



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

08.06.2012 № 694

г. Минск

г. Минск

Об утверждении клинического
протокола диагностики,
профилактики и лечения пациентов
с антифосфолипидным синдромом

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 года № 360»,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинический протокол диагностики, профилактики и лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом согласно приложению к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, руководителям ведомственных организаций здравоохранения обеспечить проведение диагностики, лечения и профилактики антифосфолипидного синдрома в соответствии с клиническим протоколом, указанным в пункте 1 настоящего приказа.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра Пиневи́ча Д.Л.

Министр

В.И.Жарко

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики и лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом предназначен для применения в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения.

Возрастная категория: взрослое и детское население Республики Беларусь.

Наименование нозологической формы заболевания: антифосфолипидный синдром. Шифр по МКБ-10 - Д68.8 (другие нарушения свертывания крови).

Антифосфолипидный синдром (далее-АФС) - клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией и гиперпродукцией антител к фосфолипид-белковому комплексу, получивших название антифосфолипидных антител (далее-АФЛА).

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

АФС чаще выявляют у женщин, чем у мужчин (5:1), средний возраст пациентов 35-45 лет.

АФЛА могут быть выявлены у практически здоровых людей, особенно в пожилом возрасте.

Антифосфолипидный синдром может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками, или возникнуть на фоне функциональных расстройств со стороны различных органов и систем.

Спектр клинических проявлений АФС представлен неврологическими, кардиологическими, нефрологическими, пульмонологическими синдромами.

Одним из наиболее тяжелых проявлений заболевания является катастрофическая форма АФС, характеризующаяся острой полиорганной не-

достаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор), инфарктами миокарда и паренхиматозных органов, острой надпочечниковой недостаточностью. Морфологическим субстратом полиорганной недостаточности является диссеминированный рассеянный тромбоз и окклюзия мелких сосудов с ишемией и обширным повреждением паренхиматозных тканей, включая инфаркт миокарда, что сопровождается высокой смертностью.

Выявление у женщин АФЛА нередко связано с акушерскими осложнениями, включая такую относительно часто встречающуюся патологию, как внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия, хорея gravidarum, и, прежде всего, спонтанная рекуррентная потеря плода (recurrent spontaneous fetal loss-RSFL), или привычное невынашивание беременности. Невынашивание беременности у женщин с антифосфолипидными антителами наиболее часто вызвано внутриутробной смертью плода, несмотря на нормальный плодный кариотип. Гибель плода наиболее вероятна в I триместре. АФЛА выявляют значительно чаще у женщин с 2 и более самопроизвольными абортами в анамнезе, преимущественно в I триместре беременности. АФЛА при первом пренатальном посещении женской консультации могут быть выявлены у 25% здоровых беременных женщин. Поэтому, повторное обследование с интервалом не менее 12 недель крайне важно.

ГЛАВА 3 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ АФЛС

Лабораторные исследования включают оценку функционального состояния свертывания крови, выявление коагуляционными тестами эффекта присутствия волчаночного антикоагулянта (ВА), количественное определение иммуноферментными методами уровня β_2 -гликопротеин I (далее β_2 -ГП I) зависимых антител к кардиолипину (далее-аКЛ) класса иммуноглобулинов (далее-IgG и IgM). При наличии у пациентов характерных клинических признаков АФС и низкоположительных или отрицательных результатов тестирования ВА и аКЛ необходимо использовать дополнительные лабораторные методы для диагностики АФС, в первую очередь, иммуноферментный анализ (далее-ИФА) антител к β_2 -ГП I ($\alpha\beta_2$ -ГП I) классов IgG и IgM. Не являются лабораторными критериями достоверного АФС аКЛ и $\alpha\beta_2$ -ГП I класса IgA, а также антитела к другим фосфолипидам (далее-ФЛ) и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси ФЛ, протромбину (далее-ПТ), комплексу фосфатидилсерин/ПТ, протеинам C, S, Z и аннексину V).

Результаты анализа на присутствие антител оценивают как «высоко-позитивные» (более 60 МЕ/мл), «среднепозитивные» (20-60 МЕ/мл) или «низкопозитивные» (менее 20 МЕ/мл). Результаты менее 10 МЕ/мл рассматривают как отрицательные.

Первичное выявление эффекта ВА основано на регистрации гипокоагуляционных изменений. Заподозрить присутствие ВА в исследуемом образце плазмы можно по удлинению активированного частичного (парциального- синоним) тромбопластинового времени (далее-АЧТВ) - стандартизованного и унифицированного коагуляционного показателя. Присутствие ВА в исследуемом образце плазмы пациента увеличивает значение АЧТВ в 2-2,5 раза по сравнению с контролем. При этом время свертывания цельной крови может не отличаться от нормы.

Удлинение хронометрических показателей, не связанное с дефицитом одного или нескольких факторов свертывания является поводом для выполнения «пробы переноса», заключающейся в добавлении к исследуемой плазме в соотношении 1:1 нормальной контрольной плазмы. В случае присутствия волчаночного антикоагулянта в исследуемом образце донорская плазма не способна оказать корригирующего влияния на результат, что наиболее четко регистрируют по сохраняющемуся удлинению АЧТВ в сравнении с контролем. При дефиците одного из факторов свертывания добавление контрольной плазмы донора к исследуемому образцу плазмы пациента приводит к нормализации коагуляционного показателя, зарегистрированного для смеси исследуемой и донорской плазмы. У пациентов с клиническими проявлениями АФС или с подозрением на инфицирование вирусом иммунодефицита человека поиск ВА или АКЛА следует продолжать, несмотря на коррекцию коагуляционного показателя в пробе переноса.

Второй этап выявления эффекта волчаночного антикоагулянта осуществляют скрининговым тестом, регистрируя увеличение хронометрического показателя в присутствии высокочувствительного к волчаночному антикоагулянту реагента. Результат может быть выражен в виде отношения (время свертывания плазмы пациента/время в контроле).

Третий, заключительный, этап исследования позволяет подтвердить наличие волчаночного антикоагулянта, после добавления к исследуемому образцу плазмы реагента, содержащего гексагональную фракцию фосфатидил-этаноламина, или компонент яда гадюки Рассела, вызывающего укорочение хронометрического показателя в присутствии этого реагента (dilute Russel viper venom time-DRVVT). Вместо компонента яда гадюки Рассела возможно использование разведенного яда гюрзы (эхи-токсовый тест по З.С. Баркагану, 1999).

Процедура выявления волчаночного антикоагулянта на заключительном этапе состоит из двух шагов. Первый шаг - выполняют коа-

гуляционный тест на основе АЧТВ с использованием высокочувствительного реагента, регистрирующего удлинение временного показателя по сравнению с контролем при наличии ВА. Результат выражают в виде отношения Screen Ratio (время свертывания плазмы пациента/время в контроле). **Второй шаг** – выполняют коагуляционный тест на основе АЧТВ в присутствии реагента, содержащего компонент яда гадюки Рассела, вызывающего укорочение или нормализацию хронометрического показателя в присутствии этого реагента (dilute Russel viper venom time-DRVVT). Результат представляют в виде отношения Confirm Ratio (время пациента/время в контроле). Нормализованный показатель волчаночного антикоагулянта R, равный отношению Screen Ratio/Confirm Ratio, превышающий величину 1,21 указывает на присутствие волчаночного антикоагулянта. Выбирая реагенты и методику исследования, предпочтение отдают тем диагностическим наборам, при использовании которых конечный результат не будет зависеть от присутствия гепарина до 1 ЕД/мл, предшествовавшего лечению низкомолекулярными гепаринами или непрямыми антикоагулянтами, гипокоагуляционных изменений вследствие коагулопатии потребления.

Диагностические критерии АФС.

Диагноз АФС устанавливают при наличии как минимум одного клинического и одного из лабораторных критериев¹ (таблица 1) в соответствии с решением комиссии экспертов IX Международного конгресса по АФС (Сидней, 2005 год).

Таблица 1

Диагностические критерии АФЛС

Критерии	Характеристика признака (критерия)
1	2
Клинические критерии	
Сосудистый тромбоз ²	Один и более клинических эпизодов ³ артериального, венозного тромбозов или тромбоза мелких сосудов ⁴ в любом органе или ткани. Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда.
Патология беременности	Одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроках 10-ти и более недель беременности; одни и более преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелым

1	2
	гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью ⁵ , с рождением морфологически нормального плода; три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери.
Лабораторные критерии ⁶	
Волчаночный антикоагулянт	Обнаруживается в плазме в 2-х и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяют в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного общества «Тромбоз и гемостаз».
1	2
Антитела к кардиолипину (аКЛ)	Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 МЕ/мл ⁷ или более 99 перцентили) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель. Определение аКЛ должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).
Антитела к β_2 -гликопротеину I	Наличие антител к β_2 -гликопротеину I изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99 перцентиль) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель. Определение антител должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (далее-ELISA).

Примечание:

¹ Диагноз АФС можно снять, если положительные лабораторные тесты и клинические проявления наблюдаются раздельно в течение менее 12 недель или более 5 лет.

² Сочетание наследственных или приобретенных факторов риска тромбоза - не повод для исключения пациентов из исследований по АФС.

Тем не менее, такие пациенты должны быть разделены на две подгруппы в зависимости от: наличия и;

отсутствия дополнительных факторов риска тромбоза.

К факторам риска тромбозов относятся:

возраст (старше 55 лет для мужчин и старше 65 лет для женщин), наличие любых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, сахарный диабет, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, снижении липопротеинов высокой плотности, курение, отягощенный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, индекс массы тела $>30 \text{ кг м}^2$, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), генетическая тромбофилия, прием внутрь эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов, нефротический синдром, злокачественные заболевания, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства.

³Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием, при условии, что тромбоз подтвержден соответствующими диагностическими методами, и при отсутствии других причин тромбоза

⁴Поверхностные венозные тромбозы не включены в клинические критерии.

⁵Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают:

ареактивный нестрессовый тест при кардиомониторировании плода, свидетельствующий о гипоксии плода;

нарушения кровотока, выявляемые при доплерографии—отсутствие конечного диастолического кровотока в пупочной артерии—также свидетельствует о гипоксии плода;

маловодие, т.е. индекс амниотической жидкости < 5 см;

масса плода при рождении, составляющая менее 10 перцентили для данного гестационного возраста.

