение (МНО). Средний уровень МНО должен быть от 2,0 до 3,0. МНО выше 3,0 свидетельствует о приеме высоких доз антикоагулянтов, что в последующем может приводить к развитию кровотечений, в том числе и субдуральных гематом. Резкая отмена препаратов может привести к развитию тяжелых повторных тромбозов. Причем, применение только низких доз аспирина не предотвращает развитие рецидива тромбоза у данных пациентов.

По литературным данным, на фоне приема аспирина (50 – 100мг) повторные нарушения мозгового кровообращения (НМК) развивались у 17% больных, у 47% больных – урежались, а у 41% – прекращались преходящие НМК. Однако иногда через несколько месяцев или лет лечение одним аспирином становилось неэффективным (возобновлялись преходящие НМК), что требовало назначения антикоагулянтов непрямого действия. Даже временная отмена аспирина может приводить к возобновлению или учащению преходящих или повторных НМК [2, 3, 5, 7].

Комбинированная терапия антикоагулянтами непрямого действия и аспирина назначают в тех случаях, когда монотерапия неэффективна и не позволяет добиться урежения или прекращения НМК.

#### Лечение нарушений мозгового кровообращения.

Патогенетическим лечением ишемического инсульта (ИИ) при АФС является назначение антикоагулянтов прямого действия: гепарина и низкомолекулярных гепаринов (клексан, фраксин, фраксипарин).

Назначают гепарин внутривенно в дозе 10000 ЕД внутривенно капельно однократно, с последующим назначением по 5000 ЕД подкожно 4–6 раз в день в зависимости от тяжести состояния. Тактика лечения варфарином при АФС такая же, как и при других тромбофилиях: назначается насыщающая доза (5–10 мг/сут.) в течение первых 2 дней, а затем, под контролем МНО, проводится подбор оптимальной дозы препарата. Предпочтительно назначение варфарина в дозе 5 мг, так как реже приводит к избыточной антикоагуляции (увеличение МНО>3) и транзиторной гиперкоагуляции, которая связана со снижением уровня белка С в течение первых 36 ч лечения варфарином. При риске рецидивирования артериальных тромбозов у пациентов с АФС следует использовать высокие дозы варфарина, позволяющие поддерживать МНО>3, а при венозных — средние дозы (МНО 2–3). Лечение варфарином обычно позволяет предупреждать рецидивы венозных тромбозов, но у некоторых пациентов с артериальными тромбозами оно недостаточно эффективно. В данных случаях возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами и низкими дозами аспирина (и/или дипиридомола), что наиболее

оправдано у лиц молодого возраста без факторов риска развития кровотечений (вторичный АФС, тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов, связанные с наличием волчаночного антикоагулянта (ВА), дефекты протромбина). Прерывание приема непрямых антикоагулянтов, приводит к рецидиву тромбозов (иногда развитию катастрофического АФС), причем риск развития повторных тромбозов особенно высок в первые 6 мес. после отмены непрямых коагулянтов.

Прием непрямых антикоагулянтов связан с неизбежным риском развития кровотечений, особенно при МНО > 4, и у пациентов с высокими факторами риска кровоточивости: пожилой возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт.ст., диастолическое АД > 100 мм рт.ст.), язвенная болезнь желудка, прием алкоголя, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и др. У многих пациентов с АФС наблюдаются спонтанные колебания МНО, что затрудняет подбор эффективной и безопасной дозы варфарина. Колебания МНО чаще связаны с приемом лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм непрямых антикоагулянтов, многие из которых широко используются в ревматологии (например, цитостатики, глюкокортикоиды (ГК), аллопуринол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), цефалоспорины и др.). Необходимо обратить внимание на трудность подбора дозы непрямых антикоагулянтов при наличии в крови ВА, присутствие которого иногда приводит к ложноположительным результатам, то есть к увеличению протромбинового времени и МНО. В некоторых случаях резистентность к непрямым антикоагулянтам у пациентов с АФС имеет генетическую природу и связана с мутацией факторов V и II свертывания крови. Носителям мутации фактора V следует крайне осторожно назначать непрямые антикоагулянты, прием которых может привести к гиперкоагуляции и образованию обширных язв кожи. При резистентности активированного белка C наблюдаются такие осложнения, как липодерматосклероз, образование дистальных трофических язв, развитие которых связано с распространенным микрососудистым тромбозом [1, 2, 3, 6, 7].

Применение низкомолекулярных гепаринов при лечении НМК предпочтительнее, чем гепарина, что обусловлено следующими факторами. 1) Лучшая биодоступность больших доз и быстрая всасываемость из подкожных депо. 2) Более предсказуемое антикоагулянтное действие. 3) Отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле лечения. 4) Устойчивость к подавляющему действию активированных тромбоцитов и отсутствие связывания с эндотелиальными клетками и плазменными белками, что обеспечивает пролонгирование эффекта. 5) Низкомолекулярные гепарины не стимулируют и не усиливают агрегацию тромбоцитов, а ослабляют ее, что делает предпочтительным их применение с целью профилактики тромбозов. 6) Большое сродство к фактору Виллебранта и меньшая частота геморрагических осложнений. 7) Возможность подкожного введения препаратов в терапевтических целях 2 раза в сутки, период полувыведения составляет 4

часа, эффект препаратов сохраняется до суток. 8) Выведение в основном почками. 9) Меньшая гепаринрезистентность. 10) Меньшая частота развития тромбоцитопений.

