

21. Yu, C.-M., Lin, H., Ho, P.-C., Yang, H. (2003). Assessment of Left and Right Ventricular Systolic and Diastolic Synchronicity in Normal Subjects by Tissue Doppler Echocardiography and the Effects of Age and Heart Rate. *Echocardiography*, 20 (1), 19–27. doi: 10.1046/j.1540-8175.2003.00003.x

22. Yu, C. M., Zhang, Q., Chan, Y. S. et al. (2006). Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain

mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart*, 19, 422–428.

23. Yu, C.-M., Bax, J. J., Gorcsan, J. (2009). Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Current Opinion in Cardiology*, 24 (1), 18–28. doi: 10.1097/hco.0b013e32831bc34e

Дата надходження рукопису 16.04.2015

Руденко Татьяна Анатольевна, аспирант, кафедра терапії і нефрології, Харківська медичинська академія послєдипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: tanyarud@mail.ru

Власенко Михаил Антонович, профессор, доктор медичинських наук, заведуючий кафедрою, кафедра терапії і нефрології, Харківська медичинська академія послєдипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176

УДК: 618.2:616-005

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43287

КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

© В. Н. Запорожан, В. И. Линников, В. В. Евдокимова

Антифосфолипидные антитела оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, активируя тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома является катастрофический антифосфолипидный синдром, проявляющийся множественными тромбозами в жизненно важных органах и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител.

На клиническом примере предложена схема антикоагулянтной, антиагрегантной, антиоксидантной и иммуномоделирующей терапии внутривенный иммуноглобулин. Рекомендован также к применению эффективный метод терапии – плазмаферез

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, осложнения беременности, катастрофический АФС, низкомолекулярный гепарин, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез

Thus, the Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is much more common than has been assumed until now, in all patients the authors strongly recommend screening for AFA.

Furthermore, eclampsia, HELLP-syndrome premature detachment of normally located placentae (PDNSP) can develop in the presence of other defects of hemostasis, in particular in mutation FV Leiden, MTHFR C677T, deficiency of protein C (PC), protein S (PS). The combination of acquired thrombophilia due to APS, with genetic defects worsen hemostasis during the pathological process leading to the development of thrombotic complications. Perhaps a combination of hereditary thrombophilia and APS creates a favorable environment in which, under certain conditions, possible decompensation of the hemostatic system and the development of CAPS.

Patients with APS constitute a group of very high risk of thromboembolic complications in the perioperative period. Even a minimally invasive intervention (biopsy, curettage, tooth extraction) may trigger the development of CAPS. Thus, according to Erkan et al. (2003), 40 % of patients develop CAPS was provoked by surgery. The main reasons for the development of thrombotic complications in connection with surgical intervention is the damage to the vessel wall, blood stasis and the abolition of indirect anticoagulants.

In the study on the presence of genetic thrombophilia was found heterozygous form of FV Leiden mutation and homozygous mutation of MTHFR C677T.

He was diagnosed with pregnancy 14 weeks, APS, mixed form of thrombophilia (a combination of acquisitions and multigenic thrombophilia), hyperhomocysteinemia, weighed down by obstetric and somatic history.

It is very urgent and important problem remains diagnosis CAPS, which is inconceivable without the determination of AFA. The latter should be mandatory for all pregnant women with preeclampsia habitual miscarriage, Premature detachment of normally situated placenta (PDNSP), genital herpes history, initial manifestations of septic diseases. In pregnant women with APS nayboleer is appropriate pathogenetic early antithrombotic therapy with LMWH immunocorrection intravenous immunoglobulin, which allows for the prevention of fetal loss and thrombotic complications, provide a more adequate development of the placenta and fetus, as well as prevent the development of CAPS

Keywords: antiphospholipid syndrome, pregnancy complications, catastrophic APS, low molecular weight heparin, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis

1. Введение

Кагастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома (АФС), которая проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА). Необходимо отметить, что КАФС развивается менее чем у 1 % пациентов с АФС, но это крайне угрожаемое состояние требует неотложной интенсивной терапии. Необходимо также отметить, что оптимального лечения КАФС не разработано и смертность достигает 50 % [1]. Изучению этого синдрома в последние годы уделяется пристальное внимание, но часто он не диагностируется, а поэтому не принимаются необходимые методы терапии.