⁶Исследователи настоятельно рекомендуют классифицировать пациентов с АФС согласно следующим категориям: I - наличие более одного лабораторного критерия (любая комбинация), Pa - наличие только ВА, Pb -наличие только аКЛ, 11c - наличие только антител к $\beta 2$ -гликопротеину.

⁷Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 МЕ/мл), «среднепозитивные» (20-60 МЕ/мл) или «низкопозитивные» (менее 20 МЕ/мл). Результаты менее 10 МЕ/мл рассматриваются как отрицательные.

ГЛАВА 4 КЛАССИФИКАЦИЯ АФС

АФС подразделяют на:

1. первичный АФС¹.

2. вторичный АФС

2.1. На фоне аутоиммунных заболеваний.

2.1.1. Системных:

системной красной волчанки;

ревматоидного артрита;

синдрома Шегрена;

системного склероза;

2.1.2. Васкулитов:

узелкового полиартериита;

гиганто-клеточного артериита/ревматической полимиалгии;

артериита Такаясу;

болезни Бехчета;

недифференцированных заболеваний соединительной ткани.

2.2. Органоспецифичных:

сахарного диабета;

болезни Крона.

2.3. На фоне злокачественных опухолей:

2.3.1. Солидных:

тимомы;

карцинома (лёгких, почек, яичников, шейки матки, предстательной железы);

2.3.2. Гематологических:

лимфома;

лейкемия;

макроглобулинемия Вальденстрема;

миелопролиферативные заболевания.

2.4. Лекарственно-индуцированный АФС:

фенотиазины;

прокаинамид;

этосуксимид;

оральные контрацептивы;

фенитоин;

хинин, хинидин;

гидралазин.

2.5. Инфекционно-опосредованный АФС:

сифилис;

ВИЧ;

малярия.

2.6. На фоне других состояний:

конечная стадия почечной недостаточности.

3. Другие варианты АФС:

3.1. Серонегативный АФС.

3.2. Катастрофический АФС.

3.3. Другие микроангиопатические синдромы:

тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — гемолитико-уремический синдром;

HELLP-синдром (hemolysis elevated liver enzymes low platelets) - гемолиз с повышением уровня ферментов печени и тромбоцитопенией.

3.4. ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови)

3.5. Синдром волчаночный антикоагулянт-опосредованной гипопротромбинемии.

ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АФС

Антифосфолипидный синдром – междисциплинарное понятие. Динамическое наблюдение за пациентом и лечение осуществляют специалисты различных специальностей (врачи-гематологи, врачи-ревматологи, врачи-кардиологи, врачи-кардиохирурги, врач-ангиохирург, врачи аку-

шеры-гинекологи, врачи-анестезиологи-реаниматологи, по показаниям - врачи других специальностей). Лечение и курацию пациента возлагают на специалиста, в чьей непосредственной компетенции находится ведущий клинический симптомокомплекс, определяющий тяжесть состояния пациента. В случае необходимости привлекают врачей смежных специальностей для оказания консультативной помощи.

Диспансерное наблюдение за пациентами с первичным АФС в амбулаторных условиях осуществляет врач-гематолог при наличии консультативной поддержки врачей других специальностей (в зависимости от доминирующей клинической патологии).

Врачи амбулаторно-поликлинического звена направляют на консультацию к гематологу пациентов с вероятным диагнозом АФС. Основанием для направления служат следующие проявления:

тромботические события (артериальные или венозные тромбозы) на момент осмотра или в анамнезе (с документальным подтверждением);

рецидивирующий характер тромбозов;

акушерско-гинекологическая патология (одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроках 10-ти и более недель беременности; одни и более преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью; три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери - на момент обследования или в анамнезе) изолированно или в сочетании с гематологическими проявлениями:

тромбоцитопенией;

ложноположительной реакцией Вассермана;

немотивированным удлинением АЧТВ;

некрозом кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами;

необъяснимым тромбозом новорожденных.

Дальнейшее обследование с целью верификации диагноза осуществляет врач-гематолог в условиях областных, республиканских учреждений здравоохранения.

По направлению врача-гематолога лабораторная служба осуществляет выявление маркеров АФС:

определение волчаночного антикоагулянта;

определение в сыворотке/плазме крови антител к кардиолипину классов IgG и/или IgM;

определение в сыворотке/плазме крови антител к $\beta 2$ гликопротеину I классов IgG и/или IgM с интервалом в три месяца на этапе верификации диагноза.

При установленном диагнозе уровень антифосфолипидных антител определяют 1 раз в год. Частота осмотра гематологом- 1-2 раза в год, чаще - по показаниям (в случае выполнения манипуляций/вмешательств, повышающих риск тромботических осложнений, или кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии)

Диспансерное наблюдение за пациентами с вторичным АФС осуществляют врачи терапевтического профиля: врачи-ревматологи, врачи-эндокринологи и врачи других специальностей по профилю основного заболевания, на фоне которого развился АФС в условиях областных и республиканских учреждений здравоохранения. Кратность наблюдения соответствует кратности, отраженной в клинических протоколах диагностики и лечения основного заболевания, на фоне которого развился АФС.

Госпитализация пациентов с АФС при развитии тромбозов осуществляют в стационары городских, областных, республиканских учреждений здравоохранения по принципу доминирующей симптоматики (неврологические, кардиологические, ревматологические и другие).

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ.

В зависимости от клинических проявлений и результатов лабораторных исследований среди пациентов можно условно выделить группы риска.

1. Пациенты без клинических и лабораторных проявлений АФС не нуждаются в лабораторном контроле и антикоагулянтной терапии. Профилактику тромботических осложнений в данной группе проводят в соответствии с клиническим протоколом профилактики венозной тромбоэмболии.

2. Положительная реакция на присутствие ВА или АФЛА без тромбоза типична для пациентов из группы высокого риска тромботических осложнений. Неспецифическая профилактика тромботических осложнений предусматривает отказ от курения и других вредных привычек, у женщин - исключение приема контрацептивных эстрогенсодержащих лекарственных средств, при артериальной гипертензии – подбор антигипертензивных лекарственных средств, при «вторичном» АФС - оценка активности основного заболевания и терапевтические мероприятия, направленные на подавление активности патологического процесса. Специфическую профилактику проводят пациентам с уровнем АФЛА более 10 МЕ/мл путем назначения ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки длительным курсом. Каждые 1,5-2 месяца регистрируют агрегационную активность тромбоцитов с целью коррекции дозы и предотвращения запредельного торможения агрегационной активности тромбоцитов. Применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе требует осторожности и выполнения меро-

приятый, предотвращающих обострение заболевания. Объем обследований и спектр проводимых мероприятий в этом случае осуществляют в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 мая 2005 г. № 274 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения больных»). Не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты пациентам, страдающим бронхиальной астмой или хроническим бронхитом с астматическим компонентом.

Профилактическую антикоагулянтную терапию при отсутствии клинических тромботических проявлений, как правило, не проводят. Предстоящее хирургическое вмешательство, предусматривающее длительный период гиподинамии представляет дополнительный фактор риска, требующий профилактической антикоагулянтной терапии. С учетом дополнительных факторов риска профилактику тромбоэмболических осложнений проводят в соответствии с клиническим протоколом профилактики венозной тромбоэмболии.

3. Группу пациентов очень высокой степени риска тромбоэмболических осложнений составляют пациенты с отрицательными результатами лабораторного исследования ВА или АФЛА при возникновении клиники тромбоза, доказанного инструментально, независимо от локализации. Пациентам данной группы показано углубленное обследование на предмет выявления АФЛА и тромбофилии, и симптоматическая, контролируемая антикоагулянтная терапия. Эпизод доказанного венозного тромбоза определяет показания к использованию по факту выявления в остром периоде нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей терапевтический уровень гипокоагуляции путем подбора (до увеличения АЧТВ в 2-2,5 раза по сравнению с контролем) разовой дозы лекарственного средства, вводимой подкожно с интервалом 6-8 часов. В зависимости от ситуации возможен подбор терапевтической дозы низкомолекулярного гепарина (дальтепарин натрия 100 МЕ/кг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, или надропарин кальция в дозе 86 МЕ/кг (0,1 мл/10кг) через 12 часов подкожно, или эноксапарин натрия в разовой дозе 1 мг/кг, вводимой 2 раза в сутки через 12 часов). Начиная со вторых суток применения гепарина, при отсутствии противопоказаний, пациента готовят к переводу на антикоагулянты непрямого действия. Назначают варфарин в стартовой дозе 5 мг в сутки (при этом предполагаемая недельная доза составляет 35 мг). На фоне гепаринотерапии через 96 часов от начала приема варфарина регистрируют протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО). При величине МНО менее 1,5 (или более 3,5) предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 20%. Следующий контроль протромби-

нового времени выполняют через 4-5 дней после коррекции. Если величина МНО в диапазоне от 1,5 до 2,0 (или 3,5-2,5), то предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 10%. После достижения уровня МНО, превышающего 2,0 отменяют гепарин. Оптимальное значение МНО 2,0-3,0. После первого эпизода тромбоза прием антикоагулянтов продолжают на протяжении не менее 3 месяцев. В зависимости от клинической ситуации длительность антикоагулянтной терапии может быть пролонгирована до 1 года. После купирования тромботического эпизода и осложнений, связанных с ним, пациенты нуждаются в повторном лабораторном определении присутствия ВА или АКЛА. При отсутствии рецидивов тромбоза и отрицательных результатах определения АФЛА отменяют антикоагулянты.

