

Актовегин в комплексной терапии сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме

Н.В. Середавкина¹, Д.В. Буренчев², Т.М. Решетняк¹

¹ НИИ ревматологии РАМН, Москва, ² Городская клиническая больница № 20

Антифосфолипидный синдром (АФС) — заболевание, характеризующееся рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами, тромбоцитопенией и акушерской патологией при наличии антифосфолипидных антител. Клинические проявления АФС очень разнообразны и напрямую зависят от локализации тромбоза. В статье обсуждается необходимость проведения комплексной патогенетической и симптоматической терапии АФС, приводится теоретическое обоснование применения препарата Актовегин. Авторы представляют собственный клинический опыт терапии сосудистых нарушений при АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, сосудистые нарушения, тромбоз.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк t_reshetnyak@yahoo.com

ACTOVEGIN IN THE COMPLEX THERAPY OF VASCULAR DISORDERS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

N.V. Seredavkina¹, D.V. Burenchev², T.M. Reshetnyak¹

¹Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ²City Clinical Hospital Twenty

The antiphospholipid syndrome (APS) is a disease characterized by recurrent arterial and/or venous thromboses, thrombocytopenia, and obstetric pathology in the presence of antiphospholipid antibodies. The clinical manifestations of APS are very diverse and directly related to the site of thrombosis. The paper discusses whether complex pathogenetic and symptomatic therapy for APS should be performed and it provides a theoretical rationale for using Actovegin. The authors present their clinical experience in treating vascular diseases in the presence of APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, vascular disorders, thrombosis.

Contact: Tatyana Magomedaliyevna Reshetnyak t_reshetnyak@yahoo.com

Антифосфолипидный синдром (АФС), впервые описанный в 1983 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi [1, 2], является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови. Клиническими проявлениями АФС являются венозные и/или артериальные тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и другие нарушения, характер, выраженность и прогностическое значение которых зависят от размера, количества и локализации тромботической окклюзии в том или ином сосудистом бассейне [3, 4]. Клинические проявления АФС представлены в табл. 1.

Различают следующие подтипы АФС [5, 6]:

- АФС (открыт в 1983 г.) на фоне любого заболевания, чаще на фоне аутоиммунных;
- первичный АФС (описан в 1988 г.);
- катастрофический АФС (КАФС, описан в 1992 г.);
- серонегативный АФС (выделен в отдельную группу в 2000 г.);
- вероятный АФС (описан в 2005 г.);
- микроангиопатический АФС (выделен в 2007 г.);
- рецидивирующий КАФС (выделен в 2007 г.);
- перекрестный синдром (выделен в 2007 г.).

АФС подразделяют на первичный и вторичный, развившийся на фоне системной красной волчанки (СКВ) или

других аутоиммунных заболеваний, волчаночно-подобного синдрома, а также на фоне инфекции, опухоли или приема лекарственных препаратов. Схожесть клинико-лабораторных признаков первичного и вторичного АФС послужила поводом для решения не разделять их.

В последние десятилетия приоткрыты многие этапы механизма сосудистых осложнений АФС — модели антителоиндуцированного тромбоза. Только синтез аФЛ у человека не может спровоцировать клинически значимые нарушения гемостаза, приводящие к развитию тромбоза. Это послужило основанием для гипотезы «двойного удара» (two-hit hypothesis), согласно которой аФЛ («первый удар») создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами («второй удар»), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ [3].

Тромбообразование — это конечный результат сложного взаимодействия между компонентами сосудистой стенки, тромбоцитами, плазменными белками свертывающей системы и противосвертывающей системы крови. В норме сосудистая стенка обладает тромборезистентностью, которая обеспечивается эндотелиальным покровом. Неповрежденный эндотелий препятствует образованию тромбоцитарных тромбов [7]. В нормальном физиологическом состоянии анти- и протромботические, а также анти- и провоспалительные реакции строго сбалансированы и взаимосвязаны. Под воздействием циркулирующих в крови медиато-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ров или при физическом повреждении сосуда происходят активация эндотелиальных клеток (ЭК) и смещение баланса с выбросом прокоагулянтных и провоспалительных субстанций [8]. Эндотелий участвует в регуляции как тромбообразования, так и тромболизиса; адгезии тромбоцитов и других клеток крови; модуляции сосудистого тонуса и кровотока; регулирует иммунный и воспалительный ответ, контролируя взаимодействие лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов с сосудистой стенкой [9].

