

УДК 616.151.5

ББК 54.10

Ч 21



**Чарная М.А., Морозов Ю.А.**

Ч 21 Тромбозы в клинической практике. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 224 с.: ил. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»). ISBN 978-5-9704-0981-7

В книге представлены современные сведения о системе гемостаза и лекарственных средствах, применяемых для профилактики и лечения тромбозов. Обсуждаются вопросы сравнительной эффективности лекарственных препаратов, схемы дозирования и возможные побочные реакции. Особо уделяется внимание лабораторному контролю за проводимой антикоагулянтной терапией. Приводятся современные рекомендации по назначению средств, влияющих на систему гемокоагуляции, при отдельных состояниях и нозологиях. Также рассматриваются отдельные синдромы, сопровождающиеся тромбозом-болическими осложнениями, и пути их коррекции.

Издание предназначено для терапевтов, кардиологов, врачей отделений интенсивной терапии и реанимации, врачей общей практики, сосудистых хирургов, врачей клинических лабораторий, студентов медицинских учебных заведений.

*Работа подготовлена под научной редакцией  
профессора И.И. Деметьевой.*

УДК 616.151.5

ББК 54.10

*Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателя.*

ISBN 978-5-9704-0981-7

© Чарная М.А., Морозов Ю.А., 2009

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

# Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
Этиология, патогенез и факторы риска тромбообразования .....	7
Морфология и типы тромбов .....	13
Исходы тромбозов .....	15
Система гемостаза .....	19
Методы профилактики тромбоэмболических осложнений .....	37
Прямые антикоагулянты (ингибиторы тромбина) .....	39
Непрямые (оральные) антикоагулянты .....	92
Тромболитическая терапия .....	119
Антиагрегантные препараты в профилактике и лечении тромбозов .....	149
Антифосфолипидный синдром .....	172
Гипергомоцистемия и тромбоз .....	190
<b>Приложение 1.</b> Предупреждение венозных тромбозов и тромбоземболий .....	211
<b>Приложение 2.</b> Алгоритм стартового назначения не прямых антикоагулянтов на примере варфарина .....	215
<b>Приложение 3.</b> Профилактика и лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной приемом не прямых антикоагулянтов .....	216
<b>Приложение 4.</b> Рекомендации по совместному назначению некоторых лекарственных препаратов и не прямых антикоагулянтов .....	217
<b>Приложение 5.</b> Содержание витамина К в некоторых продуктах .....	218
Список рекомендуемой литературы .....	219

### Рекомендуемые режимы назначения нефракционированного гепарина при различных заболеваниях

Обобщенные данные о режимах дозирования гепарина при разных состояниях представлены в табл. 10.

**Таблица 10.** Режимы дозирования гепарина при различных клинических состояниях

Состояния		Рекомендуемый режим назначения
Венозные тромбозы	Профилактика ТГВ и ТЭЛА	5 тыс. МЕ подкожно каждые 8–12 ч до увеличения АЧТВ на 20%
	Лечение ТГВ	5000 МЕ внутривенно болюсно с последующим непрерывным внутривенным введением 32 тыс. МЕ в течение 24 ч или 35–40 тыс. МЕ подкожно в течение 24 ч с коррекцией дозы до двукратного увеличения АЧТВ
Ишемическая болезнь сердца	Нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда (без тромболитической терапии)	5000 МЕ болюсно с последующим непрерывным внутривенным введением 32 тыс. МЕ в течение 24 ч с двукратным увеличением АЧТВ в течение 3–5 дней
	Острый инфаркт миокарда (с тромболитической терапией)	4000 МЕ болюсно с последующим непрерывным внутривенным введением 24 тыс. МЕ в течение 24 ч с двукратным увеличением АЧТВ в течение 2–3 дней

#### Ишемическая болезнь сердца

Антикоагулянтная терапия при ишемической болезни сердца (ИБС) преследует следующие цели:

- предотвращение коронарного тромбоза при остром коронарном синдроме;
- предупреждение тромбоза левого желудочка при Q-инфарктах передней стенки левого желудочка;
- профилактика ТГВ.

