

ELABORATION OF THE INDICES OF QUALITY OF THE LIQUID EXTRACT OF ORIGANI

V.M. Mirovich, G.M. Fedoseeva, N.N. Golovnich, I.G. Petrova

(Irkutsk State Medical University, Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS)

The standardization indices of the liquid extract *Origanum*, the qualitative reaction, thinlayer chromatography, UV-spectrophotometric method of quantitative definition of flavonoids were suggested. The content of the sum of flavonoids not less than 0,55%, dry rest not less than 17% is recommended.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные растения Государственной Фармакопеи / Под ред. И.А. Самылиной. — М.: АНМИ, 1999. — 146 с.
2. Межгосударственный стандарт «Трава душицы». Технические условия. (ГОСТ 2108-93, Минск, 1993).
3. Мирович В.М. Исследование фенольных соединений душицы обыкновенной // Ресурсоведческое и фармакогнозическое изучение лекарственной флоры СССР. Сб. научн. тр. НИИФ. — М., 1987. — Т. 25. — С.105-109.
4. Мирович В.М., Федосеева Г.М., Головных Н.Н. и др. Динамика накопления флавоноидов и дубильных веществ в душице обыкновенной траве, культивируемой в Прибайкалье // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сб. научн. тр. вып. 62. — Пятигорск, 2007. — С.93-95.
5. Патент 2095075. Российская Федерация Способ получения суммы флавоноидов, обладающих противоспазмолитическим и спазмолитическим действием / Пешкова В.А., Федосеев А.П., Мирович В.М. (РФ). — № 93037860; заявл. 23. 06. 1993; опуб. 10.11.97.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БИДЕНКО М.А., КАЛЯГИН А.Н., НОВОХАТЬКО О.И. — 2007

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ КАК ПРИЧИНА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНСУЛЬТА

М.А. Биденко, А.Н. Калягин, О.И. Новохатько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. проф. Ю.А. Горяев; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра ангиохирургии, зав. — к.м.н., доц. В.В. Чернявский; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк, неврологическое отделение, зав. — к.м.н. Э.Д. Атаманюк, отделение сосудистой хирургии, зав. — С.В. Зайцев)

Резюме. В статье описаны современные данные об антифосфолипидном синдроме, его диагностике, клинике и лечении. Представлены данные собственного клинического наблюдения возникновения дистального некроза пальца кисти и ишемического инсульта у больного с антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, диагностика, лечение, ишемический инсульт, дистальный некроз пальца, клиническое наблюдение.

Проблема антифосфолипидных антител (АФЛФ) появилась в начале XX века, когда была разработана реакция А. Wasserman'a, при которой выявлялись ложноположительные случаи. Только в 1941-1944 годах М.С. Pangborn установил, что важнейшим антигенным компонентом является фосфолипид, получивший название кардиолипин. Позднее была выявлена высокая ассоциативная связь обнаружения АФЛА у больных с системной красной волчанкой (СКВ), более того, одна из фракций была названа «волчаночным антикоагулянтом» (хотя это вещество приводит не к кровотечениям, а тромбозам). Термин антифосфолипидный синдром (АФС) впервые введен G.R.V. Hughes в 1986 году. По современным представлениям — это клинко-лабораторный симптомокомплекс, связанный с синтезом АФЛА, включающий в себя венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (прежде всего привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, основу синдрома составляет васкулопатия, связанная с невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией [2].

Частота встречаемости АФЛА в популяции существенно отличается. Так, в разных работах волчаночный антикоагулянт обнаруживается в 0-13,5%, антитела к кардиолипину в 0-29%, в пожилом возрасте распространенность положительных антифосфолипидных тес-

тов возрастает и колеблется от 0 до 68%. Отдельно анализировались беременные женщины. Было установлено, что у беременных с нормальной беременностью АФЛА выявляются в 5%, а у женщин послеэкстракорпорального оплодотворения — в 24%, у беременных с СКВ — у 37%.