4. Тромботические осложнения при положительной реакции на присутствие ВА или АФЛА определяют показания для обязательной антикоагулянтной терапии пациентам из группы очень высокого риска тромбоэмболических осложнений. Исходя из наиболее типичного механизма коагуляционных нарушений, предпочтение отдают антикоагулянтам непрямого действия – варфарину или фениндиону. Конкретную дозу лекарственного средства определяют индивидуально под контролем МНО. Острые тромботические эпизоды требуют высокоинтенсивной антикоагулянтной терапии с достижением МНО 3,0 без дополнительного назначения, или в сочетании с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг в день. Низкоинтенсивная терапия антикоагулянтами непрямого действия в дозе, обеспечивающей повышение МНО от 1,5 до 2,0 в сочетании с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты менее эффективна. Рекомендации по профилактике тромбозов и антикоагулянтной терапии у пациентов с подтвержденным присутствием АФЛА приведены в таблице 2. Эффективность глюкокортикостероидов (далее-ГКС), цитостатических иммуносупрессантов и экстракорпоральных методов очищения крови при первичном АФЛС не доказана. При «первичном» АФС глюкокортикостероидную и цитостатическую терапию не проводят.

Таблица 2

**Рекомендации по профилактике тромбозов
у АФЛА-позитивных пациентов**

АФЛА-позитивные пациенты	Терапия
1	2
Без признаков тромбоза	Ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75-100мг)
С эпизодом тромбоза	Длительный прием антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) под контролем МНО:

1	2
	венозный тромбоз (МНО 2,5-3,0); артериальный тромбоз (МНО 3,0-3,5).
С рецидивирующими тромбозами	Длительный прием антикоагулянтов непрямого действия (варфарин; МНО 2,0-3,0 + низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг).
С резистентными рецидивирующими тромбозами	Исключение генетических мутаций, вызывающих изменение свойств свертывающих факторов крови, определение уровня протеина С, гомотеина. Антикоагулянты непрямого действия (варфарин; МНО 3,0-3,5 с возможной заменой на низкомолекулярные гепарины).
	Иммуносупрессивные лекарственные средства (цитостатики, кортикостероиды – в соответствии со схемой лечения основного заболевания).
	Человеческий иммуноглобулин. Плазмаферез с последующей пульс-терапией глюкокортикоидами при титре АФЛА более 60 МЕ/мл.

Применение ГКС и цитостатических иммуносупрессантов при антифосфолипидном синдроме, развившемся на фоне других заболеваний, осуществляют в соответствии с протоколом лечения пациента по основному заболеванию, что позволяет добиться лучших результатов в лечении АФС.

Удлинение АЧТВ, обусловленное присутствием волчаночного антикоагулянта при доказанном лабораторно отсутствии дефицита факторов свертывания крови, не является противопоказанием к хирургическому вмешательству и не требует коррекции путем применения препаратов крови, включая криоплазму, в качестве заместительной терапии.

Активную иммуносупрессивную терапию, включающую введение кортикостероидов, или более агрессивных цитостатиков (циклофосфамид) проводят только при возвратных (рекуррентных) тромботических или ишемических эпизодах, возникших на фоне повышенного уровня антител к фосфолипидам, вследствие обострения основного заболевания. В отдельных случаях, при титре АФЛА более 60 МЕ/мл, кроме иммуносупрессивной терапии, пациентам с вторичным АФЛС допустимо проведение

плазмафереза с замещением удаляемой плазмы изотоническими глюкозо-солевыми растворами.

Рецидивирующие тромбозы на фоне лечения варфарином с контролируемым уровнем МНО 2,0-3,0 указывают на формирование резистентности к антикоагулянтам непрямого действия из группы антагонистов витамина К. В случаях резистентности к варфарину или функциональной недостаточности естественных антикоагулянтов: протеина С и антитромбина III, регистрируемой по степени торможения генерации тромбина, для профилактики тромботических осложнений показаны прямые ингибиторы тромбина, предназначенные для приема внутрь. В случае развития гепарининдуцированной тромбоцитопении на фоне назначения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина пациентам показано применение фондапаринукса - синтетического пентасахарида, относящегося к группе прямых ингибиторов активированного фактора Ха.

В ряде случаев возникают трудности при использовании МНО для контроля адекватности терапии непрямыми антикоагулянтами у пациентов с АФС, имеющих ВА и гипопротромбинемию, инициированную различными сопутствующими факторами. Отличить повышение МНО и гипопротромбинемию, в связи с присутствием ВА, от эффекта антикоагулянтов непрямого действия можно используя специальную тромбопластин-кальциевую смесь, не чувствительную к ВА, при определении протромбинового времени. В данном случае обязательна дополнительная регистрация активности факторов IIa и Ха с помощью хромогенных субстратов или определение эндогенного потенциала тромбина по тесту генерации тромбина.

Продолжительность антикоагулянтной терапии и профилактики тромбозов, этапность и объем лабораторного контроля за приемом антикоагулянтов у пациентов различного профиля и возраста осуществляют в соответствии с клиническим протоколом лечения и профилактики венозной тромбозмболии (смотри приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.02.2011 года №150 «Об утверждении некоторых клинических протоколов»).

ГЛАВА 6

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Антитела к фосфолипидам, или присутствие волчаночного антикоагулянта может быть выявлено у пациентов с различными системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, в том числе с системной красной волчанкой (далее-СКВ).

Диагностику АФС, ассоциированного с системным заболеванием соединительной ткани, в том числе и СКВ, (как наиболее частое сочетание) проводят в условиях областных и республиканских организаций здравоохранения. Обследованию на АФС в условиях областных организаций здравоохранения подлежат:

1. Все пациенты с хроническим течением СКВ без клинических проявлений АФС;

2. Пациенты с проявлениями системного поражения соединительной ткани и симптоматикой АФС в случаях:

2.1 рецидивирующих сосудистых тромбозов (глубоких вен нижних конечностей, артериальных тромбозов); гематологических проявлениях (тромбоцитопении);

2.2 кожных проявлений (сетчатое ливедо, некрозы кожи, язвы нижних конечностей);

2.3 развития акушерской патологии;

2.4 развития неврологической симптоматики (транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, тромбоза мозговых вен, эписиндрома и других);

2.5 поражения клапанных структур сердца (вегетации на клапанах, недостаточность и/или стеноз митрального, аортального и/или трехстворчатого клапана; утолщение, фиброз, кальциноз створок клапанов);

2.6 развития аваскулярных некрозов костей, легочной гипертензии, тромбоэмболии легочной артерии.

2.7. пациентки с СКВ в случае планирования беременности.

2.8. пациентки с СКВ в случае необходимости проведения оперативного лечения.

3. Объем проводимого обследования включает:

3.1. определение уровня антинуклеарных антител;

3.2. определение антител к двухспиральной ДНК;

3.3. выполнение теста на волчаночный антикоагулянт;

3.4. определение антител к β 2- гликопротеину I – изотипы IgG или IgM;

3.5. определение антител к кардиолипину IgG или IgM- изотипов.

Направление на проведение вышеуказанных исследований осуществляет: врач-ревматолог областной организации здравоохранения.

К врачу-ревматологу областной организации здравоохранения ревматологом районной организации здравоохранения, врачом-терапевтом, врачами смежных специальностей направляются на консультацию пациенты с подозрением на СКВ; установленным диагнозом СКВ (с вышеуказанной симптоматикой). Оказание медицинской помощи пациентам проводят в соответствии с протоколом обследования и лечения пациен-

тов с АФС, ассоциированным с СКВ и другими системными заболеваниями соединительной ткани (таблица 3).

Таблица 3

Объем обследования и лечение пациентов с АФЛС при оказании амбулаторной медицинской помощи

Нозологические формы	Необходимый объем обследования	Частота обследования	Дополнительный объем обследования	Принцип лечения
1	2	3	4	5
АФС, ассоциированный с СКВ и другими системными заболеваниями	Комплекс обследований в рамках основного заболевания Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.	1-2 раза в год	Рентгенография органов грудной полости УЗИ органов брюшной полости Эхо-КГ	1. При высоко- и среднепозитивном уровне АФЛА без клинических тромботических проявлений АФС: 1.1. лечение основного заболевания; санация очагов хронической инфекции;
соединительной ткани: без эпизодов тромбоза	Клинико-лабораторное обследование на сифилитическую инфекцию Исследование показателей гемостаза: определение АЧТВ, определение протромбинового времени с расчетом МНО; концентрации фибриногена. Определение содержания антифосфолипидных антител: ВА; аКЛ IgG или IgM-	2 раза с интервалом 12 недель По стандартной схеме при приеме варфарина 2 раза с интервалом 12 недель на	Консультация врача-гематолога	1.2. профилактика тромбозов: 1.2.1. без факторов риска тромбозов: ацетилсалициловая кислота 75-100 мг/сут в виде монотерапии или для пациентов с СКВ в сочетании с аминохинолиновыми лекарственными средствами (гидроксихлорохин 0,2 г/сут) длительно 1.2.2. с факторами риска тромбозов: варфарин в дозе, позволяющей поддерживать МНО на уровне более 2,0 и

1	2	3	4	5
	<p>изотипов; антител к $\beta 2$-ГП I IgG и/или IgM изотипов*,**</p> <p>Консультация врача-оториноларинголога, врача-стоматолога, врача-акушера-гинеколога/уролога</p>	<p>этапе диагностики; далее – 1-2 раза в год</p> <p>1 раз в год</p>		<p>гидроксихлорохин 0,2 г/сут.</p>
АФС, ассоциированный с СКВ и другими системными заболеваниями соединительной ткани (с эпизодом тромбоза после выписки из стационара)	<p>Обследование в рамках основного заболевания + общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.</p> <p>Определение уровня МНО</p> <p>Определение содержания антифосфолипидных антител: ВА; аКЛ IgG или IgM- изотипов; ат к $\beta 2$-ГП I IgG и/или IgM изотипов*,**.</p> <p>Рентгенография ор-</p>	<p>2-4 раза в год</p> <p>1-2 раза в месяц</p> <p>Через 12 недель после первого исследования на этапе верификации диагноза АФС; далее – 1-2 раза в год</p> <p>1 раз в</p>	<p>Консультация врача-ангиохирурга, врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-хирурга</p> <p>УЗИ органов брюшной полости</p> <p>Эхо-КГ</p>	<p>2. Лечение основного заболевания.</p> <p>3. Санация очагов хронической инфекции.</p> <p>4. Профилактика повторных тромбозов:</p> <p>4.1. После первого венозного тромбоза: варфарин с достижением целевого уровня МНО- 2,0-3,0; в сочетании или без гидроксихлорохина 0,2 г/сут.</p> <p>4.2. После первого артериального тромбоза: варфарин в дозе, позволяющей достичь целевого уровня МНО 3,0-3,5 и гидроксихлорохин 0,2 г/сут в сочетании или без ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг/сут (определяется риском развития тромбозов и кровотечений).</p> <p>4.3. После рецидивирующих тромбозов:</p>

1	2	3	4	5
	ганов грудной полости Консультация врача-оториноларинголога, врача-стоматолога, врача акушера-гинеколога/уролога	год 1 раз в год		варфарин в дозе, позволяющей достичь целевого уровня МНО 3,0-3,5 в сочетании с гидроксичлорохином 0,2 г/сут и ацетилсалициловая кислотой 75-100 мг/сут

Примечание:

*обследования выполняют в условиях областных организаций здравоохранения;

**обследования выполняют в условиях республиканских организаций здравоохранения.

4. Показания к госпитализации пациентов с АФС, ассоциированным системным поражением соединительной ткани, в том числе и с СКВ:

4.1. обострения основного заболевания. Объем обследований и проводимого лечения осуществляют в соответствии с «Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с ревматическими заболеваниями»

4.2. Развитие клинических проявлений АФС:

тромбозов;

выраженной тромбоцитопении.