Доказано, что аФЛ-опосредованная дисфункция эндотелия является фактором риска тромбоза [10]. Активация ЭК (эндотелиальная дисфункция) ведет к фенотипическим изменениям, включающим синтез и экспрессию молекул адгезии и различных медиаторов воспаления, и имеет основное значение в развитии тромбозов при АФС из-за непосредственного контакта эндотелиоцитов с различными медиаторами иммунных реакций, в том числе с аФЛ, поступающими из кровяного русла [11]. Термин «эндотелиальная дисфункция» отражает генерализованный дефект всех механизмов, поддерживающих целостность сосудистого эндотелия, в том числе нарушение продукции (и биодоступности) оксида азота, в сочетании с нарушением баланса между синтезом сосудорасширяющих и сосудосуживающих медиаторов [3]. Дисфункция эндотелия наблюдается при различных сосудистых и воспалительных заболеваниях, сахарном диабете [12], атеросклерозе [13], инфекциях, сепсисе [14], а также СКВ [15] и АФС [3].

С момента описания АФС остается открытым вопрос о природе сосудистых повреждений, определяющих клинические проявления этого симптомокомплекса. Морфологической основой АФС является тромботическая невоспалительная васкулопатия, тогда как поражение сосудов при СКВ носит двойной характер: воспалительный (васкулит) и тромботический [16–20]. Под васкулопатией подразумевают изменения в кровеносных сосудах любого типа без уточнения характера этих повреждений, тогда как васкулит — воспалительное поражение кровеносных сосудов [21–23]. При СКВ в большинстве случаев поражение сосудов связано с активацией системы комплемента или развивается в результате взаимодействия лейкоцитов и ЭК в присутствии или в отсутствие иммунных комплексов [20]. Тромботическая васкулопатия всегда ассоциируется с циркуляцией в крови аФЛ и характерна для АФС. В то же время М.Н. Belmont и соавт. [16] подчеркивают, что оба этих про-

Таблица 1. Основные клинические проявления АФС [4]

Частота >30%	
Тромбоз глубоких вен конечностей Спонтанные аборт на ранних сроках беременности Тромбоцитопения	
Частота >20%	
Сетчатое ливедо Мигрень Инсульт	
Частота >10%	
Тромбоэмболия легочных артерий Транзиторные ишемические атаки Спонтанные аборт на поздних сроках беременности Утолщение/дисфункция клапанов сердца Гемолитическая анемия	
Частота >1%	
Преэклампсия Эписиндром Язвы ног Преходящая слепота (amaurosis fugax) Инфаркт миокарда Эклампсия Тромбоз артерий нижних конечностей Тромбоз вен верхних конечностей Псевдоваскулитные поражения Гангрена пальцев рук и ног Кардиомиопатия Стенокардия Вегетации на клапанах Поражение почек (тромботическая микроангиопатия, тромбоз клубочков, инфаркт почек)	Мультиинфарктная деменция Некрозы кожи Аваскулярный некроз костей Легочная гипертензия Тромбоз подключичной вены Острая энцефалопатия Рестенозы после аортокоронарного шунтирования Поражение желудочно-кишечного тракта (ишемия пищевода и кишечника) Тромбоз артерий сетчатки Инфаркт селезенки Легочный микротромбоз Нейропатия зрительного нерва
Частота <1%	
Транзиторная амнезия Тромбоз мозговых вен Церебральная атаксия Внутрисердечный тромбоз Инфаркт поджелудочной железы Синдром Аддисона Поражение печени (синдром Бадда—Киари, тромбоз мелких печеночных вен) Тромбоз вен сетчатки Кровоизлияние в ногтевое ложе Послеродовый кардиопульмональный синдром Другие поражения легких (острый респираторный дистресс-синдром взрослых, легочные геморрагии, тромбоз легочной артерии)	

цесса не являются взаимоисключающими, поэтому тромботические и воспалительные изменения могут сочетаться у некоторых больных СКВ с аФЛ и с различными другими вариантами АФС, среди которых АФС на фоне васкулитов, микроангиопатический, КАФС (с развитием синдрома системного воспалительного ответа, респираторного дистресс-синдрома взрослых) и перекрестный синдром (с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [6, 7, 16, 24].