До внедрения в практику тромболитической терапии назначение гепарина приводило к снижению числа смертельных исходов (на 17%), повторных инфарктов (на 22%), инсультов и ТЭЛА (MacMahon S. et al, 1988). В дальнейшем не были установлены преимущества назначения гепарина (внутривенного и подкожного) в дополнение к тромболитической терапии и применению ацетилсалициловой кислоты. Однако во всех случаях его использование сопровождалось увеличением количества кровотечений.

При системном тромболлизисе НФГ назначают с учетом вводимого тромболитического препарата и степени риска развития системных

эмболий. Всем пациентам на фоне тромболлизиса ретеплазой® и тенектеплазой показано внутривенное введение терапевтических доз НФГ в течение 48 ч. При лечении стрептокиназой® гепарин натрия внутривенно назначают только лицам с высоким риском развития ТЭО, при этом АЧТВ определяют через 4 ч после инфузии тромболитического средства, и гепаринотерапию начинают в случае его снижения до терапевтического диапазона. При использовании ретеплазы® и тенектеплазы внутривенный болюс гепарина вводят до применения тромболитического препарата.

Возможность подкожного применения гепарина при инфаркте миокарда на фоне тромболлизиса оценена в исследовании *GUSTO*. Было показано отсутствие существенных различий в течении и исходах заболевания на протяжении первых тридцати суток и последующего года при подкожном и внутривенном введении, а частота возникновения серьезных кровотечений была достоверно выше при внутривенной инфузии НФГ.

В Европейских рекомендациях предложены три варианта лечения инфаркта миокарда на фоне тромболлизиса стрептокиназой: внутривенное, подкожное введение НФГ и лечение без гепарина. Там же указано, что отсутствуют различия между подкожным и внутривенным введением гепарина на фоне применения стрептокиназы. Отечественные авторы считают допустимым в этих случаях использовать НФГ в дозе 12 500 МЕ подкожно два раза в сутки (Явелов И.С., 2003).

Поставлена под сомнение рациональность назначения НФГ в лечебных дозах при инфаркте миокарда без тромболлизиса в сочетании с использованием ацетилсалициловой кислоты. С другой стороны, считают полезным подкожное введение НФГ больным с инфарктом миокарда, не имеющим противопоказаний для его назначения (Ryan T.J. et al, 1999). Рекомендовано внутривенное применение НФГ в течение 48 ч с целью повышения АЧТВ в 1,5–2 раза по сравнению с исходными значениями. Продолжение гепаринотерапии целесообразно только у пациентов с высоким риском развития ТЭО. В этих случаях возможен переход на его подкожное введение (по 17 500 МЕ каждые 12 ч) или назначение непрямых антикоагулянтов под контролем МНО в течение 3 мес. У пациентов низкого риска НФГ назначают только на период соблюдения постельного режима с целью профилактики ТГВ (подкожно по 7500 МЕ два раза в сутки). Кроме того, возможно назначение НМГ.

Пациентам с высоким риском развития ТЭО при инфаркте миокарда после 48-часовой инфузии рекомендовано назначение НМГ или НФГ подкожно в дозе 17 500 МЕ дважды в сутки с последующим назначением варфарина на протяжении 3 мес (независимо от проведения тромболитического лечения).

Отсутствуют доказательства устойчивого защитного эффекта от применения НФГ при лечении нестабильной стенокардии (Явелов И.С., 2002; Hirsch J. et al, 2001). В этой ситуации предпочтение отдают НМГ. Существенные различия между отдельными препаратами (эноксапарин натрия, далтепарин натрия, надропарин кальция) не обнаружены.

В настоящее время пациентам с подозрением на инфаркт миокарда гепарин всегда назначают в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Рекомендовано продолжать лечение гепаринами не менее 48 ч. Их длительное назначение (как НМГ, так и НФГ) нежелательно из-за повышенного риска возникновения кровотечений и оправдано только при повторении эпизодов ишемии или сохраняющемся высоким риске развития инфаркта миокарда в отсутствие возможности выполнения интервенционного вмешательства.