На 10-м Международном конгрессе по АФС в Термине (Сицилия, 2002) были приняты критерии классификации КАФС.

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов.

2. Развитие клинических проявлений одновременно или с промежутком не более 1 недели.

3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе.

4. Серологическое подтверждение наличия АФА (волчаночного антикоагулянта (ВА) и/или кардиолипидных антител (аКА) и/или антител к β^2 -гликопротеину (β^2 -GPI)

С современных позиций в понятие КАФС включают [3]:

– высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы);

– лабораторные признаки АФС;

– развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее одной недели);

– развитие полиорганной недостаточности;

– развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО);

– тромбозы в мелких сосудах.

Ряд авторов считают, что такие типично акушерские осложнения, как HELLP-синдром, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) могут быть проявлениями КАФС. Таким образом, КАФС является гораздо более распространенным явлением, чем было принято считать до сих пор. У всех пациентов авторы настоятельно рекомендуют обследование на предмет АФА [1, 5, 6].

Кроме того, эклампсия, HELLP-синдром, ПОНРП могут развиваться и при наличии других дефектов гемостаза, в частности при мутации *FV Leiden*, *MTHFR C677T*, дефиците протеина C (PC), протеина S (PS). Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза усугубляют течение патологического процесса и приводит к развитию тромботических осложнений. Возможно, сочетание наследственных тромбофилий и АФС создает благоприятный фон, при котором, при

определенных условиях, возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС [2, 4, 7].

Пациентки с АФС составляют группу очень высокого риска развития тромбозов в интраоперационном периоде. Даже минимальные инвазивные вмешательства (биопсия, кюретаж, экстракция зуба) могут спровоцировать развитие КАФС. Так, по данным Erkan et al. (2003), у 40 % пациенток развитие КАФС было спровоцировано хирургическим вмешательством. Основными причинами развития тромботических осложнений в связи с хирургическими вмешательствами являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и отмена непрямых антикоагулянтов.

С целью профилактики КАФС в интраоперационном периоде рекомендуется:

– свести к минимуму период, в течение которого приостанавливается антикоагулянтная терапия;

– при отсутствии хирургических противопоказаний как можно раньше возобновлять антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, учитывая, что у пациенток с АФС возможно развитие тромбозов несмотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;

– применять антикоагулянты в дозах выше стандартных, т. к. у пациенток с АФС последние могут быть недостаточно эффективными;

– обеспечить эластическую компрессию для предупреждения явлений стаза в дистальных участках сосудистого русла.

Необходимо внимательно относиться к лечению любого инфекционного заболевания, применяя адекватную антибиотикотерапию. Следует также помнить, что при АФС категорически противопоказано применение оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии [8].

2. Клинический пример

Пациентка Н., 34 лет, обратилась в клинику за консультацией с диагнозом: беременность 14 нед., угроза прерывания беременности. Отягощенный акушерский и соматический анамнез. Из анамнеза: один самопроизвольный аборт в сроке 16 нед., затем через один год замершая беременность в сроке 9–10 нед. После инструментальной эвакуации плодного яйца состояние осложнилось тромбозом правой голени. Третья беременность через два года закончилась ПОНРП в сроке 27–28 нед. При операции кесарева сечения извлечен мертвый плод. Ранний послеоперационный период осложнился ОПН, тромбозом нижних конечностей, нарушением зрения. Длительно находилась на интенсивном лечении, включая гемодиализ, плазмаферез.

Соматический анамнез: генитальный герпес с рецидивами 2–3 раза год в течение 10–12 лет, последние 3 года – реже.

Семейный анамнез: у отца в возрасте 48 лет ишемический микроинсульт, с последующим рецидивом через два года.

В течение последних трех лет применяла барьерную контрацепцию. Беременность не плани-

рвала. В женской консультации пациентке было предложено прервать беременность, учитывая в анамнезе наличие полиорганной недостаточности. Однако в связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была консультирована и госпитализирована в нашей клинике.

