

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.Е. Александров, С.А. Хмызова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения алпростадил у больной системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ АЛПРОСТАДИЛА У БОЛЬНОЙ С СКВ И ТЯЖЁЛЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНИВШИМСЯ АРТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ. ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ, ВЕДУЩИМ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ БЫЛ ТЯЖЁЛЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ОСТРЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ С РАЗВИТИЕМ ПРЕДНЕКРОЗОВ КОЖИ КИСТЕЙ РУК. АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАВШЕЕ СИНХРОННУЮ ТЕРАПИЮ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ (ПЕНТОКСИФИЛЛИН, ДИПИРИДАМОЛ, ГЕПАРИН), ПЕРЕЛИВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА, НЕДОСТАТОЧНО СНИЖАЛО АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НЕ ПРЕДОТВРАТИЛО РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗА. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛПРОСТАДИЛА ПОЗВОЛИЛО В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ КУПИРОВАТЬ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ, ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ НЕКРОЗОВ И ПОЛНОСТЬЮ ВОССТАНОВИТЬ КРОВООБРАЩЕНИЕ В ПОРАЖЕННЫХ УЧАСТКАХ КИСТЕЙ РУК. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОЗВОЛЯЮТ СДЕЛАТЬ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СКВ В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, АЛПРОСТАДИЛ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 14.07.2006 г.,
принята к печати 25.09.2006 г.

Системная красная волчанка — генерализованное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоагрессивных иммуноглобулинов к различным компонентам ядра, а также иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [1].

Системная красная волчанка относится к числу наиболее тяжёлых системных заболеваний соединительной ткани. Характерной особенностью его является многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни [1]. Одним из наиболее тяжёлых клинических проявлений системной красной волчанки считается антифосфолипидный синдром.

Изучение антифосфолипидных антител началось ещё в 1906 г., когда Вассерманом был разработан серологический метод диагностики сифилиса (реакция Вассермана). В начале 1940-х годов было обнаружено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела («реагины») в реакции Вассермана, является отрицательно заряженный фосфолипид кардиолипин [2]. В начале 1950-х годов в сыворотках больных системной красной волчанкой обнаружили циркулирующий ингибитор свёртывания крови, который был назван волчаночным антикоагулянтом. Вскоре внимание исследователей привлёк тот факт, что при системной красной волчанке продукция волчаночных антител сопровождается не кровоточивостью, а парадоксальным увеличением частоты тромботических осложнений. Оказалось, что антифосфолипидные антитела являются серологическим маркёром своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушер-

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.Ye. Aleksandrov,
S.A. Khmyzova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Application experience
of alprostadil for the patient,
suffering from systemic
lupus erythematosus and
anti-phospholipid syndrome**

THE ARTICLE DEALS WITH THE CLINICAL CASE OF ALPROSTADIL APPLICATION FOR THE PATIENT, SUFFERING FROM SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) AND SEVERE ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME, WHICH WAS COMPLICATED BY THE ARTERIAL THROMBOSIS. THE DISEASE HAS BEEN CHARACTERIZED BY THE HIGH ACTIVITY AND AGGRESSIVE RUN. THE LEADING FACTOR IN THE CLINICAL PICTURE WAS SEVERE ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME, WHICH WAS COMPLICATED BY THE ARTERIAL THROMBOSIS ALONG WITH THE GROWTH OF FORE NECROSIS ON THE HAND SKIN. THE ACTIVE TREATMENT, WHICH INCLUDED SYNCHRONIC THERAPY, GLUCOCORTICOIDS AND MEDICATIONS, WHICH IMPROVED BLOOD CIRCULATION (PENTOXIFYLLINE, DIPYRIDAMOL, HEPARIN), ENDOVENOUS IMMUNOGLOBULIN TRANSFUSION HAD INSUFFICIENTLY REDUCED THE ACTIVITY OF THE DISEASE AND NEVER INHIBITED THROMBOSIS GROWTH. THE ALPROSTADIL APPLICATION ALLOWED CUTTING SHORT THE ARTERIAL THROMBOSIS WITHIN THE FIRST HOURS AND PREVENTING GROWTH OF NECROSIS ON THE HAND SKIN, AS WELL AS COMPLETELY RESTORING THE BLOOD CIRCULATION IN THE AFFECTED PARTS OF THE HANDS. THE FINDINGS OF THE CLINICAL OBSERVATION ALLOWED THE RESEARCHERS TO MAKE A CONCLUSION ABOUT EFFECTIVENESS OF A MEDICATION AND POSSIBILITY TO USE IT AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM SLE IN CHILDREN'S RHEUMATOLOGIC PRACTICE.

KEY WORDS: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, ALPROSTADIL, CHILDREN, TREATMENT.

ской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения [3, 4]. В 1986 г. G. Hughes et al. предложили обозначать этот симптомокомплекс как антифосфолипидный синдром [5–8].

Причины антифосфолипидного синдрома изучены недостаточно. Повышение уровня (как правило, транзиторное) антифосфолипидных антител наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, но тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются редко. Это определяется различиями в иммунологических свойствах антифосфолипидных антител у больных с антифосфолипидным синдромом и инфекционными заболеваниями. Тем не менее, предполагают, что развитие тромботических осложнений в рамках антифосфолипидного синдрома может быть связано с латентной инфекцией. Отмечено повышение частоты обнаружения антифосфолипидных антител в семьях больных с антифосфолипидным синдромом. Описаны случаи этого синдрома (чаще первичного) у членов одной семьи, а также определённая связь между гиперпродукцией антифосфолипидных антител, носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости и генетическими дефектами комплемента.