По данным J.A. Cairns и соавт. (2001), в большинстве случаев системные эмболии после инфаркта миокарда манифестируют инсультами. Риск возникновения последних составляет 1–3% при всех острых инфарктах и 2–6% — у пациентов с передним инфарктом миокарда. Дополнительными факторами риска считают распространенные инфаркты, дилатацию и дисфункцию левого желудочка, острые аневризмы, застойную сердечную недостаточность и мерцательную аритмию.

Муральные тромбозы формируются в сроки от 24 ч до 1–2 нед с начала возникновения инфаркта, причем 50–75% из них образуются в первые 48 ч (Метелица В.И., 2002). Эти тромбы подвижны, чем и объясняется их опасность. Большинство эмболий развивается в первые несколько недель, хотя при дисфункции левого желудочка описаны случаи развития эмболий и через четыре года после инфаркта миокарда.

При хронических аневризмах левого желудочка муральные тромбозы обнаруживают в 48–66% случаев, но системные эмболии при этом возникают только в 4–5% наблюдений. А.С. Lareuge и соавт. (1985) считают, что назначение антикоагулянтов в этих случаях не рекомендовано даже при подтвержденном тромбозе хронической аневризмы.

### Профилактика тромбоэмболических осложнений острого инфаркта миокарда

Пациентам с инфарктом миокарда на все время постельного режима с целью профилактики ТГВ рекомендовано подкожное введение низких доз НФГ (по 200 МЕ/кг в сутки, в среднем — по 7500 МЕ два раза в сутки) или НМГ. Высокую вероятность развития ТГВ можно объяснить необходимостью соблюдения пациентами постельного режима. Кроме того, она возрастает при застойной сердечной недостаточности, а также у пожилых пациентов.

В связи с небольшим количеством исследований, сравнивающих применение различных доз гепарина, пока остается не ясным, что предпочтительнее в профилактике ТЭЛА при инфаркте миокарда — введение высоких или низких доз препарата. Также не изучено назначение низких доз гепарина и отсутствие его применения для профилактики ТГВ у пациентов с инфарктом миокарда, получавших лечение ацетилсалициловой кислотой и тромболитическими средствами.

Необходимая продолжительность гепаринотерапии пока не определена. Эффективность длительного (в течение 6–18 мес) подкожного применения НФГ в дозе 12 500 МЕ один раз в сутки установлена у пациентов, перенесших Q-инфаркт.

### Применение нефракционированного гепарина при коронарной ангиопластике

Эндоваскулярное восстановление просвета суженной коронарной артерии — чрескожная транскатетерная коронарная ангиопластика (ЧТКА) — завоевало мир в последние десятилетия и стало основным направлением развития интервенционной кардиологии. Число имплантаций стентов только в США в 2004 г. достигло почти 1 млн. Суть операции реваскуляризации с помощью стента состоит во введении с помощью катетера эндопротеза внутрь пораженной коронарной артерии.

Острый коронарный тромбоз возникает в среднем у 4–8% пациентов, подвергшихся ЧТКА, служит причиной развития большинства осложнений (например, инфаркта миокарда) и вызывает необходимость проведения экстренного аортокоронарного шунтирования. Прогрессирование внутрикоронарного тромбоза, несмотря на введение гепарина, отмечено у 20–50% таких больных. Кроме того, важную

роль в возникновении указанных осложнений и послеоперационного рестеноза может играть синдром хронического ДВС. Внутривенное введение НФГ способно предупредить образование тромба в месте повреждения артерии или на поверхности коронарного проводника и катетеров, используемых для ангиопластики.

Хотя важность проведения антитромботического лечения при вмешательствах на коронарных артериях не вызывает сомнений, его оптимальная стратегия до сих пор четко не определена. Чаще всего применяют внутривенное введение НФГ, НМГ и ингибиторов агрегации тромбоцитов. Результаты клинических исследований показывают, что число осложнений после ЧТКА можно снизить с помощью назначения НФГ в дозах, достаточных для увеличения времени активированного свертывания (ВАС) цельной крови до 300 с.

При проведении коронарной ангиопластики подкожные инъекции НФГ не используют. Рекомендовано внутривенное введение препарата по следующей схеме: болюсно в дозе 70 ЕД/кг массы тела с последующей внутривенной инфузией по 10–15 ЕД/кг в час с целью удлинения ВАС до 300–350 с на весь период манипуляции. Последующее назначение гепарина большинству пациентов, получающих после ангиопластики комбинацию ацетилсалициловой кислоты с тиклопидином или клопидогрелом, не рекомендовано.