Различать эти два процесса необходимо не только для понимания механизма формирования тромбозов. Выбор оптимального лечения во многом зависит от того, является ли тромбоз следствием васкулита или васкулопатии. Поэтому использование каждого из терминов должно быть обос-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

нованным. Известно, что поражение сосудов по типу васкулита требует применения иммуносупрессивной терапии, но эти же препараты при васкулопатии могут оказаться не только неэффективными, но и небезопасными в связи с их побочным действием, тогда как микродозы аспирина окажут положительное влияние [17].

Фармакотерапевтическое воздействие при любой форме поражения сосудов должно быть максимально комбинированным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение «ишемического каскада» — комплекса метаболических, медиаторных, трофических и других реакций, определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в тканях.

Терапевтическая стратегия должна быть расширена за счет одновременной активной коррекции сосудистой перфузии, системной гемодинамики, энергетического метаболизма, подавления аутоиммунного воспаления (при его наличии), а также применения симптоматической терапии, направленной на коррекцию тех или иных нарушений (неврологических, нефрологических, зрительных, эндокринных и т.д.) в зависимости от локализации окклюзии [25].

Реализация такого подхода на практике означает необходимость подбора не одного или двух препаратов, а целой схемы лечения. Отсюда понятна вся сложность предстоящей задачи — не только отыскать эффективные и безопасные препараты, но и изучить их различные комбинации, прежде всего в сочетании с препаратами выбора, т.е. антикоагулянтами.

При АФС одной из первопричин поражения тканей вследствие тромбоза является гипоксия, окислительный стресс [26], поэтому в комплексную терапию рекомендуется вводить антиоксиданты и антигипоксиканты — лекарственные средства, способствующие улучшению утилизации органами и тканями кислорода и приводящие к снижению потребности в кислороде. Естественно, что наибольший интерес представляют препараты с комплексными антиоксидантными и антигипоксическими свойствами. Одним из таких препаратов является Актовегин [27].

Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват из крови молодых телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Особое значение в механизме действия Актовегина придает его активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов. Это связано, прежде всего, со способностью препарата повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к улучшению аэробной продукции энергии в клетке. Происходит улучшение оксигенации в микроциркуляторной системе. Одновременно улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами — простаглин и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление [27]. Активации кислородного энергообмена практически во всех органах, находящихся в состоянии метаболической недостаточности, способствует усиление обмена высокоэнергетических фосфатов в клетке, активация ферментов окислительного фосфорилирования и ускорение синтеза углеводов и белков и распада продуктов анаэробного гликолиза [28]. Исследования на здоровых добровольцах показали, что в условиях гипоксии препарат не только увеличивает потребление кислорода, но и способствует его накоплению, т.е. максимальный эффект препарата проявляется именно в условиях кислородной недостаточности [29, 30].

Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении острых нарушений мозгового кровообращения [30], гипертонической энцефалопатии [31], сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [32], метаболического синдрома [33], диабетической полинейропатии и ангиопатии [34], облитерирующего атеросклероза нижних конечностей [35], в комплексной терапии красного плоского лишая [36], хронических трофических язв кожи различной этиологии [37], ожогов [34], а также плацентарной недостаточности, в том числе при привычном невынашивании беременности [38]. Учитывая эти свойства Актовегина, мы сочли целесообразным использовать его в качестве дополнительной терапии сосудистых нарушений у больных АФС. Нужно отметить, что в литературе уже

Таблица 2. Клиническая характеристика больных

Параметры	ПАФС (n=58)	СКВ+АФС (n=47)	Всего (n=105)
Возраст, годы, Ме [25; 75%]	34 [29; 44]	38 [30; 48]	37 [29; 36]
Женщины : Мужчины**	38:20	41:6	79:26
Длительность болезни, годы**, Ме [25; 75%]	8 [4; 13]	17 [9; 26]	11 [6; 21]
Длительность наблюдения, годы**, Ме [25; 75%]	0,2 [0,1; 2]	5 [0,5; 14]	2 [0,1; 6]
Тромбозы:			
артериальные	11 (19)	12 (26)	23 (22)
венозные	25 (43)	15 (32)	40 (38)
ТЭЛА**	15 (26)	2 (5)	17 (16)
артериальные и венозные	15 (26)	12 (26)	27 (26)
Без тромбозов	7 (12)	8 (17)	15 (14)
Синдром потери плода*	22/32 (69)	24/34 (71)	46/66 (70)
ОНМК	19 (33)	18 (28)	37 (30)
Мигрень	20 (34)	19 (40)	39 (37)
Язвы голеней	13 (22)	7 (15)	20 (19)
Синдром Рейно**	4 (7)	18 (28)	22 (21)
Асептические некрозы**	0	5 (11)	5 (5)
Ливедо	37 (64)	27 (57)	64 (61)

Примечание. Ме [25; 75%] — медиана [интерквартильный размах]; в скобках — процент больных; * — в числителе число женщин с привычным невынашиванием беременности, в знаменателе — число женщин, имевших беременность; ** — $p < 0,05$.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

существуют примеры успешного эффективного применения Актовегина в ревматологии: при подагре у больных с изъязвившимися подагрическими тофусами [39], а также при системной склеродермии [40].