Синтез АФЛА часто связывается с инфекционными заболеваниями: вирусными (гепатит В, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр, парвовирус В19, ВИЧ, аденовирус, вирус Herpes zoster, корь, краснуха, HTLV-1), бактериальными (микобактерии, сальмонелла, стафилококк, стрептококк, лихорадка Q), спирохетозными (сифилис, лептоспироз, клещевой боррелиоз), паразитарными (малярия, лейшманиоз, токсоплазмоз). В то же время, выявлена ассоциативная связь обнаружения АФС с носительством генов системы HLA DR4, DR7, DRw53, DQB1*0302, а также полиморфизмом генов бета₂-гликопротеида-1, ингибитора активатора плазминогена-1, Fc-гамма-рецептора, ангиотензин-превращающего фермента, GPIIb/PIA^{1/2}, лейденским фактором и мутацией гена протромбина.

Представления о патогенетических механизмах АФС базируются на концепции «двух ударов». В соответствии с ней АФЛА создают условия для повышения свертываемости крови («первый удар»), а образование тромба определяется другими медиаторами, которые способствуют действию АФЛА («второй удар»). Счита-

ется, что АФЛА вызывают подавление образования тромбина, угнетение активности антитромбина III, снижение активности белка С, блокаду сборки комплекса белка С, напрямую или опосредованно (через кофакторный белок S) угнетение активности белка С, связывание с факторами свертывания Va и VIIIa и защита их от расщепления активированными белками С, индукция дефицита белка S, подавление аутоактивации фактора XII. Риски развития АФЛС увеличиваются при наличии факторов риска запуска патологических коагуляционных реакций — пожилого возраста, артериальной гипертензии, стрессов, гиперлипидемии, гиподинамии, беременности, курения, хирургических операций, приема пероральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии, быстрой отмене антагонистов витамина К, интеркуррентных инфекций, сопутствующих тромбофилий, тромбоцитопений, гипергомоцистеинемии, активности СКВ, атеросклерозе сосудов, клапанных пороков сердца и т.д.

Заболевание преимущественно наблюдается у жен-

тромбоэмболия легочных сосудов — в 9,0%, спонтанные аборт — в 8,3%, транзиторные ишемические атаки — в 7,0%, гемолитическая анемия — в 6,6%, язвы кожи — в 3,9%, эпилептический синдром — в 3,4%, инфаркт миокарда — в 2,8%, поражение глаз — в 2,8%, псевдоваскулитное поражение кожи — в 2,6%, гангрена пальцев рук и ног — в 1,9%.

По современным представлениям АФС подразделяется на [3]:

1. Первичный АФС — клинические проявления СКВ отсутствуют.

2. АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС).

3. АФС у больных с волчаночноподобными проявлениями.

4. «Катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия и васопатия, синдром R.A. Asherson¹), характеризуется острым мультиорганным тромбозом и интермиттирующим синдромом ДВС или гемолитикоуремическим синдромом.

Таблица 1

Международные Саппоровские критерии диагностики АФС

I.	Сосудистый тромбоз — один или более клинических эпизодов артериального венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.
II.	Патология беременности:
а)	один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или
б)	один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или
в)	три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).
III	Лабораторные критерии:
1.	Антикардиолипидные антитела IgG и/или IgM изотип в крови, представленные в средних или высоких уровнях, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 6 недель, определяемые стандартным иммуноферментным методом для 2-ГП зависимых антикардиолипидных антител.
2.	Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 6 недель, определяемый согласно руководства Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по волчаночному антикоагулянту/фосфолипид-зависимым антителам): следующими этапами:
а)	удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АЧТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время;
б)	отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в методах смешивания с донорской плазмой;
в)	укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов;
г)	исключение других коагулопатий, как, например, ингибитора VIII фактора или гепарина.
<i>Диагностическое правило:</i> определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия.	

щин (м : ж = 1 : 5), в средней возрастной группе. В клинической картине заболевания на первый план могут выходить различные группы симптомов (артериальные и/или венозные тромбозы, акушерская патология и т.д.). В целом для заболевания характерен широкий спектр клинических проявлений, который зависит от локализации тромбоза или тромбоэмболии. По данным Euro-Phospholipid Project, тромбоз глубоких вен в дебюте наблюдается в 31,7% случаев, тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) — в 21,9%, сетчатое ливедо — в 20,4%, инсульт — в 13,1%, тромбофлебит подкожных вен — в 9,1%,

5. АФС без АФЛА, т.е. АФС, при котором отсутствуют серологические маркеры — антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт (АФЛА-негативный подтип АФС).