Окончательно не выяснена взаимосвязь между уровнем ВАС и риском возникновения ишемических осложнений после коронарной ангиопластики. Некоторые авторы установили обратную корреляцию между исходным ВАС и риском развития тромботических эпизодов, другие находили либо ее отсутствие, либо прямую зависимость между степенью антикоагуляции и частотой развития осложнений. Значительное удлинение ВАС (от 400 до 600 с) во время процедуры ассоциируется с высоким риском возникновения кровотечений.

В ряде исследований получена информация о том, что для успешного проведения коронарной ангиопластики достаточно назначения низких доз гепарина. После болюсного введения НФГ в дозе 5 тыс. ЕД в начале процедуры был получен неожиданный эффект – снижение частоты возникновения осложнений. При этом экстренное шунтирование выполнено у 1,7% больных, повторная ангиопластика в течение первых 48 ч – у 0,7% пациентов, фатальные осложнения отмечены в 0,3% случаев, инфаркт миокарда – у 3,3% больных.

G.R. Pesola и D.A. Pesola (1997) опубликовали результаты своего исследования по оптимизации гепаринизации во время проведения ЧТКА. Перед ее выполнением больные получали НФГ в фиксированной дозе 10 тыс. ЕД (первая группа) или в зависимости от площади поверхности тела (вторая группа); дозу при этом рассчитывали по формуле:

$$\text{Гепарин (ЕД)} = (\text{ППТ } [\text{м}^2] / 1,3 [\text{м}^2]) \times 10 \text{ тыс. ЕД,}$$

где ППТ – площадь поверхности тела ( $\text{м}^2$ ).

Такой подход позволял в более ранние сроки удалять интрадьюсер и переводить пациента в палату.

### Назначение нефракционированного гепарина при наджелудочковых нарушениях ритма

Считают, что риск развития тромбоэмболий после медикаментозного лечения или электрической кардиоверсии при фибрилляции предсердий в последующие 48 ч низок. Однако до, во время и после кардиоверсии рекомендовано использование НФГ или НМГ с поддержанием АЧТВ в пределах терапевтического диапазона (Albers G.W. et al., 2001). M.J. Weigner и соавт. (1997) считают необходимым внутривенное введение гепарина в течение 24 ч и более всем пациентам с фибрилляцией, даже если ее длительность не превышала 48 ч. Тактика антикоагуляции при трепетании предсердий аналогична таковой при фибрилляции, а при лечении суправентрикулярных тахикардий назначение антитромботических препаратов не рекомендовано.

На основании вышеизложенного можно сформулировать следующие выводы.

- Не существует принципиальных отличий между натриевой и кальциевой солями гепарина, кроме более высокой опасности развития подкожных гематом при использовании гепарина натрия.
- Для достижения одной и той же плазменной концентрации суточная доза гепарина при подкожном введении должна быть на 20–25% выше, чем при внутривенном назначении.
- Для поддержания гипокоагуляции на необходимом уровне достаточно двукратного подкожного введения гепарина с интервалом 12 ч, а при назначении гепарина в дозах, превышающих 30 тыс. МЕ, для снижения риска возникновения гематом возможно его трехкратное использование.

- Предпочтительнее увеличить разовую дозу, чем частоту подкожных инъекций гепарина в течение суток (два раза по 10 тыс. МЕ эффективнее, чем четыре раза по 5 тыс. МЕ).
- Целесообразно назначать препарат, учитывая массу тела пациента.
- Контроль эффективности гепаринотерапии по тесту АЧТВ следует проводить с учетом способа введения гепарина. Дальнейшая тактика зависит от результатов лабораторного контроля.

### НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

В 70-х годах XX в. было обнаружено, что низкомолекулярные фракции гепарина (молекулярная масса менее 7000 Д) обладают способностью нейтрализовать лишь фактор Ха, не изменяя при этом активности тромбина. По данным расчетов, связывание 1 ЕД фактора Ха антитромбином предотвращает образование 50 ЕД тромбина.