Дозы препаратов: эноксапарин натрий (клексан) – профилактическая доза 20–40 мг 1 р/сут, лечебная – 1 мг/кг массы (распределение суточной дозы на 1 или 2 подкожных введения); далтепарин натрий (фрагмин) 2500–5000 МЕ 1–2 р/сут или 50 МЕ/кг массы; надропарин кальций (фраксипарин) 0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1–2 р/сут, лечебная доза – 0,01 мл (95 МЕ)/кг 2 р/сут.

#### Осложнения терапии антикоагулянтами и аспирином.

Кровотечения при приеме антикоагулянтов непрямого действия и аспирина возникают у 8% больных при приеме больших доз антикоагулянтов [2, 4, 5]. Локализация кровотечения различная: носовые, десневые, гематурия. При появлении кровотечений отменяют антикоагулянты, назначают викасол (синтетический аналог витамина К), свежзамороженную плазму (СЖП).

Редким осложнением антикоагулянтов у больных с первичным АФС являются некрозы кожи [2, 3, 4]. Обычно они возникают на 3–8 день лечения и обусловлены тромбозом венул и капилляров подкожно-жировой клетчатки.

Основным осложнением приема аспирина являются боли в области желудка вследствие гастрита или обострения язвенной болезни. В данных случаях назначают водорастворимый или аспирин, покрытый кишечнорастворимой оболочкой. Некоторые больные не могли принимать аспирин из-за аллергических реакций.

#### Антималарийные препараты.

Антималарийные препараты, производные гидроксихлорохина (плаквенил) обладает иммуносупрессивным, противовоспалительным, противотромботическим, гиполипидемическими свойствами. Антималарийные препараты предотвращают развитие тромбозов вследствие их влияния на гемореологические свойства крови: уменьшение агрегации и адгезии тромбоцитов. Под влиянием антималарийных препаратов происходит снижение продукции цитокинов, происходит снижение синтеза интерлейкина –I, фактора некроза опухоли, который повреждают эпителий и способствуют тромбообразованию. Частично протекторное действие может быть обусловлено снижением титров антител к ФЛ[1, 2, 5].

Назначают Плаквенил 200мг. начальная суточная доза 400мг., при достижении терапевтического эффекта, дозу снижают до 200мг. Длительность приема от 3х до 6месяцев.

#### Внутривенно вводимый иммуноглобулин.

Использование препаратов иммуноглобулинов при заболеваниях связанных с иммунными нарушениями, обусловлено их способностью блокировать связывание антител с рецепторами макрофагов, повышать уровень Т-супрессоров, снижать синтез антител[2, 3, 4, 5, 6]. Внутривенно вводимый иммуноглобулин (в дозе 0,4г/кг в течение 3–5дней) применяют в комплексе с антикоагулянтами и антиагрегантами при повторных НМК, тромбоцитопении и системных тромбозах.

### Плазмаферез в отделении гравитационной хирургии и переливания крови.

Среди специфических эффектов плазмафереза выделяют детоксикацию, коррекцию реологических свойств крови, иммунокоррекцию, повышение чувствительности к эндогенным веществам и медикаментозным препаратам. Детоксикационный эффект достигается не только путем элиминации экзогенных и эндогенных токсичных субстанций, но и посредством антиоксидантного действия вследствие активации процессов биотрансформации промежуточных метаболитов, эндотоксинов бактерий до конечных продуктов. Действие плазмафереза, корректирующее реологические свойства крови, реализуется путем влияния на все звенья системы гемостаза: плазменное, клеточное, сосудистое. Особое значение в терапии больных с АФС приобретает удаление в процессе процедуры антифосфолипидных аутоантител, иммунных комплексов, иммуногенных плазменных белков, аутоантигенов, что позволяет снизить активность аутоиммунного процесса. Под действием плазмафереза изменяются функциональные свойства мембран клеток, в частности, повышается деформируемость и снижаются агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов, что особенно важно у больных с АФС, ввиду наличия у большинства из них выраженной гиперкоагуляции. Плазмаферез может быть использован как в качестве подготовки к беременности, так и во время нее. Плазмаферез можно проводить в дискретном или непрерывном режиме с использованием в качестве плазмозамещающих растворов кристаллоидных, коллоидных и белковых препаратов [2, 3, 4, 5, 6]. Плазмаферез назначают в комплексной терапии с антикоагулянтами прямого действия, кортикостероидами при катастрофическом АФС, когда другие виды терапии неэффективны [2, 3].