Диагностика АФС осуществляется по международным Саппоровским критериям диагностики АФС [1,9] (табл. 1).

В ряде случаев АФС характеризуется появлением острых, рецидивирующих тромбозов, поражающих

¹Термин «синдром R.A. Asherson» предложен в качестве синонима «катастрофического антифосфолипидного синдрома» на 10-м Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам (Таормина, Италия, 2002).

жизненноважные органы, и быстро прогрессирующим ухудшением симптоматики. Такой вариант АФС получил название «катастрофического», для него имеются отдельные классификационные критерии (табл. 2) [1,8].

АФЛА выявляются в 17-61% случаев у больных с СКВ, в 25% — при системной склеродермии, в 25-42% — при синдроме Шёгрена, в 53% — у больных с воспалительными миопатиями, в 22% — при смешанном за-

Таблица 2

Предварительные классификационные критерии катастрофического АФС [10 Международный конгресс по антифосфолипидному синдрому, Таормин, Сицилия, R.A. Asherson et al., 2002]

Признаки:	
1.	очевидность вовлечения 3 и более органов, систем и/или тканей, [^]
2.	развитие полиорганных проявлений одновременно или в период менее недели,
3.	подтверждение морфологически окклюзии сосудов, по крайней мере, одного органа или ткани, ^{^^}
4.	серологическое подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта или антикардиолипидных антител). ^{^^^}
Определенный катастрофический АФС:	
-	наличие всех 4 признаков.
Вероятный катастрофический АФС:	
-	все 4 признака, но вовлечены только 2 органа, системы или ткани;
-	все 4 признака, за исключением отсутствия серологического исследования, по крайней мере, 6 недель тому назад из-за смерти больного, который никогда не исследован на наличие в крови антифосфолипидных антител до развития катастрофического АФС;
-	1, 2 и 4 признака;
-	1,3 и 4 признака и развитие третьего случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию.
Примечание:	
[^]	Обычно клиническая очевидность окклюзии сосудов подтверждается инструментально, когда это возможно. Вовлечение почек определяется повышением уровня креатинина крови на 50%, артериальная гипертония (более 180/100 мм рт.ст. и/или протеинурия более 0,5 г/сут).
^{^^}	Морфологическое подтверждение наличия тромба мелких сосудов может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита.
^{^^^}	Если у больного ранее не верифицировался АФС, то лабораторное подтверждение должно быть представлено наличием антифосфолипидных антител в двух исследованиях с промежутком времени не менее 6 нед. (не обязательно во время тромбоза).

На сегодняшний день разработаны показания для определения АФЛА. У женщин это: 1) необъяснимый спонтанный аборт или внутриутробная гибель плода после 10-й недели беременности; 2) выраженная задержка роста плода; 3) тяжелая преэклампсия до 34-й недели беременности; 4) 2 и более необъяснимых спонтанных абортов до 10-й недели беременности. У мужчин — это: 1) ложноположительная реакция Вассермана; 2) тромбоэмболии в анамнезе; 3) инсульт; 4) СКВ; 5) гемолитическая анемия; 6) транзиторные ишемические атаки и потери зрения; 7) сетчатое кровоизлияние; 8) необъяснимое увеличение АЧТВ; 9) необъяснимая тромбоцитопения; 10) положительная реакция на антинуклеарный фактор; 11) семейный анамнез АФС; 12) атипичные признаки раннего склероза. Проведение исследования на АФЛА у данных категорий больных позволяет улучшить выявляемость АФС.

болевание соединительной ткани, в 7-50% — при ревматоидном артрите, до 20% — при ювенильном артрите, до 10% — при псориатическом артрите, в 30% — при подагре, в 28% — при остеоартрозе.