Для получения НМГ применяют разные методы ферментативной или химической деполимеризации обычного гепарина, которая неизбежно сопровождается его частичным десульфатированием, а значит, и снижением антикоагулянтной активности. Фармацевтические препараты НМГ обладают молекулярной массой от 3400 до 6500 Д (табл. 11).

Таблица 11. Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов\*

Препарат (фирма-производитель, страна)	Патентованное название	Молекулярная масса, Д	Отношение анти-Ха/IIa-активности	T <sub>1/2</sub> , мин
Ардепарин (Wyeth-Ayerst, США)	Нормифло <sup>®</sup>	6200	2,0:1	200
Дальтепарин (Kabi, Швеция)	Фрагмин <sup>*</sup>	5000	2,0:1	119–139
Надропарин (Sanofi, Франция)	Фраксипарин <sup>*</sup>	4500	3,2:1	132–162
Парнапарин (Alfa Wassermann, Италия)	—	5000	2,4:1	—**
Ревипарин (Knoll, Германия)	Кливарин <sup>*</sup>	4000	3,5:1	—**
Сандопарин (Sandoz, Швейцария)	—	6300	—	—**
Тинзапарин (Novo Nordisk, Дания)	Логипарин <sup>®</sup>	4850	1,9:1	111

Окончание табл. 11

Препарат (фирма-производитель, страна)	Патентованное название	Молекулярная масса, Д	Отношение анти-Ха/IIa-активности	T <sub>1/2</sub> , мин
Эноксапарин (Rhône-Poulenc Roger, Франция)	Клексан, ловенокс	4500	3,7:1	129–180
Бемипарин (Берлин-Хеми/Менарини, Германия)	Зибор <sup>®</sup>	3600	8:1	320–340

\* Данные литературы о молекулярной массе и биологической активности различных НМГ противоречивы (см. Hirsh J., Levine M., 1992, 1994 и Heines S. и Bussey I., 1995, а также информационные материалы фармацевтических фирм-производителей).

\*\* Сведения в литературе отсутствуют.

### Механизм действия низкомолекулярных гепаринов

Подобно гепарину, НМГ стимулируют выход из эндотелия в кровь TFPI. Благодаря этому блокируется один из главных механизмов активации коагуляционного каскада комплексом ТФ–фактор VIIa–Ca<sup>2+</sup>–фактор Ха (рис. 8).

Эффект НМГ связан с преимущественной инактивацией фактора Ха, который ретроградно активирует комплекс ТФ–фактор VIIa, что также играет определенную роль в антитромботическом эффекте. НМГ, связываясь с АТ III, вызывает конформационные изменения последнего, достаточные для инактивации фактора Ха. Однако длины цепочек НМГ недостаточно для дополнительного связывания

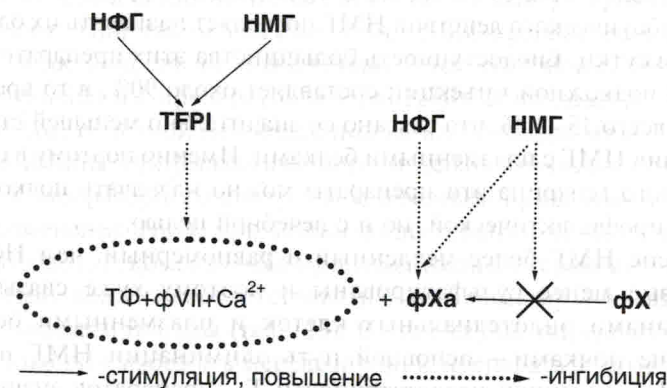


Рис. 8. Механизм действия низкомолекулярных гепаринов

# Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФЛС) – симптомокомплекс, включающий венозные и артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, кожные, гематологические и другие нарушения, серологическим маркером которого служат антитела к фосфолипидам: антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА),  $\beta_2$ -гликопротеин-1-кофакторзависимые антитела ( $\beta_2$ -ГП-1-кофакторзависимые аФЛ).