При развитии тромбоза пациента госпитализируют с учетом доминирующей органной патологии (инфаркт мозга – в неврологическое отделение; инфаркт миокарда в ОИТР с последующим переводом в кардиологическое отделение; тромбоз глубоких вен – в хирургическое отделение или в специализированное отделение для пациентов с патологией свертывания крови, и др.).

5. В республиканские организации здравоохранения направляют пациентов с АФС, ассоциированным с СКВ в случае неэффективности проводимой терапии (рецидивирующих тромбозов) в условиях областных организаций здравоохранения.

Учитывая, что в ряде случаев клиническая симптоматика АФС чаще всего предшествует развитию СКВ, целесообразно всех пациентов с АФС обследовать на предмет СКВ с проведением исследований на наличие антинуклеарных антител, антител к двухспиральной ДНК.

ГЛАВА 7

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Риск потери беременности у женщин с АФС (при отсутствии лечения и профилактики осложнений) достигает 60% и более.

1. Прегравидарная подготовка, ведение беременности и родоразрешение при АФС.

Врачу акушеру-гинекологу, который занимается прегравидарной подготовкой женщины с АФС, ведением беременности и родоразрешением при данной патологии, необходимо иметь полную информацию о наличии клинических акушерских проявлений АФС и о состоянии системы свертывания крови у пациентки. Медикаментозная коррекция нарушений свертывания на этапах планирования, вынашивания беременности и родоразрешения должна быть комплексной, патогенетически и клинически обоснованной.

2. Клинические критерии АФС.

2.1. Основные критерии.

2.1.1. Тромбозы. Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или другими данными.

2.1.2. Клинические проявления АФС при заболеваниях беременных:

- привычное невынашивание беременности (два и более самопроизвольных выкидыша или неразвивающиеся беременности в I и II триместрах), антенатальная гибель плода. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще в I триместре, чем во II и III. При этом нормальная морфология плода должна быть документирована данными УЗИ или морфологическим исследованием плода, генетические причины тромбофилии должны быть исключены у отца и у матери;

- наличие в анамнезе одного или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34 недель беременности вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, а также тяжелой фетоплацентарной недостаточности;

- тяжелые формы позднего гестоза беременных – преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром;

- задержка внутриутробного роста плода в сочетании и без симптомов позднего гестоза;

- тяжелые осложнения послеродового периода, связанные с циркулирующими АФЛА: развитие характерного симптомокомплекса в виде плевропневмонии, кардиомиопатии и тромбозов различной локализации.

Патогенетической причиной развития всех акушерских осложнений при АФС является плацентарная децидуальная васкулопатия, вызванная

нарушением продукции простагличина, тромбозом и инфарктами плаценты и нарушением процесса имплантации. Описан «неонатальный» АФС у новорожденных от матерей с АФС, что указывает на возможность трансплацентарной передачи АФЛА.

2.2. Дополнительные клинические критерии:

- сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорей), трофические язвы мягких тканей голени, эндокардит и другое.

- клинические проявления катастрофического АФС: полиорганная недостаточность, которая проявляется острым респираторным дистресс-синдромом, нарушением мозгового и коронарного кровообращения, ступором, дезориентацией, возможно развитие острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбозов крупных сосудов и ТЭЛА.

3. Прегравидарная медикаментозная подготовка.

Медикаментозная подготовка включает управление свертыванием крови в течение 1-2 менструальных циклов до зачатия. Объем медикаментозной подготовки в каждом клиническом случае планируют индивидуально, лечение зависит от варианта АФС, а также от сочетания АФС с другими видами тромбофилий у женщины.

Медикаментозная прегравидарная подготовка женщин с АФС проводится на протяжении 1-2 месяцев до зачатия в зависимости от наличия или отсутствия АФЛА, ВА и клинических проявлений АФС.

Варианты АФС в зависимости от наличия или отсутствия АФЛА, ВА и клинических проявлений АФС представлены в таблице 4.

Таблица 4

Варианты АФЛС у пациенток с акушерской патологией

Варианты АФС	АФЛА	ВА	Клинические критерии АФС
1	2	3	4
Вариант 1	«-»	«-»	«+»
Вариант 2	↑ или ↑↑	«-»	«-»
Вариант 3	↑ или ↑↑	«-»	«+»
Вариант 4	«-» или ↑ или ↑↑	1,5 – 2 усл.ед.	«-» или «+»

Вариант 5	«-» или ↑ или ↑↑	> 2 усл.ед.	«-» или «+»
-----------	------------------	-------------	-------------

Примечание:

«-» - тест отрицателен; «+» - тест положителен; ↑ - умеренное повышение показателя (до 25% от нормы); ↑↑ - значительное повышение показателя (более чем на 25% от нормы).

Вариант 1:

АФЛА-негативный вариант АФС, при котором в анамнезе зарегистрированы акушерские клинические проявления АФС, отсутствуют тромботические осложнения и классические серологические маркеры - ВА и антикардиолипиновые антитела. В сыворотке крови у некоторых пациентов могут обнаруживаться только антитела к β_2 -гликопротеину I (β_2 -ГП I. Прегравидарная медикаментозная подготовка включает следующее:

- один из лекарственных средств низкомолекулярных гепаринов (далее НМГ) подкожно 1 раз в сутки: дальтепарин натрия 120 Анти Ха МЕ/кг или эноксапарин натрия 100 Анти Ха МЕ/кг;

- рыбий жир витаминизированный по 1-2 капсулы (500-1000 мг) 3 раза в день внутрь;

- фолиевая кислота 4 мг/сутки;

Лабораторный контроль: D-димеры, тромбоциты крови, анализ мочи с целью диагностики гематурии.

Вариант 2:

При отсутствии ВА и умеренном (менее 20 МЕ/мл), или высоком (более 20 МЕ/мл) уровне АФЛА, без тромбозов и клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе):

- при умеренном уровне АФЛА можно ограничиться назначением ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сутки, которую необходимо отменить при установлении факта беременности, в I триместре ацетилсалициловую кислоту заменяют на дипиридамолом 50-75 мг/сут;

- при высоком или умеренном уровне АФЛА – ацетилсалициловая кислота 75мг/сутки + НМГ подкожно 1 раз в сутки (дальтепарин натрия 120 Анти Ха МЕ/кг или эноксапарин натрия 100 Анти Ха МЕ/кг);

- рыбий жир витаминизированный по 1-2 капсулы (500-1000 мг) 3 раза в день внутрь;

- фолиевая кислота 4 мг/сутки;

Лабораторный контроль: D-димеры, АФЛА, тромбоциты крови, анализ мочи с целью диагностики гематурии.

Вариант 3:

При отсутствии ВА и высоком (более 20 МЕ/мл) или умеренном (менее 20 МЕ) уровне АФЛА, при наличии клинических проявлений АФЛС (в том числе у беременных женщин, имеющих акушерскую патологию в анамнезе):

- один из лекарственных средств НМГ подкожно 1 раз в сутки: дальтепарин натрия 120 Анти Ха МЕ/кг или эноксапарин натрия 100 Анти Ха МЕ/кг;

- ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки, которую отменяют при установлении факта беременности, в I триместре ацетилсалициловую кислоту заменяют на дипиридамолом 50-75 мг в сутки;

- рыбий жир витаминизированный по 1-2 капсулы (500-1000 мг) 3 раза в день внутрь;

- фолиевая кислота 4 мг/сутки;

Лабораторный контроль: D-димеры, АФЛА, тромбоциты крови, анализ мочи с целью диагностики гематурии.

Вариант 4:

При выявлении АФЛА и повышении в плазме ВА от 1,5 до 2,0 усл. ед. вероятность развития тромбоза значительно возрастает. До нормализации уровня ВА от зачатия следует воздержаться. Назначают:

- один из лекарственных средств НМГ подкожно 1 раз в сутки: дальтепарин натрия 120 Анти Ха МЕ/кг или эноксапарин натрия 100 Анти Ха МЕ/кг;

- может быть введен иммуноглобулин человека нормальный внутривенно 25 мл через день (3 дозы), в этом случае целесообразно планировать повторные введения малых доз внутривенного иммуноглобулина в I триместре беременности (в 7-12 недель), в сроке 24 недели и перед родами.

После нормализации показателя, отражающего уровень ВА (не более 1,2 усл. ед.) зачатие можно планировать при проведении медикаментозной подготовки по схеме:

- ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут; лекарственное средство отменяют при подтверждении факта беременности.

- один из лекарственных средств НМГ 1 раз в сутки: дальтепарин натрия 120 Анти Ха МЕ/кг или эноксапарин натрия 100 Анти Ха МЕ/кг;

- рыбий жир витаминизированный по 1-2 капсулы (500-1000 мг) 3 раза в день внутрь;

- фолиевая кислота 4мг/сутки.

Лабораторный контроль: развернутая коагулограмма (включая D-димеры, антитромбин III), ВА, тромбоциты крови, анализ мочи с целью диагностики гематурии.