Таблица 3

Программа ведения больных с АФЛА и АФС

Группы	Рекомендации
Без клиники АФС, но с АФЛА при отсутствии факторов риска	Низкие дозы аспирина (до 100 мг/сут) ± гидроксихлорохин (100-200 мг/сут)
Без клиники АФС, но с АФЛА при наличии факторов риска	Варфарин (МНО до 2,0) ± гидроксихлорохин (100-200 мг/сут)
С венозными тромбозами	Варфарин (МНО 2,0-3,0) ± гидроксихлорохин (100-200 мг/сут).
С артериальными тромбозами	Варфарин (МНО более 3,0) ± гидроксихлорохин (100-200 мг/сут) ± аспирин в низких дозах
С повторными тромбозами	Варфарин (МНО более 3,0) ± гидроксихлорохин (100-200 мг/сут) ± аспирин в низких дозах
С акушерской патологией	Отмена варфарина до 6 недель, аспирин (81 мг/сут) с момента зачатия в сочетании с нефракционированным гепарином (5000-7000-10000 подкожно 2 раза в сутки) или низкомолекулярным гепарином до момента родов, затем через 12 ч после родов возобновить лечение гепарином или варфарином не менее чем на протяжении 6 недель.

Программа ведения больных с АФС определяется наличием факторов риска, перечисленных нами ранее (табл. 3). Контроль лабораторных показателей проводился в соответствии с современными подходами [4].

Приводим собственное клиническое наблюдение больного с АФС.

Больной Т.Ю.А., 44 лет, поступил в отделение ангиохирургии Клинической больницы №1 г. Иркутска 06.09.2007 года с жалобами на боли в области 4 пальца правой кисти. После осмотра и дополнительного обследования (на ультразвуковой доплерографии — окклюзия пальцевых артерий IV пальца правой кисти, окклюзия лучевой и нижней трети локтевой артерии справа как результат тромбозов). Для исключения как причины тромбоза компрессии артерий добавочными шейными ребрами выполнена рентгенография и изменений не обнаружено, на ЭхоКГ — отмечены только начальные проявления дегенеративного аортального стеноза, на УЗИ внутренних органов — патологии не выявлено. В связи с некрозом ногтевой фаланги IV пальца правой кисти 26.09.2007 года была произведена операция: ампутация ногтевой фаланги IV пальца правой кисти. На фоне относительного благополучия 01.10.2007 года появилось системное головокружение, нарушение координации движений. По этому поводу был доставлен в неврологическое отделение МСЧ ИАПО, где больному была произведена церебральная компьютерная томография (КТ), на которой была выявлена умеренно выраженная наружная и внутренняя гидроцефалия, по КТ-картине больше данных за контузионный очаг ушиба правой теменно-затылочной области. Больному выставлен диагноз: Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. с наклоном к транзиторным ишемическим атакам в вертебро-базиллярном бассейне.

Учитывая сохраняющуюся патологию периферических сосудов, больной был вновь госпитализирован в отделение хирургии сосудов, где у него вновь выявились вестибуло-ординаторные нарушения. При осмотре неврологом отмечено, что имеется спонтанный среднекалиберный нистагм с быстрым компонентом влево, сухожильные рефлексы равномерно ослаблены, сила мышц достаточная, мышечный тонус равномерно снижен, при выполнении координаторных проб слева — миопопадание и интенционный тремор, дисметрия, адиодохокинез в левой руке и ноге, в позе Ромберга стоять не может — падает влево, самостоятельно передвигаться не способен.

На проведенной магнитно-резонансной томографии головного мозга в лобной, теменной областях справа, затылочной доле слева выявлены зоны патологического изменения сигнала, повторяющие ход мозговой коры, в проекции ножки мозжечка слева обнаружена область повышенного сигнала в T2, изоинтенсивная в T1, оvoidной формы, размерами до 1х5 мм (признаки ишемического поражения зон описанной локализации), наружная и внутрен-

няя гидроцефалия.