Изучение АФЛС начато А. Wassermann в 1907 г. с разработки лабораторного метода диагностики сифилиса. В сыворотке крови больных сифилисом были обнаружены антитела, названные реагинами. В 1941 г. М.С. Pangborn установил, что активным антигенным компонентом тест-системы служит фосфолипид – кардиолипин (КЛ). В дальнейшем во всех тест-системах для диагностики сифилиса был использован сходный принцип, связанный с определением антител к экстрагированному КЛ. При проведении широких скрининговых исследований стала очевидна положительная реакция на КЛ у многих людей в отсутствие клинических и эпидемиологических признаков сифилитической инфекции. Этот феномен назван биологической ложноположительной реакцией Вассермана (Б-ЛПРВ). Оказалось, что Б-ЛПРВ можно обнаружить в двух основных вариантах – остром и хроническом. В первом случае у больных, перенесших какую-либо (несифилитическую) инфекцию, Б-ЛПРВ исчезает в процессе выздоровления, и длительность ее

обнаружения не превышает 6 мес. Во втором случае Б-ЛПРВ может устойчиво сохраняться в течение многих лет в отсутствие очевидного причинного фактора. В начале 50-х годов было установлено, что чаще всего хроническую Б-ЛПРВ наблюдают при аутоиммунных заболеваниях, особенно системной красной волчанке (СКВ), при которой частота ее обнаружения достигает 30–44% (Rein C.R., Konstant G.H., 1950; Moore J.E., Mohr C.F., 1952).

В 1952 г. С.Л. Conley и R.C. Hartman описали двух больных с СКВ, сопровождающейся хронической Б-ЛПРВ, в плазме крови которых присутствовал фактор, ингибирующий *in vitro* реакцию свертывания крови. Сходные результаты вскоре получили и другие авторы, причем у большинства обследованных больных наблюдали хроническую Б-ЛПРВ. Несмотря на то что этот ингибитор был обнаружен и у больных, не страдающих СКВ, он получил название волчаночного антикоагулянта (Feinstein D.I., Rapaport S.I., 1972). Связь между ВА и Б-ЛПРВ была подтверждена многочисленными исследованиями. При этом обращало на себя внимание то, что ВА очень редко обнаруживали у больных сифилисом.

Дальнейшие исследования показали, что ВА – иммуноглобулин, влияние которого на комплекс протромбин–тромбин реализуется через взаимодействие с фосфолипидной составляющей протромбин-активаторного комплекса, причем активностью ВА обладают как IgG, так и IgM. Несмотря на способность ВА подавлять свертывание крови *in vitro*, оказалось, что у больных, в сыворотках которых его обнаружили, очень редко развиваются геморрагические осложнения (даже после хирургических процедур). В начале 1963 г. E.J.W. Bowie и соавт. описали восьмерых больных с тромбоземболическими осложнениями, у которых обнаружили ВА. D.I. Feinstein и S.I. Rapaport (1972), обобщая результаты клинических и лабораторных исследований у больных с ВА, показали, что геморрагические осложнения возникают только в тех случаях, когда у больных регистрируют сопутствующую тромбоцитопению или дефицит протромбина. Тогда же было отмечено, что лишь у 50% больных с ВА присутствует СКВ.

В 1983 г. E.N. Nagris и соавт. разработали твердофазный радиоиммунный метод, позволяющий определять антитела, реагирующие с КЛ. Поскольку последний служит основным антигеном в реакции Вассермана, предполагалось, что метод будет более чувствителен к обнаружению антител к фосфолипидам (аФЛ), чем реак-

ция Вассермана. Действительно, радиоиммунный метод оказался в 200–400 раз более чувствительным и позволил обнаружить аКЛ у 61% больных с СКВ. При этом была установлена четкая взаимосвязь между наличием аКЛ, ВА, Б-ЛПРВ и развитием тромботических осложнений и тромбоцитопении. Внедрение этого метода в широкую клиническую практику резко повысило интерес к изучению роли аФЛ при заболеваниях человека.