Вариант 5:

При значительном повышении в плазме ВА более 2,0 усл. ед. (вероятность развития тромбоза очень велика!!!) от зачатия в ближайшие 6-12 месяцев следует воздержаться. Показано углубленное обследование и лечение АФС. Планирование беременности возможно только при стойкой нормализации уровня ВА ($\leq 1,2$ усл. ед.) в течение не менее 6-12 месяцев. Вторым обязательным условием планирования беременности является нормализация показателей свертывания крови (таблица 5)

Таблица 5

Контролируемые показатели свертывания крови

Контролируемый показатель	Норма
1	2
Число тромбоцитов	$150-400 \times 10^9/\text{л}$
Фибриноген	2,0-4,0 г/л
МНО	0,7-1,1
ПДФ (продукты деградации фибриногена и фибрина)	менее 5 мкг/мл
Д-димеры (терминальные продукты лизирования сетчатого фибрина)	менее 0,5 мкг/мл
РКМФ (растворимые фибринмономерные комплексы)	Отсутствуют
Протеин С	69,1-134,1%
Антитромбин III	80-120 %
Агрегационная активность тромбоцитов (индуцированная): Натриевая соль аденозин дифосфата $1,25-2,5 \times 10^{-6}$ М/л; Гидрохлорид адреналина 5×10^{-6} М/л	Максимальная агрегационная активность 50-80% 50-80%
Антикардиолипидные антитела (МЕ/мл)	Ig: G менее 10 МЕ/мл; Ig A менее 10 МЕ/мл; Ig M менее 10 МЕ/мл
Антикоагулянт волчаночного типа (ВА)	«отрицателен» или 0,8–1,2 усл. Ед

1	2
Мутация FV (Leiden) гена, ответственного за синтез фактора V, или мутация G20210A гена, ответственного за синтез фактора II	Отсутствует
Гипергомоцистеинемия (гомоцистеин >15 мкмоль/л)	Отсутствует

6. Тактика ведения беременности и родоразрешения у женщин с АФЛС.

6.1. Основные принципы немедикаментозной профилактики тромбоза.

6.1.1. Обеспечение адекватной физической активности:

физические упражнения способствуют венозному оттоку из конечностей;

сокращение мышц стимулирует выработку важного антитромботического фактора – тканевого плазминогена;

6.1.2. Адекватная, постоянная эластическая компрессия вен нижних конечностей при наличии венозной недостаточности: обеспечивается постоянным ношением медицинского эластичного трикотажа I-II степени компрессии.

6.1.3. Диетическое питание: продукты, оказывающие слабительный эффект – растительное масло, свекла, чернослив, инжир, бананы и другое. Колебания внутрибрюшного давления при дефекации отрицательно действуют на стенки вен.

6.2. Основные принципы медикаментозной терапии АФЛС у беременных.

Вариант 1: АФЛА-негативный вариант АФС, при котором в анамнезе зарегистрированы акушерские клинические критерии АФС, отсутствуют тромботические осложнения и классические серологические маркеры - ВА и АКА. В сыворотке крови у некоторых пациентов могут обнаруживаться только антитела к β_2 -гликопротеину I (β_2 -ГП I). Протокол медикаментозной терапии представлен в таблице 6.

Таблица 6

Медикаментозная коррекция гемостаза
при беременности и родоразрешении у акушерских пациенток
с АФЛА-негативным вариантом АФС (вариант 1)

Время проведения	Режим назначения лекарственных средств	Лабораторный контроль
1	2	3
I триместр	НМГ п/к: дальтепарин натрия или эноксапарин натрия в индивидуальной дозировке, обеспечивающей нормальный уровень D-димеров; фолиевая кислота 4 мг/сутки	тромбоциты, D-димеры, анти-тромбин III, общий анализ мочи
II и III триместры	НМГ п/к: дальтепарин натрия или эноксапарин натрия в индивидуальной дозировке, обеспечивающей нормальный уровень D-димеров; рыбий жир витаминизированный по 500-1000 мг (1-2 капсулы) 3 раза/сутки; при повышении агрегационной активности тромбоцитов – ацетилсалициловая кислота 75 мг; при снижении антитромбина III (менее 80%) – свежемороженая плазма (далее СЗП) 10 мл/кг или концентрат антитромбина III 10-50 МЕ/кг в/в со скоростью до 300 МЕ/мин. при повышении уровня D-димеров (более 0,5 мкг/мл) – повышение дозы НМГ.	Тот же + АКЛА и ВА в 20 и 30 недель
Перед родоразрешением	Ацетилсалициловую кислоту (если была назначена) отменяют за 3-5 суток; вечернюю дозу НМГ заменяют СЗП 10 мл/кг плюс НФГ 1-2 ЕД на каждый мл СЗП.	Тот же + АКЛА и ВА
При родоразрешении	При нормальном уровне D-димеров (менее 0,5 мкг/мл) – СЗП 10 мл/кг; при повышении уровня D-димеров (более 0,5 мкг/мл): перед операцией – СЗП 5мл/кг плюс НФГ 1 ЕД на 1 мл СЗП, или концентрат антитромбина III; во время операции – СЗП 5 мл/кг.	По показаниям

Варианты 2 и 3: При отсутствии ВА и высоком или умеренном уровне АФЛА в сыворотке, с наличием или отсутствием клинических признаков АФС в анамнезе (в том числе у беременных женщин с и без акушерской патологии в анамнезе) (таблица 7):

**Медикаментозная коррекция гемостаза
при беременности и родоразрешении у акушерских пациенток
с АФЛА-позитивными вариантами АФЛС (варианты 2 и 3)**

Время проведения	Режим назначения лекарственных средств	Лабораторный контроль
1	2	3
I триместр	НМГ п/к: дальтепарин натрия или эноксапарин натрия в индивидуальной дозировке, обеспечивающей нормальный уровень D-димеров; фолиевая кислота 4 мг/сутки	тромбоциты, D-димеры, АФЛА, анти-тромбин III, общий анализ мочи
II и III триместры	НМГ п/к: дальтепарин натрия или эноксапарин в индивидуальной дозировке, обеспечивающей нормальный уровень D-димеров; ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки; рыбий жир витаминизированный по 500-1000 мг (1-2 капсулы) 3 раза/сутки; при снижении антитромбина III (< 80%) – СЗП 10 мл/кг или концентрат антитромбина III 10-50 МЕ/кг в/в со скоростью до 300 МЕ/мин; при повышении уровня D-димеров (> 0,5 мкг/мл) – увеличение дозы низкомолекулярных гепаринов	Тот же + ВА в 20 и 30 недель беременности
Перед родоразрешением	ацетилсалициловую кислоту отменяют за 3-5 суток; вечернюю дозу НМГ заменяют СЗП 10 мл/кг + НФГ 1-2 ЕД на каждый мл СЗП; при значительном повышении АФЛА – преднизолон 1-1,5 мг/кг внутривенно	Тот же + ВА в 20 и 30 недель
При родоразрешении	при нормальном уровне D-димеров (менее 0,5 мкг/мл) – СЗП 10 мл/кг; при повышении D-димеров (более 0,5 мкг/мл): до операции – СЗП 5 мл/кг плюс НФГ 1 ЕД на 1 мл СЗП, или концентрат Антитромбина III, во время операции – СЗП 5 мл/кг; при значительном повышении АФЛА – преднизолон 1,5-2 мг/кг внутривенно	По показаниям

Назначение беременным женщинам при 2 и 3 вариантах АФС ацетилсалициловой кислоты во II и в III триместрах беременности, а также глюкокортикоидов при подготовке к родоразрешению и во время родоразрешения патогенетически обосновано наличием умеренного и значи-

тельного повышения АФЛА. При этом необходимо учитывать побочные эффекты перечисленных лекарственных средств на плод и организм беременной женщины.

Вариант 4: При умеренном повышении в плазме ВА до 1,5–2,0 усл. ед. вероятность развития тромбоза значительно возрастает. Медикаментозная коррекция гемостаза представлена в таблице 8.

Таблица 8

Медикаментозная коррекция гемостаза
при беременности и родоразрешении у акушерских пациенток
с ВА-позитивным вариантом АФС (вариант 4)

Время проведения	Режим назначения лекарственных средств	Лабораторный контроль
1	2	3
I триместр	Базовый прием лекарственных средств проводят как при 2 и 3 вариантах АФС: НМГ (дальтепарин натрия, или эноксапарин натрия в индивидуальной дозировке), фолиевая кислота; иммуноглобулин человека нормальный внутривенно 25 мл через день (3 дозы) в 7-12 недель; при повышении уровня ВА более 1,5 усл.ед. беременность лучше прервать.	Тромбоциты D-димеры АФЛА Антитромбин III общий анализ мочи
II и III триместры	НМГ п/к: дальтепарин натрия, или эноксапарин натрия в индивидуальной дозировке, обеспечивающей нормальный уровень D-димеров; ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки; рыбий жир витаминизированный по 500-1000 мг (1-2 капсулы) 3 раза/сутки; при снижении антитромбина III (менее 80%) – СЗП 10 мл/кг или концентрат антитромбина III 10-50 МЕ/кг в/в со скоростью до 300 МЕ/мин; при повышении уровня D-димеров (более 0,5 мкг/мл); увеличение дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ);	Тот же + ВА в 20 и в 30 недель беременности
	иммуноглобулин человека нормальный внутривенно 25 мл через день (3 дозы) в 24 недели; при повышении уровня ВА от 1,2 до 2 усл.ед. – преднизолон 30-60 мг/сут внутривенно, с 13 до 34 недели можно перейти на прием непрямы антикоагулянтов (варфарин под контролем МНО в пределах 2,0-3,0).	