Было проведено исследование системы гемостаза. Гемостазиограмма: фибриноген – 2,4 г/л., АЧТВ – 55 с (N=25–40 с), ПИ – 90 %, гипокоагуляция, тромбоцитопения (количество тромбоцитов – $100 \times 10^9/\text{л}$), снижена агрегационная активность тромбоцитов: АДФ – 19 %, ристомицин – 27 %, адреналин – 9 % (N=35–50 %), РКМФ – резко положительный, D-димер – 3,2 мкг/мл, (N=0,5 мкг/мл), парус-тест НО – 0,6 (N>0,7).

По всем трем скрининговым тестам выявлен ВА. Иммуноферментный анализ на АФА (антитела к кардиолипину) показал значительно высокий уровень антител – 45 GPL (в норме до 10 GPL). Кроме того, был выявлен высокий уровень гомоцистеина – 35 ммоль/л при норме менее 10 ммоль/л. Иммуноферментный анализ на антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ) показал высокий титр IgG и IgM.

При исследовании на наличие генетических форм тромбофилии была обнаружена гетерозиготная форма мутации *FV Leiden* и гомозиготная мутация *MTHFR C677T*.

Был поставлен диагноз: беременность 14 нед., антифосфолипидный синдром, сочетанная форма тромбофилии (сочетание приобретенной и мультигенных форм тромбофилии), гипергомоцистеинемия, отягощенный акушерский и соматический анамнез.

Назначена терапия: НМГ эноксапарин 8 000 МЕ/сут, фолиевая кислота (5 мг/сут), витамины группы В, магне-В6, антиоксиданты: вит Е 400 мг/сут, недоокисленные жирные кислоты: омега-3, омега-6; утрожестан 400 мг/сут. Учитывая резко положительный ВА, высокий титр АФА и антител к ВПГ, был проведен курс иммуномоделирующей терапии препаратом из группы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) Биовен Моно (производство Биофарм, Украина) в курсовой дозе 400 мл (по 50 мл 5 % раствора) через 1 день 10 дней. Было также проведено 3 сеанса плазмафереза. Уже через одну неделю показатели D-димера снизились до 0,9 мкг/мл. Доза эноксапарина была снижена до 6000 МЕ/сут. Через две недели после проведенной терапии выписана под амбулаторное наблюдение с продолжением приема эноксапарина. Эффективность терапии оценивалась по уровню маркера тромбемии – D-димера, состоянию маточно-плацентарного кровотока. Принимая во внимание возможное развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении, проводилась постоянная оценка количества тромбоцитов и их агрегативной функции. За весь период применения эноксапарина признаков ГИТ отмечено не было. На фоне проводимой терапии беременность протекала благоприятно, без осложнений. На 40-й неделе беременности произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 600 мл. Извлечен

ребенок с массой тела 3050 г, ростом 49 см. Последняя инъекция НМГ произведена за 24 часа до операции и возобновлена через 6 часов после операции в дозе 4000 МЕ/сут. в течение 1 месяца с последующим переходом на варфарин под контролем МНО.

3. Обсуждение

Проведенные исследования позволили выявить у пациентки сочетанную тромбофилию, затрагивающую преимущественно фибринолитическое звено гемостаза. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с гипергомоцистеинемией существенно утяжеляет течение патологического процесса. При этом увеличивается риск декомпенсации системы гемостаза и развития КАФС.

4. Выводы

Весьма актуальной и важной остается проблема диагностики КАФС, которая немыслима без определения АФА. Последнее должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, ПОНРП, генитальным герпесом в анамнезе, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний. У беременных с АФС наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая терапия с применением НМГ, иммунокоррекция внутривенным иммуноглобулином, что позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты и плода, а также предотвратить развитие КАФС.

Литература

1. Макацария, А. Д. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Catastrophic [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова. – М. Триада-Х, 2013. – С. 236–244.
2. Макацария, А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. МИА, 2007. – 997 с.
3. Asherson, R. A. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson/s Syndrome) [Text]: monograph / R. A. Asherson. – Johannesburg, 2005. – P. 48–54.
4. Asherson, R. A. Catastrophic antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and haematological characteristics of 23 patients [Text] / R. A. Asherson, G. Espinosa, R. Cervera // ANN Rheum Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 943–946.
5. Cervera, R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome [Text] / R. Cervera, J. Font, J. A. Gomez-Puerta // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2005. – Vol. 64, Issue 8. – P. 1205–1209. doi: 10.1136/ard.2004.025759
6. Erkan, D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Where Do we Stand? [Text] / D. Erkan, R. Cervera, R. A. Asherson // Arthritis & Rheumatism. – 2003. – Vol. 48, Issue 12. – P. 3320–3327. doi: 10.1002/art.11359
7. Harris, E. N. Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome is there a difference? [Text] / E. N. Harris, S. S. Pierangelib // Thrombosis Research. – 2004. – Vol. 114, Issue 5-6. – P. 357–361. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.003