Целью нашего исследования являлась оценка клинической эффективности Актовегина у пациентов с АФС. Исследование носило описательный характер и включало 105 пациентов с достоверным АФС, согласно Международным диагностическим критериям [41], находившихся на стационарном лечении в НИИ ревматологии РАМН с октября 2005 г. по октябрь 2008 г., из которых у 58 был первичный АФС без признаков другого аутоиммунного заболевания и у 47 — СКВ и АФС. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Больные были сопоставимы по возрасту, в группе СКВ с АФС преобладали женщины. Длительность заболевания и длительность наблюдения также были больше у больных СКВ с АФС. В анамнезе тромбозы различной локализации отмечались у 90 (86%) из 105, из них у 23 (22%) — артериальные, у 40 (38%) — венозные и у 27 (26%) — смешанные артериальные и венозные. У 15 (14%) пациенток в нашем исследовании тромбозов не было, но отмечалась акушерская патология. ОНМК было зарегистрировано у 30 % больных, язвы голеней — у 19%, ливедо — у 61%, мигренеподобные головные боли — у 37%. Асептические некрозы костей выявлялись только у 5 больных СКВ с АФС.

Все пациенты получали адекватную комплексную терапию АФС (антикоагулянты, антиагреганты, аминоксинолиновые препараты) и СКВ (глюкокортикоиды, цитостатики, бисфосфонаты и препараты кальция), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гипотензивные средства по показаниям. Дополнительно пациентам назначали Актовегин 400 мг (10 мл) внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Переносимость Актовегина оценивали как хорошую, если не возникало дискомфорта и нестабильности гемодинамики; как удовлетворительную — если возникавшие во время инфузии нежелательные явления пациент без труда мог переносить или они регрессировали при замедлении скорости введения [40]. В течение всех 10 дней нежелательных явлений на фоне инфузий не зарегистрировано, переносимость препарата была удовлетворительной.

В целом у всех больных было отмечено улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности головной боли, выраженности ливедо, у больных с хроническими трофическими язвами кожи — появление свежих



Рис. 1. Циркулярная трофическая язва левой голени у больной СКВ с АФС и активным вирусным гепатитом С. На фоне комплексной терапии рана очистилась от некротических масс, появились свежие грануляции, стрелками указаны места максимальной краевой эпителизации в проекции внутривенного введения актовегина. Размер, циркулярный характер язвы, длительность ее существования (более года) исключают самостоятельную регенерацию, наличие вирусного гепатита С является противопоказанием для цитостатической терапии, в свою очередь сохранение активности СКВ и АФС делает невозможной трансплантацию кожного лоскута. Прогноз сомнительный

грануляций и уменьшение диаметра язв за счет эпителизации их краев в среднем на 4—6 мм.

В ряде случаев у больных с длительно незаживающими обширными дефектами кожи смешанного генеза (в рамках тромбоза сосудов кожи при АФС и васкулита в рамках СКВ) наряду с комплексной терапией солумедролом, метипредом, циклофосфамидом, антибиотиками широкого спектра, фраксипарином и вазaproстаном вводили внутривенно Актовегин в указанной дозе и внутривенно по 4—5 инъекций по 0,2—0,3 мл по периферии язвы в неповрежденную кожу на расстоянии примерно 1 см от краев раны из расчета суммарно 1 мл/сут 1 раз в день через день в течение недели. Положительный эффект подобных процедур отмечался уже на следующий день в виде краевой эпителизации язвы вблизи места инъекции Актовегина на 2—3 мм (рис. 1). Следует отметить интенсивную болезненность внутривенного введения Актовегина, что обусловлено, вероятно, «эффектом лишней массы» в тканях. Однако, несмотря на болезненность, быстрый клинический эффект оказывал психотерапевтическое воздействие, в связи с чем ни один из пациентов не отказался от повторных процедур. Во всех случаях болевой синдром после инъекции купировался самостоятельно, назначения обезболивающих препаратов не требовалось.