1	2	3
Перед родоразрешением	Варфарин (если был назначен) отменяют за 2-3 недели до родоразрешения, переходят на п/к введение НМГ (дальтепарин натрия или эноксапарин натрия); ацетилсалициловую кислоту отменяют за 3-5 суток до родоразрешения; вечерняя доза дальтепарина не должна превышать 5000 МЕ антиХа за 12 часов до родов; гепаринизированная СЗП (СЗП 10 мл/кг плюс НФГ 2 ЕД/мл плазмы); преднизолон 1,5-2 мг/кг внутривенно; при снижении антитромбина III (менее 80%) – концентрат антитромбина III 10-30 МЕ/кг в/в со скоростью до 300 МЕ/мин	Тот же + ВА
При родоразрешении	До операции - СЗП 500 мл плюс НФГ 1000 ЕД; во время операции – СЗП 10 мл/кг; преднизолон 1,5-2 мг/кг внутривенно.	По показаниям

Учитывая высокий риск тромботических и тромбоэмболических осложнений при умеренной активации иммунного процесса во время беременности (повышение ВА до 1,5-2,0 усл. ед.) во II и III триместрах (с 13 до 34-36 недель) допустим переход на прием антикоагулянтов непрямого действия – варфарин. За 10-14 дней до предполагаемой отмены гепарина назначают варфарин так как все антикоагулянты непрямого действия вначале снижают уровень протеинов S и C, что может вызвать тромбозы. Стартовая доза варфарина – 5 мг/сут, поддерживающая – 5-7,5 мг/сут (приём лекарственного средства через 2 часа после последнего приёма пищи и не менее, чем через 2-2,5 часа до очередного приёма пищи; оптимальным является приём в 22⁰⁰ перед сном). Контроль адекватности дозы: МНО на уровне 2,0-3,0. После достижения контрольных значений МНО гепарин отменяют.

Особенности диеты во время беременности при лечении антикоагулянтами «непрямого» действия: из рациона следует исключить продукты, богатые витамином К – капусту, шпинат, бобовые, щавель, печень, кофе, зелёный чай и другие.

В случае угрозы кровотечения и (или) необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства пациентке, получающей антикоагулянты непрямого действия, необходимо:

прервать лечение варфарином;

инфузионно: концентрат факторов протромбинового комплекса (содержащий фактор II, фактор VII, фактор X, фактор IX, протеин C и протеин S).

ин S) в дозе 30-50 МЕ/кг) или СЗП 20-30 мл/кг (если позволяет состояние центральной гемодинамики), с целью нормализации показателей протромбинового комплекса;

после восстановления коагуляционного потенциала и снижения риска развития межмышечных гематом ввести менадион 1% раствор 1 мл внутримышечно;

в случае необходимости выполнения экстренной хирургической операции профилактику тромбозов осуществляют низкомолекулярными гепаринами, назначаемыми с момента восстановления МНО.

Вариант 5: При значительном повышении в плазме ВА более 2,0 усл. ед. вероятность развития тромбоза очень велика (!), поэтому беременность следует прервать.

7. Использование плазмафереза у пациенток с АФС во время беременности.

Плазмаферез у пациенток с АФС используют для лечения катастрофических форм, осложненных HELLP синдромом, резистентным к другим видам терапии.

Применение плазмафереза и плазмафильтрации для «терапии невынашивания» при АФС в настоящее время не имеет достаточного обоснования с учетом соотношения полезного эффекта метода и возможных нежелательных событий. Возможными показаниями к применению плазмафереза являются тяжелые угрожающие жизни проявления СКВ, резистентные к другим терапевтическим методам: тяжелое поражение почек, катастрофический АФС в рамках СКВ, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

8. Особенности применения антикоагулянтов непрямого действия во время беременности

Антикоагулянты с непрямым механизмом действия, проникая через плацентарный барьер, создают угрозу развития врожденных аномалий в период закладки основных органов и систем. Практическому врачу следует предупреждать женщин, получающих варфарин, о возможных осложнениях при его применении во время беременности. Однако нередко у женщин, получающих варфарин, беременность наступает неожиданно, и они невольно, сами того не подозревая, будучи беременными, принимают варфарин. Конечно же, это не причина для прерывания беременности, поскольку до 5 недель риск развития эмбриопатии чрезвычайно низок. В таком случае необходима УЗ диагностика ВПР в 11-12 и 18-20 недель беременности, а также консультация врача-генетика. Единственным абсолютным показанием для применения варфарина у беременных с АФС с 12-й и

до 34-36-й недели беременности является наличие искусственных механических протезов клапанов сердца, а также сочетание АФС с наследственными тромбофилиями (мутация фактора V Leiden, врожденный дефицит ингибиторов свертывания – антитромбина III, протеинов C, S и др.). В других случаях использование кумадина (варфарина) или иных антикоагулянтов непрямого действия во время беременности у пациенток с АФЛС не показано.

9. Назначение преднизолона и его аналогов у беременных женщин с АФС патогенетически обосновано (польза превышает потенциальный риск здоровью матери и плода) только у пациенток с СКВ, повышенными значениями показателя ВА в крови (более 1,2 усл. ед.) и иммунной тромбоцитопенической пурпурой.

10. Ведение послеродового периода

В послеродовом периоде пациенткам с доказанным АФС антикоагулянтную профилактику венозной тромбоэмболии возобновляют через 8-12 ч после родоразрешения при условии отсутствия кровотечения. Для профилактики используют НМГ в профилактической дозе (надропарин кальций – 86 МЕ/кг (0,1 мл/10 кг), дальтепарин натрий – 120 МЕ/кг; эноксапарин натрий – 100 МЕ/кг); для пациенток с доказанным тромбозом используют терапевтические дозы НМГ (надропарин кальций – 86 МЕ/кг или 0,1 мл/10 кг 2 раза в сутки, дальтепарин натрий – 120 МЕ/кг 2 раза в сутки; эноксапарин натрий – 100 МЕ/кг 2 раза в сутки)

Продолжительность профилактики венозной тромбоэмболии не менее 10 дней. В случае доказанного тромбоза длительность лечения антикоагулянтами не менее 3-6 месяцев с учетом степени регрессии тромба, подтверждаемой ультразвуковым исследованием.

При повышенной концентрации в крови АФЛА и (или) ВА совместно с врачом-ревматологом (или врачом-гематологом) решают вопрос о целесообразности назначения глюкокортикоидов и возможности грудного вскармливания.

После выписки из родильного стационара домой пациентка направляется для дальнейшего наблюдения и лечения к врачу-ревматологу по месту жительства.

ГЛАВА 8 АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

Антифосфолипидный синдром в детском возрасте выделяют как особый вариант, отличающийся от симптомокомплекса клинических проявлений, ассоциированных с АФЛА у взрослых. На детей реже воздейст-

вуют факторы, способные повысить риск тромботических расстройств, ассоциированных с АФС, такие как курение, прием алкоголя, использование контрацептивов, стрессовые ситуации, развитие атеросклероза, артериальной гипертензии. Незрелость иммунной системы и формирование других систем организма могут внести свой вклад в формирование клинических проявлений АФС у детей. У детей отсутствует один из основных клинических признаков АФС – акушерская патология, и в то же время увеличивается частота выявления АФЛА, индуцированных различными инфекциями.

Истинная распространенность АФЛА в детской популяции не известна. Средний возраст пациентов 10-12 лет. У девочек и мальчиков одинаково часто могут быть выявлены АФЛА. После достижения возраста полового созревания АФЛА чаще выявляют у девочек. У здоровых детей АФЛА выявляют чаще, чем у взрослых. Существует реальная вероятность трансплацентарной передачи плоду антифосфолипидных антител от матери, страдающей АФС. Не исключен семейный характер АФС.

1 Клинические состояния, ассоциированные с АФС у детей.

1.1. Венозные и артериальные тромбозы - основные клинические проявления АФС у детей. Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей, - наиболее частое проявление АФС, встречается в 2 раза чаще, чем артериальный. Венозные тромбозы, обусловленные циркуляцией АФЛА, могут охватывать несколько кровеносных сосудов. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей описаны у детей совместно с эмболиями легочных вен.

Чаще тромбоз в рамках АФС диагностируют у детей на фоне аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, в первую очередь при СКВ, волчаночно-подобном синдроме, ювенильном дерматомиозите. Описано несколько случаев венозного тромбоза у детей с ювенильным идиопатическим артритом, позитивных по АФЛА и ВА. Присутствие АФЛА и ВА часто регистрируют у детей с онкологическими заболеваниями.

В отдельную группу следует выделить тромбозы у детей, ассоциированные с катетеризацией кровеносного сосуда. Независимо от особенностей проведения процедуры и качества ухода за катетером, пациенты нуждаются в серологическом, коагулологическом и генетическом обследовании с целью выяснения истинной причины тромботического осложнения (АФС или тромбофилия).

1.2. Неврологические нарушения являются достаточно частым и неблагоприятным фоном для развития или проявления АФС. Спектр неврологических нарушений, ассоциированных с АФС, включает: нарушения мозгового кровообращения, иногда сочетающиеся с нарушением кровообращения в артериях глаза, сосудистые головные боли по типу мигрени с

или без ауры, эпилептический синдром, хореоформные гиперкинезы, энцефалопатию.

1.3. Гематологические нарушения. Тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ кровяных пластинок в периферической крови), ассоциированная с АФЛА обычно носит хронический характер и редко осложняется геморагиями. Из других гематологических нарушений у детей с АФЛА выявляют Кумбс-положительную гемолитическую анемию. Аутоиммунная гемолитическая анемия (далее-АИГА) встречается у детей с СКВ на фоне выявления АФЛА. При АИГА у детей с СКВ в большей степени выявляют АКЛА, причем в высоком титре; нередко у таких пациентов возникают тромбоэмболические осложнения. При СКВ АИГА в 10-15% случаев сочетается с тромбоцитопенией (синдром Эванса-Фишера).

Присутствие ВА в крови у детей с СКВ может быть ассоциировано с тяжелыми кровотечениями. Такие геморрагические осложнения носят название «ассоциированный с ВА гипопротромбинемический синдром». Основной признак синдрома - присутствие антител к протромбину, что становится причиной быстрого снижения активности фактора II в плазме крови пациента.

1.4. Постинфекционные АФЛА носят преходящий характер и, как правило, не ведут к развитию клинического симптомокомплекса АФС. В то же время приведены сообщения о развитии молниеносной пурпуры после ветряной оспы у детей, позитивных по ВА с врожденным дефицитом протеина S. Влияние вакцинации на продукцию АФЛА продолжает обсуждаться.

2. Диагностические критерии АФС у детей (таблица 9).