Рекомендации по профилактике тромбозов у АФС–позитивных больных:

1. Пациенты с бессимптомным течением заболевания:
  - Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75–100мг.)
  - Аминохинолиновые препараты
2. С эпизодом тромбоза: длительный прием непрямых антикоагулянтов (варфарин)
  - венозный тромбоз МНО 2.5 – 3,0
  - артериальный тромбоз МНО  $\geq 3,0$
3. С рецидивирующими тромбозами:
  - варфарин МНО  $\geq 3,0$  + низкие дозы аспирина
4. Резистентные случаи с повторным тромбозом: исключение мутаций свертывающих факторов крови и определение уровня протеина С, гомоцистеина и при их отсутствии:
  - варфарин МНО  $\geq 3,0$
  - иммуносупрессивные препараты
  - (цитостатики, кортикостероиды)
  - иммуноглобулины для внутривенного введения

- плазмаферез

Таким образом, современная медицина имеет в своем арсенале ряд препаратов, воздействующих на различные звенья иммунологического статуса и его нарушения, а также - на изменения гемостаза. Но при выборе терапевтической тактики следует учитывать возможные побочные действия лекарственных средств и проводить тщательный лабораторный контроль не только иммунологических показателей, но и показателей свертывающей и фибринолитической систем – в обязательном порядке [1, 2, 3, 4, 5].

Все пациенты с АФС должны находиться под длительным диспансерным наблюдением, первоочередной задачей которого является оценка степени риска рецидивирования тромбозов и их профилактика. Важная составляющая всех профилактических мероприятий – контроль активности основного заболевания, своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии, инфекционных осложнений, а также воздействие на корригируемые факторы риска тромбозов.

#### *Литература.*

1. Бадюкин В.В. Ревматология. Клинические лекции / В.В. Бадюкин – М.: Литтерра, 2014. – 592с.
2. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. / Л.А. Калашникова — М.: Медицина, 2003. – 256 с.
3. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (опыт собственных 16-летних исследований). / Л.А. Калашникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – №105(2). – С. – 18 – 23.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром./ Е.Л. Насонов– М., 2004. – 440 с.
5. Неврологические проявления у больных с антифосфолипидным синдромом: учебно-методические рекомендации для врачей неврологов, нейрохирургов, травматологов, терапевтов, врачей общей практики, клинических ординаторов и интернов / В.А. Куташов, А.В. Чернов, О.В. Ульянова, Л.А. Куташова. – Воронеж: ВГМУ, 2016. – 92с.
6. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis // The Antiphospholipid Syndrome / Eds R. A. Asherson [et al.] – Boca Raton, 1996. – P. 3– 12.
7. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibodypositive individuals / Erkan D [et al.] // Arthritis Rheum – 2007 – Vol. 56. – P. 2382 – 2391.

#### *Abstract.*

*V.A. Kutashov, O.V. Ulyanova*

#### **BASIC PRINCIPLES OF TREATMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**

*Voronezh State Medical University, Department of Psychiatry and Neurology IDPO*

Antiphospholipid syndrome (APS) refers to date one of the most urgent problems of modern medicine multidisciplinary. Due to the variety of clinical manifestations of APS is a sphere of interest of clinicians of different specialties - rheumatologists, cardiologists, obstetricians, hematologists, pediatricians. Of particular interest APS makes neurologists as the most frequent manifestations of the disease are ischemic cerebrovascular disorder (CVD). Less common are seizures, dementia, headache, chorea, peripheral neuropathy, encephalopathy, and myeloma, simulating multiple sclerosis syndrome. Since the APS has the variety of clinical manifestations, up-to-date, the question remains as to the treatment of APS, and on preventive measures.

**Keywords:** Antiphospholipid syndrome, cerebral circulatory disorders, prevention, treatment.

#### **References.**

1. V.V. Badokin Rheumatology. Clinical lectures / V.V. Badokin – М.: Litterra 2014. – 592s.
2. Kalashnikova L. A. Neurology antiphospholipid syndrome. / L. A. Kalashnikoa – М .: Medicine, 2003. – 256 p.

3. Kalashnikova L. A. Non-ischemic neurological manifestations in patients with primary antifosfolpidnym syndrome (own experience of 16 years of research). / L. A. Kalashnikov // Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakov. – 2005. – №105 (2). – С – 18 – 23.

4. Nasonov E. L. Antiphospholipid syndrome. / E. L. Nasonov– M., 2004. – 440 p.

5. Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome: teaching guidelines for neurologists, neurosurgeons, trauma surgeons, internists, general practitioners, medical residents and interns / V.A. Kutashov, A.V. Chernov, O.V. Ulyanova, L.A. Kutashova. – Voronezh: VSMU 2016. – 92с.

6. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis // The Antiphospholipid Syndrome / Eds R. A. Asherson [et al.] – Boca Raton, 1996. – P. 3– 12.

7. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibodypositive individuals / Erkan D [et al.] // Arthritis Rheum – 2007 – Vol. 56. – P. 2382 – 2391.

**Сведения об авторах:** Куташов Вячеслав Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и неврологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: kutash@mail.ru; Ульянова Ольга Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и неврологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, [alatau08@mail.ru](mailto:alatau08@mail.ru)