В 1986 г. группа английских исследователей во главе с G.R.V. Hughes описала новый клинико-лабораторный симптомокомплекс, ассоциирующийся с обнаружением аКЛ и включавший рецидивирующий тромбоз, спонтанные аборт, тромбоцитопению, неврологические нарушения, — антикардиолипиновый синдром. У многих больных с этим синдромом было отмечено атипичное течение СКВ с низким титром антинуклеарного фактора и отсутствием антител к ДНК. Однако в дальнейшем, когда было доказано, что аКЛ — одни из представителей большого семейства аФЛ, этот синдром был назван антифосфолипидным.

Следующий важный этап исследования АФЛС — открытие возможности его развития у больных без клинических признаков СКВ, что позволило сформулировать концепцию о существовании первичного АФЛС (Asherson R.A., 1989) и привлекло внимание исследователей различных медицинских специальностей — невропатологов, акушеров-гинекологов, гематологов, кардиологов и др. (Hughes G.R.V., 1993).

## КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА (Алекберова З.С. и др., 2000)

### Клинические варианты

- Первичный АФЛС.
- Вторичный АФЛС при:
  - ревматических и аутоиммунных заболеваниях;
  - злокачественных новообразованиях;
  - применении лекарственных препаратов;

- инфекционных заболеваниях;
- наличии иных причин.

### • Другие варианты:

- катастрофический АФЛС — манифестирует острым респираторным дистресс-синдромом, нарушением мозгового и коронарного кровообращения, ступором, дезориентацией (возможно развитие острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбозов крупных сосудов);
- микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром);
- синдром гипотромбинемии;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- АФЛС в сочетании с васкулитом.

### Серологические варианты

- Серопозитивный АФЛС с аКЛ и (или) ВА.
- Серонегативный:
  - с аФЛ (IgM), реагирующими с фосфатидилхолином;
  - с аФЛ, реагирующими с фосфатидилэтаноламином;
  - с антителами, реагирующими с  $\beta_2$ -ГП-1-кофакторзависимыми аФЛ.

## ПОКАЗАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ АНТИТЕЛ К ФОСФОЛИПИДАМ (Решетняк Т.М., 2001)

- Системная красная волчанка.
- Вероятный тромбоз у лиц в возрасте до сорока лет.
- Необычная локализация тромбоза (например, мезентериальные вены).
- Неонатальный тромбоз неясной этиологии.
- Идиопатическая тромбоцитопения (следует исключить болезнь Мошковича).

- Артериальный тромбоз у лиц в возрасте до сорока лет.
- Некроз кожи на фоне приема непрямых антикоагулянтов.
- Необъяснимое удлинение АЧТВ.
- Рецидивирующие спонтанные аборты (два и более).
- Ранний инфаркт миокарда.
- Наличие родственников с тромботическими нарушениями.

### Важные положения сбора анамнеза у больного с подозрением на АФЛС

- Наследственность.
- Наличие у родственников:
  - ревматических заболеваний;
  - рецидивирующих инсультов (особенно в возрасте до пятидесяти лет);
  - рецидивирующих инфарктов (особенно в возрасте до пятидесяти лет);
  - рецидивирующего тромбоза;
  - в анамнезе спонтанных абортов, эклампсии, преэклампсии.

Существует наследственная предрасположенность к развитию АФЛС.

- Инфекционные заболевания.

Если у больного ранее обнаруживали АКЛ, следует выяснить, существует ли связь между их определением и обострением хронической (развитием острой) инфекции. Образование аФЛ при инфекциях часто не сопровождается возникновением тромбозов.

- Прием лекарственных препаратов:
  - гормональных контрацептивов;
  - новокаинамида;
  - хинидина;
  - гидралазина;
  - психотропных препаратов.

Прием некоторых препаратов может вызвать развитие волчаночноподобного синдрома (необходима дифференциальная диагностика с СКВ) или способствовать усилению образования аФЛ.