Диагноз АФС устанавливают при наличии доказанного тромбоза и одного из лабораторных критериев¹ (таблица 9) в соответствии с решением комиссии экспертов IX Международного конгресса по АФС (2005 год, Сидней).

Таблица 9

Диагностические критерии АФС у детей

Критерии	Характеристика признака (критерия)
1	2
Клинические критерии: сосудистый тромбоз ²	Один и более клинических эпизодов ³ артериального, венозного тромбозов или тромбоза мелких сосудов ⁴ в любом органе или ткани. Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда.

1	2
Лабораторные критерии ⁶ : волчаночный антикоагулянт	Обнаруживается в плазме в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяют в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного общества "Тромбоз и гемостаз".
Антитела к кардиолипину (аКЛ)	Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 МЕ/мл ⁷ или более 99 перцентили) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель. Определение аКЛ должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).
Антитела к β_2 -гликопротеину I	Наличие антител к β_2 -гликопротеину I изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99 перцентиль) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель. Определение антител должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Примечания к таблице 9 соответствуют таковым для таблицы 1.

Классификация, принципы лабораторной диагностики АФС у детей идентичны таковым для взрослых пациентов. Дифференциальную диагностику АФС от других состояний, сопровождающихся тромбозами у детей, проводят с учетом факторов риска и генетических отклонений, свойственных для детской популяции, включая мутацию гена фактора V (Leiden), G20210A, мутации C677T гена ответственного за синтез 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР, МТНFR- англ) и уровня гомоцистеина. Обязательному обследованию на АФЛА подлежат все дети с тромбозами, независимо от обстоятельств их возникновения. Дети, рожденные от матерей с доказанным АФС, дети из семей с отягощенной наследственностью по возникновению инфарктов, ишемических инсультов и других тромбоэмболических осложнений также подлежат серологическому и коагулологическому обследованию.

3. Лечение детей с АФС

Динамическое наблюдение и лечение ребенка с АФС осуществляют специалисты различных специальностей, оказывающие медицинскую помощь детскому населению (врачи-гематологи, врачи-педиатры, врачи-неонатологи, врачи-ревматологи, врачи-кардиологи, врачи-кардиохирурги, врачи-ангиохирурги, детские врачи-анестезиологи-реаниматологи в случае необходимости, по показаниям - врачи других специальностей).

Лечение и курацию ребенка с АФС возлагают на специалиста, в чьей непосредственной компетенции находится ведущий клинический симптомокомплекс, определяющий тяжесть состояния ребенка. В случае необходимости привлекают врачей смежных специальностей для оказания консультативной помощи.

Диспансерное наблюдение за ребенком с первичным АФС в амбулаторных условиях по месту жительства осуществляет врач-педиатр на основании рекомендаций городского, областного или районного врача-гематолога (детского врача-гематолога) при консультативной поддержке врачей других специальностей (в зависимости от доминирующей клинической патологии).

Врачи амбулаторно-поликлинического звена направляют на консультацию к врачу-гематологу (детскому врачу-гематологу) пациентов с вероятным диагнозом АФС. Основанием для направления служат следующие проявления:

тромботические события (артериальные или венозные тромбозы) на момент осмотра или в анамнезе (с документальным подтверждением);
рецидивирующий характер тромбозов;
изолированно или в сочетании с гематологическими проявлениями:
- тромбоцитопения;
- ложноположительная реакция Вассермана;
- немотивированное удлинение АЧТВ;
- некроз кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами;
- необъяснимый тромбоз новорожденных (врач-неонатолог учреждения родовспоможения приглашает на консультацию детского врача-гематолога).

Дальнейшее обследование с целью верификации диагноза осуществляет врач-гематолог (детский врач-гематолог) в условиях районных, областных, республиканских учреждений здравоохранения.

Основу лечения детей с АФС составляют мероприятия, связанные с санацией очагов хронической инфекции, лечением основного заболевания, на фоне которого выявлены серологические маркеры АФС. Существенное значение имеют здоровый образ жизни, рациональное чередование физических и умственных нагрузок, соблюдение режима дня и диеты в соответствии с возрастом. Наличие гипергомоцистеинемии нивелируют назначением витаминов группы В и фолиевой кислоты в возрастных дозах.

Иммуносупрессивную терапию по факту выявления АФЛА при первичном АФС у детей, так же как и у взрослых не проводят. Глюкокортикоиды, иммуносупрессивную химиотерапию, экстракорпоральные методы очищения крови применяют при вторичном АФС в соответствии с клиническими протоколами лечения основного заболевания. Специфическую

профилактику проводят пациентам с уровнем АФЛА более 10 МЕ/мл путем назначения детям старше 12 лет - ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-150 мг 1 раз в 2-3 дня длительным курсом. Применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе требует осторожности и выполнения мероприятий, предотвращающих обострение заболевания. Объем обследований и спектр проводимых мероприятий в этом случае осуществляют в соответствии с «Клиническими протоколами диагностики и лечения детей с гастроэнтерологическими заболеваниями». Каждые 1,5-2 месяца регистрируют агрегационную активность тромбоцитов с целью коррекции дозы и предотвращения передозировки лекарственного средства. В процессе диспансерного наблюдения в первые 3 месяца приема ацетилсалициловой кислоты определяют уровень трансаминаз и билирубина. Не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты пациентам, страдающим бронхиальной астмой или хроническим бронхитом с астматическим компонентом. В случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты и детям в возрасте до 12 лет допустимо назначение дезагрегантов из группы тиенопиридинов (клопидогрел или тиклопидин), блокирующих агрегационную активность тромбоцитов, индуцированную в присутствии натриевой соли аденозина. Дозу лекарственных средств детям подбирают индивидуально под контролем агрегатограммы с последующим ежемесячным контролем.

Наличие АФЛА, или присутствие ВА не является показанием для назначения антикоагулянтной терапии при отсутствии доказанного тромбоза. Антикоагулянты назначают по факту возникновения тромботических осложнений. Лекарственным средством выбора является нефракционированный гепарин. Дозу подбирают индивидуально по увеличению АЧТВ в 2 раза по сравнению с контролем. Вместо нефракционированного гепарина могут быть использованы низкомолекулярные гепарины. В зависимости от ситуации возможен подбор терапевтической дозы низкомолекулярного гепарина (дальтепарин натрия 100 антиХа МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, или надропарин кальция в дозе 86 анти Ха МЕ/кг (0,1 мл/10кг) через 12 часов подкожно, или эноксапарин натрия в разовой дозе 1 мг/кг (100 анти Ха МЕ/кг) массы тела, вводимой 2 раза в сутки через 12 часов. Адекватность дозы оценивают по уровню анти Ха активности крови пациента через 3-4 часа после очередной дозы лекарственного средства – она не должна превышать 0,8-0,6 анти Ха МЕ/мл.

В случае тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) у детей с тромбозом, рассчитываемая на единицу массы тела (килограмм) терапевтическая суточная доза низкомолекулярного гепарина в анти-Ха МЕ/кг, количественно равна содержанию тромбоцитов в единице объема крови. Например, если число тромбоцитов периферической крови равно $50 \cdot 10^9/\text{л}$, то суточная доза НМГ составит 50 анти-Ха МЕ/кг. Низкомолекулярный гепарин,

обладающий свойством антикоагулянта и тормозящий адгезию и агрегацию тромбоцитов (эноксапарин), у пациентов с тромбоцитопенией (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) не рекомендован.

Антидот для всех гепаринов – протамина сульфат: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 анти-Ха МЕ НМГ или 100 ЕД нефракционированного гепарина.

Необходимость продленной антикоагулянтной терапии определяет показания для перевода детей с доказанным тромбозом на антикоагулянты непрямого действия. Лекарственное средство выбора – варфарин. Стартовая доза для детей в возрасте до 7 лет – 0,1 мг/кг. Стартовая доза лекарственного средства для детей в возрасте 10-12 лет – 3,75 мг 1 раз в сутки. Для детей массой тела свыше 50 кг стартовая доза варфарина 5 мг 1 раз в сутки. На фоне гепаринотерапии через 96 часов от начала приема варфарина регистрируют протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО). При величине МНО менее 1,5 (или более 3,5) предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 20%. Следующий контроль протромбинового времени выполняют через 4-5 дней после коррекции. Если величина МНО в диапазоне от 1,5 до 2,0 (или 3,5-2,5), то предполагаемую недельную, а, следовательно, и суточную дозу повышают (или уменьшают) на 10%. После достижения уровня МНО, превышающего 2,0 отменяют гепарин. Оптимальное значение МНО 2,0-3,0. После первого эпизода тромбоза прием антикоагулянтов продолжают на протяжении не менее 3 месяцев. В зависимости от клинической ситуации при выявлении АФЛА длительность антикоагулянтной терапии может быть пролонгирована до 1 года.

После купирования тромботического эпизода и осложнений, связанных с ним, пациенты нуждаются в повторном лабораторном определении присутствия ВА или АКЛА. При условии восстановления кровотока в течение года, отсутствии рецидивов тромбоза и отрицательных результатах определения АФЛА отменяют антикоагулянты. По истечении года антикоагулянты могут быть отменены и у детей, перенесших тромбоз, несмотря на присутствие АФЛА. Такие дети нуждаются в ежемесячном диспансерном наблюдении на протяжении последующих 1-2 лет. В случае возникновения рецидива тромбоза им возобновляют антикоагулянтную терапию, продолжительность лечения антикоагулянтами – несколько лет, а в ряде случаев – пожизненно.

Применение варфарина у детей имеет ряд особенностей. Психологически трудно соблюдать ограничения, связанные с профилактикой травматизма. Необходимо терпение со стороны врача и родителей в процессе убеждения подростка сознательно соблюдать меры предосторожности. Второй, по своей значимости психологической проблемой лечения ребенка варфарином, является алопеция, сопровождающая в разной ме-

ре прием всех антикоагулянтов с непрямым механизмом действия. Это ставит перед врачом необходимость оформления в письменном виде информированного согласия родителей на длительную антикоагулянтную терапию.