При развитии асептических некрозов костей у 3 больных СКВ и АФС при отсутствии выраженных изменений сустава (вторичный синовит, грибовидная деформация головки бедренной кости, вторичный перелом), показаний к эндопротезированию сустава или невозможности его проведения в ближайшее время наряду с бисфосфонатами, препаратами кальция, пентоксифиллином и НПВП пациентам вводили Актовегин внутривенно в область некроза под контролем УЗИ по 1—2 мл 1 раз в сутки через 2—3 дня, всего 5 инъекций. Это способствовало уменьшению боли в пораженном суставе в покое и при нагрузке, купированию ночных болей. Данный эффект можно объяснить декомпрессией кости в месте некроза и улучшением репаративных процессов при помощи Актовегина. Динамика рентгенологических изменений до и после введения не отмечено, длительного наблюдения не проводилось.

Приводим описание клинического случая успешного применения Актовегина у больной АФС.

Больная Р., 30 лет, наблюдается в НИИ ревматологии РАМН с 2006 г. Дебют заболевания — в 1992 г., в возрасте 16 лет, с тромбоза глубоких вен левой голени. Госпитализирована по месту жительства (г. Белгород), где был проведен курс гепа-

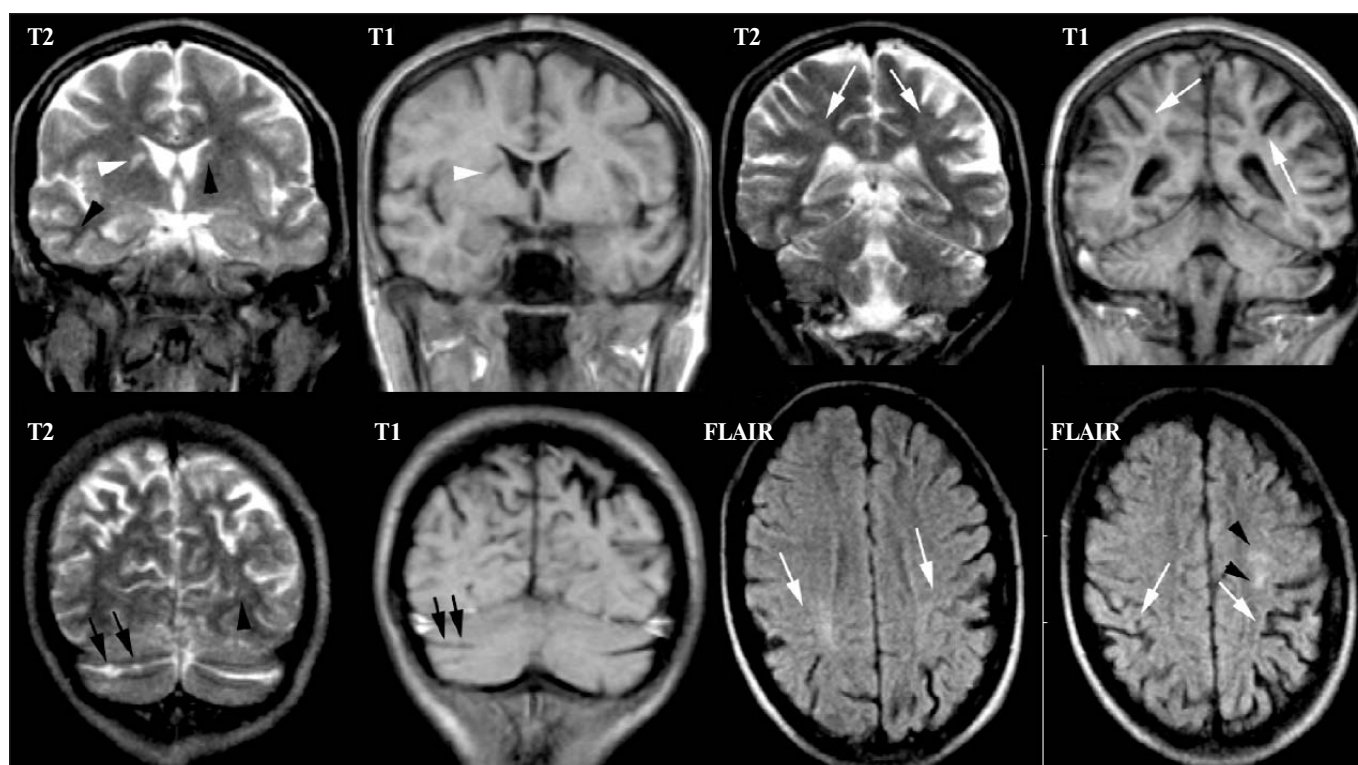


Рис. 2. МРТ головного мозга больной Р., 30 лет. В конвексимальных отделах центральных зон полушарий большого мозга определяются ограниченные фокусы глиозной трансформации коры и подлежащего белого вещества с резко выраженной локальной атрофией мозга на этом уровне (белые стрелки). В теле правого хвостатого ядра выявляется очаг глиозно-кирброзной трансформации 12 × 8 мм, распространяющийся на прилежащие отделы внутренней капсулы (треугольная белая стрелка). Группа мелких лакун прослеживается в лентиккулярных ядрах мозга. В субкортикальных отделах белого вещества лобных и теменных долей — отдельные мелкие очаги глиоза до 2—3 мм в наибольшем размере (треугольные черные стрелки). T1-, T2-взвешенные изображения, FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) — импульсная последовательность

ринотерапии. В 1996 г. в возрасте 20 лет после стресса у больной появилось онемение левой руки, нарушение речи и письма, самопроизвольные движения руками, не могла держать в руках мелкие предметы. За медицинской помощью не обращалась. Движения и речь восстановились самостоятельно через 2 мес. В возрасте 23 лет (в сентябре 1999 г.) на фоне приема орального контрацептива (в течение 9 мес больная