- Онкологические заболевания (возможно обнаружение высокого титра аФЛ).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

- Кожа:
  - сетчатое ливедо – сосудистая сеть в виде синеватых пятен на голенях, ступнях, бедрах, кистях, особенно хорошо заметная при охлаждении;
  - поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий, напоминающая васкулит;
  - некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей;
  - хронические язвы голеней;
  - кровоизлияния в подногтевое ложе (симптом занозы);
  - кожные узелки;
  - подошвенная и ладонная эритема.
- Конечности:
  - ТГВ (возможно развитие ТЭЛА);
  - тромбоз;
  - ишемия – возникает в результате хронического артериального тромбоза конечностей (возникают участки мышечной атрофии);
  - гангрена.
- Крупные сосуды:
  - синдром верхней полой вены – резкое покраснение лица, вздутие шейных вен;
  - синдром нижней полой вены;
  - синдром дуги аорты – резкое повышение артериального давления на руках, большая разница между его показателями на руках и ногах, шум на аорте.
- Кости:
  - асептический некроз;
  - транзиторный остеопороз в отсутствие приема глюкокортикоидов.
- Почки:
  - тромбоз почечной артерии;
  - инфаркт почки;
  - внутриклубочковый микротромбоз (почечная тромботическая микроангиопатия) с последующим развитием гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности.
- Глаза:
  - тромбоз вен, артерий и артериол сетчатки;
  - атрофия зрительного нерва;
  - инфаркты сетчатки;



– мелкие экссудаты, образующиеся вследствие окклюзии артериол сетчатки.

• **Надпочечники:**

– тромбоз центральной вены;  
– геморрагии и инфаркты;  
– надпочечниковая недостаточность;  
– болезнь Аддисона (при приеме больным глюкокортикоидов диагностика патологии надпочечников достаточно трудна).

• **Акушерская патология:**

– привычное невынашивание беременности – спонтанные аборт (два и более спонтанных абортов в анамнезе при обязательном исключении акушерской патологии);  
– внутриутробная гибель плода;  
– токсикоз второй половины беременности (его особенные признаки проявления – преэклампсия и эклампсия);  
– хорея беременных;  
– задержка внутриутробного развития плода;  
– преждевременные роды.

Основные механизмы развития акушерской патологии при АФЛС:

– тромбоз сосудов плаценты;  
– развитие инфаркта и недостаточности плаценты;  
– угнетение синтеза простагландина, дефицит которого обуславливает гипертонус матки и выкидыши.

Опасность развития тромбоэмболических осложнений возрастает с течением беременности и в послеродовом периоде. АФЛС приводит к неразвивающейся беременности, задержке внутриутробного роста плода (вплоть до гибели плода во II и III триместрах). В I триместре беременности аФА могут оказывать прямое повреждающее действие на плодное яйцо и приводить к спонтанному прерыванию беременности. На ранних сроках отмечают повышение функциональной активности тромбоцитов, снижение белковосинтезирующей и гормональной функции плаценты. При отсутствии лечения повышается активность свертывающей системы крови; возникают тромбозы в сосудах плаценты, плацентарная недостаточность, хроническая гипоксия и, нередко, – гибель плода вследствие недостатка кислорода.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

• **Общий анализ крови:**

– увеличение скорости оседания эритроцитов;  
– умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов около  $70-120 \times 10^9/\text{л}$  должно быть зарегистрировано не менее двух раз);  
– лейкоцитоз;  
– кумбсположительная гемолитическая анемия.

• **Биохимический анализ крови:**

– гипергаммаглобулинемия;  
– увеличение содержания креатинина и мочевины (при развитии хронической почечной недостаточности);  
– гипербилирубинемия, повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (при поражении печени);  
– удлинение фосфолипидзависимых коагуляционных реакций (определение ВА);  
– удлинение АЧТВ;  
– увеличение ПТИ;  
– нарушения липидного обмена (увеличение содержания липопротеида А, холестерина).

• **Иммунологические исследования:**

– обнаружение аКЛ – наиболее диагностически значимы IgG (особенно в высокой концентрации);  
– обнаружение ВА (недостатки – невозможность его определения у больных, которым назначен гепарин натрия, возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов);  
– ложноположительная реакция Вассермана;  
– положительная реакция Кумбса (антитела к эритроцитам при развитии гемолитической анемии);  
– часто антинуклеарный фактор;  
– антитела к ДНК (обнаруживают реже, чем антинуклеарный фактор);  
– обнаружение ревматоидного фактора;  
– обнаружение криоглобулинов;  
– увеличение количества и активности Т-хелперов и В-лимфоцитов.