8. Vora, S. K. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome [Text] / S. K. Vora, R. A. Asherson, D. Erkan // Journal of Intensive Care Medicine. – 2006. – Vol. 21, Issue 3. – P. 144–159. doi: 10.1177/0885066606287041

References

1. Makatsariya, A. D., Bitsadze, V. O., Baimuradova, S. M. (2013). Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology. Moscow: Triada-X, 456.
 2. Makatsariya, A. D., Bidadze, V. O., Akinshina, S. V. (2007). Trombosis and thromboembolism in obstetrics practice. Moscow: MIA, 997.
 3. Asherson, R. A. (2005). The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson/s Syndrome). Johannesburg, 48–54.
 4. Asherson, R. A., Espinosa, G., Cervera, R. (2005). Catastrophic antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and haematological characteristics of 23 patients. ANN Rheum Dis, 64, 943–946.

5. Cervera, R. (2005). Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases, 64 (8), 1205–1209. doi: 10.1136/ard.2004.025759

6. Erkan, D., Cervera, R., Asherson, R. A. (2003). Catastrophic antiphospholipid syndrome: Where do we stand? Arthritis & Rheumatism, 48 (12), 3320–3327. doi: 10.1002/art.11359

7. Harris, E. N., Pierangeli, S. S. (2004). Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: is there a difference? Thrombosis Research, 114 (5-6), 357–361. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.003

8. Vora, S. K. (2006). Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Journal of Intensive Care Medicine, 21 (3), 144–159. doi: 10.1177/0885066606287041

Дата надходження рукопису 14.04.2015

Запорожан Валерій Николаевич, доктор медичинських наук, професор, акушер-гінеколог, завідуючий кафедрою, кафедра акушерства і гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, пер. Валиховський, 2, г. Одеса, Україна, 650226
 E-mail: office@odmu.edu.ua

Линников Валерій Іванович, доктор медичинських наук, професор, Городської центр планування сім'ї і репродукції, ул. Болгарська, 38, г. Одеса, Україна, 63029
 E-mail: linnikovsyava@gmail.com

Евдокимова Виктория Владимировна, доктор медичинських наук, асистент, акушер-гінеколог, генетик, кафедра акушерства і гінекології № 1, Одеський національний медичний університет, пер. Валиховський, 2, г. Одеса, Україна, 65226
 E-mail: evdokimova.v@list.ru

УДК 616.441-008.64-06:616.13-004.6:616.12-008.331.1:616-056.52

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43288

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РАННЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ И КОМОРБИДНЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

© В. М. Плігівка, Ю. М. Шапошнікова

В исследовании определены факторы развития раннего атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением и коморбидным субклиническим гипотиреозом.

Обследовано 75 пациентов, из них 53 пациента в фазе субклинического гипотиреоза и 22 пациента в фазе эутиреоза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что значимыми факторами, влияющими на развитие атеросклероза у пациентов с ожирением, гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом являются уровень тиреотропного гормона, СРБ и ИМТ

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, ожирение, гипертоническая болезнь, атеросклероз, толщина комплекса интима медиа, тиреотропный гормон, ИМТ, СРБ

The study identified the factors of early atherosclerosis in patients with essential hypertension and obesity and comorbid subclinical hypothyroidism.

Aim: To identify factors that influence the development of atherosclerosis in patients with obesity, hypertension and comorbid subclinical hypothyroidism.

Methods. The study involved 75 patients, including 53 patients in the phase of subclinical hypothyroidism and 22 patients in the phase of euthyroidism. All the patients underwent measurement of anthropometric parameters. They were identified lipid profile, CRP, TSH, T4. Determination of IMT was performed using color Doppler ultrasound machine with a 7.5 MHz linear transducer. Statistical analysis was performed using the software SPSS 13.0.