Учитывая молодой возраст, связь инсульта с тромбозом заподозрен АФС. В общем анализе крови: Эр. — $4,87 \times 10^{12}/л$, Hb-156 г/л, Лейк. — $16,7 \times 10^9/л$ (в формуле п/я — 5%, с/я — 51,3%, лимф. — 31,1%, м. — 9,9%, э. — 2,3%, б. — 0,4%), Ht — 44,32%, средний объем эритроцита — 91 фл, среднее содержание гемоглобина — 32,03 пг, средняя концентрация гемоглобина — 35,2 г/дл, распределение эритроцитов по объему — 13,2%, Тр. — $413 \times 10^9/л$, средний объем тромбоцитов — 10 фл, СОЭ — 25 мм/ч. В общем анализе крови, при исследовании уровня электролитов, печеночных ферментов, билирубина, гликемии изменений не выявлено. В липидограмме 1-го уровня общий холестерин — 6,42, Х-ЛПВП — 1,21, Х-ЛПНП — 4,81, Х-ЛПОНП — 1,31, триглицериды — 2,91 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 4,3. В коагулограмме протромбиновое время — 84%, активированное время рекальцификации — 51,4 с, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) — 22,7 с, индекс АПТВ — 0,81, тромбиновое время — 13 с, фибриноген — 4,9 г/л, XIIa-зависимый лизис эуглобулиновых фракций — 12 мин, растворимые фибрин-мономерные комплексы — 15 мг/дл., протеин С (PrC-комплекс) — 0,72, МНО — 1,12-1,24. С-реактивный белок — 0,9 мг/дл, ревматоидный фактор — 9,8 МЕ/мл, LE-клетки — не обнаружены, антидермные антитела (скрининг) — 0,4 (отрицательные), IgG к двуспиральной ДНК — 8,8 МЕ/мл (отрицательные), антитела класса IgM к фосфолипидам — 12,3 Ед/мл (положительный), антитела класса IgG к фосфолипидам — 4,3 Ед/мл (отрицательный). УМСС от 07.09.2007 года — отрицательный.

Наличие рецидивирующих тромбозов (пальца, а затем сосудов головного мозга), а также обнаружение антифосфолипидных антител позволили поставить диагноз: Первичный антифосфолипидный синдром, рецидивирующие тромбозы: окклюзия пальцевых артерий IV пальца правой кисти (06.09.2007 года), ишемический инсульт в бассейне левой заднемозговой артерии (14.09.2007 года), выраженный мозжечковый синдром, антифосфолипидные антитела. Атеросклероз сонных артерий (окклюзия внутренней сонной артерии 42% справа, 26% слева). Дислипидемия IIb тип. Больному были назначены антикоагулянты, гидроксистероиды, статины, препараты для лечения инсульта.

Таким образом, АФС является чрезвычайно частой причиной возникновения тромбозов и акушерской патологии у больных разного возраста и пола. Необходимо иметь высокую настороженность в отношении связи тромботических осложнений у больных ранней возрастной групп с АФС и проводить исследования на носительство АФЛА.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS THE COURSE OF OCCURRENCE OF THE INSULT

M.A. Bidenko, A.N. Kalyagin, O.I. Novohat'ko

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Irkutsk Municipal Clinical hospital № 1)

In the article the modern data about antiphospholipid syndrome, its diagnostics, course and treatment are described. Our own clinical supervision of distal necrosis of a finger of a hand and an ischemic insult in the patient with antiphospholipid syndrome is submitted.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калыгин А.Н. Классификации и критерии диагностики ревматических заболеваний / Под ред. Ю.А. Горяева. — Иркутск: ИГМУ, 2006. — 88 с.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.
3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — 612 с.
4. Нетесин Е.С., Кузнецов С.М., Голуб И.Е. Клинико-лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Сиб. мед. журнал. — 2007. — № 3. — С. 3.
5. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.
6. Ревматические болезни / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — 520 с.
7. Решетняк Т.М. Новые аспекты изучения антифосфолипидного синдрома (по материалам 10 Международного конгресса по антифосфолипидным антителам) // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 1. — С.102-107.
8. Решетняк Т.М., Александрова Е.Н., Штивельбанд И.Б. Катастрофический антифосфолипидный синдром // Современные проблемы ревматологии / Под ред. Ю.А. Горяева, Л.В. Меньшиковой, А.Н. Калыгина. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2005. — С.135-150.
9. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // Arthritis. Rheum. — 1999. — Vol. 42. — P.1309-1311.