получала марвелон) отекала правая нога до паховой складки, по месту жительства проводилось лечение (медицинские документы утеряны). Весной 2000 г. при обследовании в ГКБ №1 г. Москвы был выявлен флотирующий тромб в нижней полой вене (НПВ) и проведена пликация НПВ, после выписки пациентка получала фенилин в течение 6 мес. В январе 2002 г., в возрасте 26 лет, после стресса у больной вновь онемела левая рука, появились нарушения речи и письма. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 14.01.02 г. выявлен участок рубцово-аноксического поражения коры в правой теменной области, свидетельствующий о перенесенном остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК). Пациентке по месту жительства назначены сосудистые, ноотропные препараты, антикоагулянтная терапия не проводилась. В 27-летнем возрасте (в 2003 г.) первая беременность окончилась внутриутробной гибелью плода на сроке 10—11 нед. После лечения в гинекологическом стационаре в течение 2 мес принимала белара (комбинированный эстроген-прогестаген-содержащий препарат), на фоне чего появилась язва левой голени, которая заживала и вновь рецидивировала в течение года. В

2006 г. в связи с планируемой беременностью у пациентки были исключены наследственные тромбофилии и выявлены высоко-ко позитивные уровни антител к кардиолипину (аКЛ) — IgG 280, IgM 66,5. Летом 2006 г. больная впервые госпитализирована в НИИ ревматологии РАМН.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на мигреноподобные головные боли, нарушение познавательной способности и памяти, наличие безболезненной язвы на левой голени. Вредные привычки отрицала. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена, из перенесенных заболеваний — детские инфекции, сопутствующую патологию (в том числе повышение АД на высоте головной боли и во время беременности) больная отрицала.

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 167 см, масса тела 53 кг. Индекс массы тела 19,0 кг/м², индекс талия—бедро 0,71. На коже бедер, предплечий и плеч — мелкоячеистое сетчатое ливедо. В нижней трети левой голени определялась язва диаметром 2 см в стадии рубцевания. По внутренним органам и системам без особенностей. При аускультации сердца во всех точках выслушивался диастолический шум. АД 120/80 мм рт. ст. При лабораторном обследовании отклонений в общих анализах мочи и крови, биохимическом анализе крови (включая липидный профиль) не выявлено.