Наряду с антикоагулянтами в случае венозного тромбоза глубоких вен детям показаны в возрастной дозе лекарственные средства, повышающие тонус венозной стенки. К таким лекарственным средствам относят: детралекс (комбинация 450 мг диосмина и 50 мг гесперидина) 1 таблетка по 500 мг 1 раз в день в течение 1 месяца – для детей старше 10 лет, экстракт конского каштана 10-15 капель 3 раза в день в течение 1 месяца, троксерутин – полусинтетическое производное рутина (для детей старше 10 лет длительный прием по 1 капсуле 300 мг 1 раз в день в течение 1-2 месяцев). Перечисленные лекарственные средства чередуют, избегая одновременного приема.

Рецидивирующий тромбоз, на фоне генетически обусловленной тромбофилии, включая подтвержденный АФС, требует пожизненного применения антикоагулянтов, независимо от возраста пациента.

Другие врожденные тромбофилии требуют мониторинга не только МНО, но и других показателей свертывания, таких как резистентность активированного протеина С, уровень антитромбина III, а также регистрации способности естественных антикоагулянтов тормозить генерацию тромбина в присутствии активаторов. В случае с отсутствием реакции торможения генерации тромбина под влиянием антитромбина III в присутствии его активатора, пациентам показаны прямые ингибиторы активированного фактора IIa или фактора Ха.

Объем медицинской помощи и регламент обследования детей в амбулаторных условиях приведен в таблице 10.

Таблица 10

Объем обследования и лечения детей с АФС при оказании
амбулаторной медицинской помощи

Нозологические формы	Необходимый объем обследования	Частота обследования	Дополнительный объем обследования	Принцип лечения
1	2	3	4	5
АФС, ассоциированный с	Комплекс обследований в рамках основного заболевания		Рентгенография органов грудной полости	1. При высоко- и среднепозитивном уровне АФЛА без клинических

1	2	3	4	5
СКВ и другими системными заболеваниями соединительной ткани: без эпизодов тромбоза	Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.	1-2 раза в год	УЗИ органов брюшной полости Эхо-КГ	тромботических проявлений АФС: 1.1. лечение основного заболевания; санация очагов хронической инфекции;
	<p>Клинико-лабораторное обследование на сифилитическую инфекцию</p> <p>Исследование показателей гемостаза: определение АЧТВ, определение протромбинового времени с расчетом МНО; концентрации фибриногена.</p> <p>Оценка агрегации тромбоцитов для получающих дезагреганты</p> <p>Определение содержания антифосфолипидных антител: ВА; аКЛ IgG или IgM-изотипов; антител к β2-ГП I IgG и/или IgM изотипов*,**</p>	<p>однократно на этапе диагностики</p> <p>1 раз в 12 месяцев</p> <p>1 раз в 2-3 месяца</p> <p>2 раза с интервалом 12 недель на этапе диагностики; далее – 1-2 раза в год</p>	Консультация врача-гематолога	1.2. профилактика тромбозов: ацетилсалициловая кислота 75-100 мг 1 раз в 2-3 суток под контролем агрегации тромбоцитов (детям в возрасте старше 12 лет)

1	2	3	4	5
	Консультация врача-оториноларинголога, врача-стоматолога, врача кардиоревматолога	1 раз в год		
АФС, ассоциированный с СКВ и другими системными заболеваниями соединительной ткани (с эпизодом тромбоза после выписки из стационара)	<p>Обследование в рамках основного заболевания + общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов.</p> <p>Исследование показателей свертывания: определение АЧТВ, определение протромбинового времени с расчетом МНО; концентрации фибриногена.</p> <p>Оценка агрегации тромбоцитов для получающих дезагреганты</p> <p>Определение содержания антифосфолипидных антител: ВА; аКЛ IgG или IgM-изотипов; ат к $\beta 2$-ГП I IgG и/или IgM изотипов*,**.</p>	<p>2-4 раза в год</p> <p>1-2 раза в месяц</p> <p>1 раз в 2-3 месяца в случае приема ацетилсалициловой кислоты</p> <p>Через 12 недель после первого исследования на этапе верификации</p>	<p>Консультация врача-ангиохирурга, врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-хирурга, нефролога при необходимости</p> <p>УЗИ органов брюшной полости</p> <p>Эхо-КГ</p>	<p>2. Лечение основного заболевания.</p> <p>3. Санация очагов хронической инфекции.</p> <p>4. Профилактика повторных тромбозов:</p> <p>4.1. После первого венозного тромбоза: варфарин с достижением целевого уровня МНО- 2,0-3,0;</p> <p>4.2. После первого артериального тромбоза: варфарин в дозе, позволяющей достичь целевого уровня МНО 3,0-3,5 в сочетании или без ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг 1 раз в 2-3 дня)</p> <p>4.3. После рецидивирующих тромбозов: варфарин в дозе, позволяющей достичь целевого уровня МНО 3,0-3,5 в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75-100 мг 1 раз в 2-3 суток под контролем агрегации тромбоцитов (детям в возрасте старше 12 лет)</p>

1	2	3	4	5
		диагноза АФС; далее 1-2 раза в год		
	Рентгенография органов грудной полости	1 раз в год		
	Консультация врача-оториноларинголога, врача-стоматолога, врача-кардиоревматолога	1 раз в год		

Примечание:

*обследования выполняют в условиях областных организаций здравоохранения;

**обследования выполняют в условиях республиканских организаций здравоохранения.

ГЛАВА 9 КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Катастрофический АФС – наиболее тяжелая форма АФС, развивается менее чем у 1% пациентов с АФС. Проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов с развитием полиорганной недостаточности.

Катастрофический АФС представляет угрожающее жизни состояние и требует неотложной терапии; чаще выявляют у женщин (2:1); смертность, несмотря на терапию, может достигать 50%. Среди причин смерти преобладает сердечно-легочная недостаточность или цереброваскулярная патология.

Патологические состояния, развитие которых может быть связано с катастрофическим АФС: HELLP-синдром, тяжелые формы гестозов, гемолитико-уремический синдром, тромботическая, тромбоцитопеническая пурпура, септический шок. Распространенная невоспалительная тромботическая васкулопатия, присутствие антител к фосфолипидам в сочетании с продуктами гемолиза клеточных элементов крови потенцируют образование микротромбозов в системе микроциркуляции паренхиматозных органов с последующей блокадой кровотока и стремительным развитием

полиорганной недостаточности вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (далее-ДВС) крови. В клинической картине заболевания преобладает почечная микроангиопатия (у 80% пациентов), тромбоцитопения (у 60-70% пациентов), гемолитическая анемия (25-30% пациентов), гипофибриногенемия (20-30% наблюдений).

1. Для катастрофического АФС характерны:

1.1. Клинические проявления вовлечения в патологический процесс множества (3 или более) органов, функциональных систем или тканей. О вовлечении почек в патологический процесс свидетельствуют: повышение креатинина на 50%, повышение АД свыше 180/100 мм ртутного столба, протеинурия более 0,5 г/сут.

1.2. Стремительное развитие полиорганной недостаточности в течение 1 недели и менее.

1.3. Гистологическое подтверждение множественной окклюзии сосудов малого калибра (нарушения микроциркуляции, реже тромбозы крупных сосудов), наряду с признаками васкулита.

1.4. Серологически доказанное присутствие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину класса IgG и IgM, или антитела к β_2 -гликопротеину I ($\alpha\beta_2$ -ГП I) классов IgG и IgM) или волчаночного антикоагулянта.

Достоверным считают катастрофический АФС при наличии всех 4 признаков (1.1-1.4).

Вероятным считают катастрофический АФС, если есть:

все четыре признака, однако, вовлечены только два органа, системы и/или ткани;

если есть все четыре признака, за исключением серологического исследования, выполненного более (наличие аФЛ) 12 недель тому назад;

если есть 1-й, 2-й и 4-й признаки;

если есть 1-й, 3-й и 4-й признаки и развитие второго случая тромбоза за период более 1 недели, но менее 1 месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию.

2. Принципы терапии катастрофического АФС:

2.1 Лечение основного заболевания с целью устранения возможной причины появления АФЛА, включая санацию очагов инфекции и назначение антибактериальных лекарственных средств.

2.2 Поддержание постоянства внутренней среды организма путем устранения нарушений центральной гемодинамики и регионального кровообращения, поддержания внешнего и тканевого дыхания, восстановления или замещения утраченных функций почек, печени и других жизненно важных органов и систем в соответствии с утвержденными норматив-

ными документами, регламентирующими проведение интенсивной терапии и реанимационных мероприятий при неотложных состояниях.

2.3. Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином, или низкомолекулярными гепаринами по протоколу лечения пациентов с ДВС-синдромом.

2.4. Иммуносупрессивная терапия с использованием глюкокортикостероидов в высоких дозах в виде пульс-терапии, внутривенный иммуноглобулин человека нормальный. Плазмаферез и заместительная терапия свежезамороженной плазмой также показаны при катастрофическом АФС. При отсутствии клинического эффекта от глюкокортикостероидной терапии для купирования остроты основного заболевания могут быть использованы цитостатики, назначаемые в соответствии с протоколом лечения пациентов по основному заболеванию.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ:

АФС	- антифосфолипидный синдром
АЧТВ	- активированное частичное (парциальное – синоним) тромбопластиновое время
АФЛА	- антифосфолипидные антитела
аКЛ	- антитела к кардиолипину
ВА	- волчаночный антикоагулянт
ГКС	- глюкокортикостероиды
КЛ	- кардиолипин
МНО	- международное нормализованное отношение
ПТ	- протромбин
СКВ	- системная красная волчанка
РДС	- респираторный дистресс-синдром
ФЛ	- фосфолипиды
β_2 -ГП I	- β_2 -гликопротеин I
IgA	- иммуноглобулины A
IgG	- иммуноглобулины G
IgM	- иммуноглобулины M

Примеры формулировки диагноза:

1. Антифосфолипидный синдром: серопозитивный (ВА+; АКЛ+), рецидивирующие тромбозы бедренных вен, тромбоцитопения.
2. Антифосфолипидный синдром: серопозитивный (ВА+, ат к β_2 ГП I+), рецидивирующий синдром потери плода.
3. Антифосфолипидный синдром: серонегативный, рецидивирующая тромбоземболия легочной артерии.