Иммунологический анализ крови показал незначительное повышение уровня антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте (аДНК) до 27 ед. ОП (норма <20), антинуклеарный фактор (АНФ) 1/80 в периферическом свечении, ревматоид-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ный фактор 1/80, нормальный уровень СРБ, а также высоко позитивные антифосфолипидные антитела: IgG-аКЛ 193,5 GPL, IgM-аКЛ 150,0, IgG-антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1 (а $\beta 2$ ГП1) 57,8 ед/мл, IgM-а $\beta 2$ ГП1 23,7 ед/мл и положительный волчаночный антикоагулянт (ВА). Проба Реберга выявила снижение клубочковой фильтрации до 77,4 мл/мин, проба Зимницкого без патологии. Результаты УЗИ внутренних органов и почек, рентгенографии органов грудной клетки и ЭКГ, а также мониторингирования ЭКГ по Холтеру — без особенностей (признаков ишемии миокарда не выявлено). По данным ЭхоКГ отмечалось уплотнение и краевое утолщение митральных створок с их недостаточностью 3-й степени. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) общих и внутренних сонных, бедренных и подколенных артерий, вен нижних конечностей был диагностирован двусторонний тромбоз подколенных вен в стадии реканализации, толщина комплекса интима—медиа всех исследуемых артерий была в пределах нормы. На МРТ головного мозга (рис. 2) выявлена мультиинфарктная микроангиоэнцефалопатия.

В стационаре были исключены системные заболевания соединительной ткани, в том числе СКВ, системные васкулиты.

На основании наличия перенесенных множественных нарушений мозгового кровообращения, рецидивирующих тромбозов вен нижних конечностей, высоко позитивных уровней аКЛ (зарегистрированных дважды с промежутком более 12 нед), среднепозитивных уровней а $\beta 2$ ГП1, положительного ВА был диагностирован АФС. Недостаточность митрального клапана, сетчатое ливедо, а также изменения почек (тромботическая микроангиопатия сосудов почек) рассматривались в рамках клинических проявлений АФС.

Для профилактики тромбозов и в связи с планировавшейся беременностью пациентке был назначен фраксипарин в дозе 0,3 мл/сут, был проведен курс инфузий Актовегина 400 мг (10 мл) внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней, на фоне чего отмечалось уменьшение интенсивности головной боли, полное заживление язвы голени. После выписки пациентка амбулаторно продол-

жала наблюдаться в НИИ ревматологии РАМН, таблетированный прием Актовегина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес позволил полностью купировать головные боли и отказаться от НПВП. Контроль уровня аФЛ 1 раз в 6 мес подтверждает сохраняющиеся по настоящее время высокопозитивные уровни аКЛ, с 2006 г. рецидивов тромбозов не было.

Комплексное и ступенчатое применение препарата Актовегин (парентеральные, пероральные, местные формы) позволяет сохранить преемственность лечения и достичь отличного результата [42], однако следует помнить и о дозозависимости эффекта: по мнению ряда авторов, суточная доза Актовегина должна составлять не менее 1000 мг [42—44]. В.Н. Оболенский и соавт. [37] в терапии хронических трофических язв применяли следующую схему введения Актовегина: внутривенная инфузия в течение 10 дней по 1000—2000 мг (инфузионные флаконы или ампулы по 5—10 мл) с последующим переходом на пероральную форму — таблетки 200 мг по 6 таблеток в сутки в течение 20 дней. Диабетическая ангиопатия по клиническим проявлениям схожа с проявлениями, отмеченными как васкулопатия при АФС. По данным проведенного в 2008 г. в 26 центрах России, Украины и Казахстана мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости препарата Актовегин у больных сахарным диабетом 2-го типа, у данной категории пациентов длительность перорального приема препарата должна составлять не менее 5 мес [37].

Таким образом, появление в арсенале врача дополнительных средств для улучшения микроциркуляции, обратного развития или предотвращения трофических нарушений оптимизирует терапию АФС и оказывает положительное действие на качество жизни пациентов. С учетом полученных данных целесообразно проводить дальнейшие исследования Актовегина для уточнения его эффективности при АФС и других ревматических заболеваниях. Актовегин может быть рекомендован как препарат в составе комплексной терапии сосудистых нарушений при АФС и СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris E.N., Boey M.L., Mackworth-Young C.G. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;322(8361):1211—4.
- Phadke K.V., Phillips R.A., Clarke D.T.R. et al. Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease: marker or myth? *Br Heart J* 1993;69:3914.
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2004;379 с.
- Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr Rheum* 2002;46:1019.
- Ашерсон Р.А. Пер. с англ. Н.В. Середавкина. Варианты антифосфолипидного синдрома: несколько новых концепций. *Тер арх* 2008;80(5):83—5.
- Asherson R.A., Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes («MAPS»). *Semantic or antisemantic?* *Autoimmun Rev* 2008;7(3):1647.
- McMahon M., Grossman J., Chen W. et al. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:59—69.
- Pearson J.D. Normal endothelial cell function. *Lupus* 2000;9(3):183—8.
- Warkentin T.E., Aird W.C., Rand J.H. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;497—519.
- Meroni P.L. Endothelial cell perturbation by anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus. The 8th International Congress on SLE* 2007;16:17—9.
- Stalc M., Poredos P., Peternel P. et al. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2006;118(4):455—61.
- Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4—22.
- Tedgui A. The role of inflammation in atherothrombosis: implications for clinical practice. *Vasc Med* 2005;10(1):45—53.
- Cepinskas G., Wilson J.X. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: role of oxidants. *J Clin Biochem Nutr* 2008;42:175—84.
- El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y. et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004;110(4):399—404.
- Belmont M.H., Abramson S.B., Lie J.T. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthr Rheum* 1996;39(1):9—32.
- Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Антифосфолипидный синдром — уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. *Врач* 2000;9:6—8.

18. Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М., Забек Я. и др. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Арх патол* 2001;63(6):8—11.
19. Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Арх патол* 2002;64(1):54—7.
20. Wallace D.J., Hahn B.H. Pathogenesis of Lupus. In: Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2007;46—408.
21. Ingram S.B., Goodnight S.H., Bennet R.M. An unusual syndrome of devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: Report of two cases. *Arthr Rheum* 1987;30:1167—72.
22. Lie J.T. The distinction between vasculitis coincidental with one that is causally related to the antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheum* 1992;35:1540.
23. Lie J.T. Vasculopathy of the antiphospholipid syndromes revisited: thrombosis is the culprit and vasculitis the consort. *Lupus* 1996;5(5):368—71.
24. Asherson R.A. Antiphospholipid syndrome variants. *Proceedings of the XIX ILAR Congress of Rheumatology*. Ed. Feng P.H. Singapore, 1997;445—53.
25. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и др. Принципы лечения антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке. *Тер арх* 1998;70(5):83—7.
26. Лисицына Т.А., Решетняк Т.М., Дурнев А.Д. и др. Окислительный стресс в патогенезе антифосфолипидного синдрома. *Вестн РАМН* 2004;7:19—24.
27. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина. *Актовегин. Новые аспекты клинического применения*. М., 2002;18—24.
28. Румянцева С.А. Фармакологические характеристики и механизм действия актовегина. В сб.: *Актовегин. Новые аспекты клинического применения*. М., 2002;3—9.
29. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *РМЖ* 2002;10(12—13):543—7.
30. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейротропной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *РМЖ* 2009;17(4):261—6.
31. Остроумова О.Д., Шмырев В.И., Боброва Л.С. Антигипоксанта в лечении гипертонической энцефалопатии: возможности препарата Актовегин (по результатам двойных слепых плацебоконтролируемых исследований). *РМЖ* 2007;15(9):704—6.
32. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции. *РМЖ* 2003;11(4):216—20.
33. Шишкова В.Н. Перспективы применения препарата Актовегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. *Современные представления о нарушениях углеводного обмена*. *РМЖ* 2007;15(27):2066—71.
34. Аметов А.С., Солянова Т.Н. Место Актовегина в лечении и профилактике сахарного диабета 2-го типа. *РМЖ* 2007;15(11):911—5.
35. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Степанов Н.В. и др. Облитерирующие заболевания аорты и артерий нижних конечностей. *РМЖ* 2001;9(3—4):126—8.
36. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А. Клиника, иммунопатогенез и терапия красного плоского лишая. *РМЖ* 1998;6(6):1—3.
37. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г. и др. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы. *РМЖ* 2009;17(25):1647—62.
38. Касабулатов Н.М. Плацентарная недостаточность. *РМЖ* 2004;12(13):812—4.
39. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение актовегина у больных с изъязвившимися подагрическими тофусами. *Научно-практич ревматол* 2005;5:35—9.
40. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Волков А.В. Комплексная терапия сосудистых нарушений у больных системной склеродермией. *Совр ревматол* 2009;2:73—7.
41. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295—306.
42. Хисматов Р.Р., Трухова В.В., Макарова Н.Н. и др. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *РМЖ* 2008;16(29):2022—5.
43. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Микроангиопатия — одно из сосудистых осложнений сахарного диабета. *Consilium medicum* 2000;2(5): on-line версия журнала.
44. Кремская В.М., Гурьева И.В. Возможность применения Актовегина при поздних осложнениях сахарного диабета. *РМЖ* 2004;12(9):564—8.