Поскольку в основе сосудистой патологии при антифосфолипидном синдроме лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов, включая аорту, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен [9–15]. В рамках антифосфолипидного синдрома описаны патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта. Характерной особенностью антифосфолипидного синдрома является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением антифосфолипидного синдрома был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдались его рецидивы, а у больных с первичным венозным тромбозом рецидивируют венозные. Венозный тромбоз является самым частым проявлением антифосфолипидного синдрома. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, а также в печёночных, портальных венах, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в лёгкие, иногда приводящие к лёгочной гипертензии. Антифосфолипидный синдром (чаще первичный, чем вторичный) — вторая по частоте причина синдрома Бадда—Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью. Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам — наиболее частая локализация артериального тромбоза при антифосфолипидном синдроме. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями. Вариантом антифосфолипидного синдрома является синдром Снеддона. Этот синдром включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также артериальную гипертензию. Описаны и другие неврологические нарушения, в том числе мигренозные головные боли, эпилептиформные приступы, хорея, поперечный миелит, которые, однако, не всегда можно связать с сосудистым тромбозом. Иногда неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме напоминают таковые при рассеянном склерозе. Одним из частых кардиологических

признаков антифосфолипидного синдрома является поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация крови в клапанных отверстиях, утолщение створок клапанов), до тяжёлых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов) [9–18]. У некоторых больных быстро развивается тяжёлое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита. Вегетации на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и пальцами в виде «барабанных палочек», затрудняют дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом. Описано развитие внутри сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца. Тромбоз коронарных артерий считается одной из частых локализаций артериального тромба, связанного с синтезом антифосфолипидных антител. Другой формой коронарной патологии при антифосфолипидном синдроме является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий. Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости сердца и гипертрофией миокарда левого желудочка.

Типичным гематологическим признаком антифосфолипидного синдрома является тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно ($70\,000$ – $100\,000/\text{мм}^3$) и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия, реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии) [9–18].

Течение антифосфолипидного синдрома, тяжесть и распространённость тромботических осложнений непредсказуемы, а универсальные схемы ведения больных, к сожалению, отсутствуют. Ведение больных с антифосфолипидным синдромом представляет сложную проблему. Для лечения антифосфолипидного синдрома используется широкий спектр препаратов — прямые и непрямые антикоагулянты, вазодилататоры, дезагреганты и ангиопротекторы. Использование иммунодепрессантов и препаратов, улучшающих кровообращение, значительно улучшает состояние больных. Вместе с тем, имеется достаточно большая группа больных с торпидной и выраженной сосудистой патологией — от генерализованного синдрома Рейно до язвенно-некротических поражений и начальной гангрены, у которых проводимая терапия мало или вовсе неэффективна. В таких случаях требуется применение препаратов, обладающих способностью в короткие сроки значительно улучшить микроциркуляцию и вывести больного из тяжёлого жизнеугрожающего состояния.

В последние годы в качестве препарата, улучшающего системное кровообращение и микроциркуляцию, применяют алпростадил (Вазапостан, Schwarz pharma, Германия). Алпростадил является препаратом простагландина E_1 (ПГЕ_1). Он представляет собой стабильную форму ПГЕ_1 в комплексе с α -циклодекстрином, повышающим стабильность и растворимость препарата. Наряду с улучшением периферической гемодинамики и микроциркуляции отмечено его корригирующее воздействие на систему гемостаза: увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности, снижение агрегации тромбоцитов [1].

В ревматологии алпростади́л начали применять относительно недавно, однако препарат уже завоевал прочные позиции в лечении сосудистой патологии при ряде ревматических заболеваний. Вазопатии являются ведущими в патогенезе, морфогенезе и клинической картине ревматических болезней, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах, где она нередко определяет прогноз пациента. Проведённые в Институте ревматологии РАМН исследования показали, что включение алпростадила в комплексное лечение больных ревматическими болезнями с сосудистыми, ишемическими и трофическими нарушениями (от дигитальных язв до начальной гангрены конечностей) даёт положительный эффект в 80% случаев [19, 20]. Как показали наблюдения, первоначальное действие алпростадила может проявиться уже после 2–3 инфузий, но более стойкий эффект отмечается после окончания курса терапии и выражается в снижении частоты, продолжительности и интенсивности атак синдрома Рейно (в 93% случаев), уменьшении ощущения зябкости, онемения и ишемических болей (82%), а также язвенно-некротических изменений в области конечностей (80%), вплоть до полного заживления язв у 1/3 больных [19–24]. Все вышеизложенное дало нам основания использовать алпростадил у больной системной красной волчанкой 15 лет с тяжёлым антифосфолипидным синдромом, осложнившимся развитием тромбозов.

Больная С. поступила в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН из Областной детской больницы в марте 2006 г. Из анамнеза жизни известно, что девочка от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды вторые, родилась недоношенной на 32-й неделе гестации. Вес при рождении 1800 г, рост — 46 см. Находилась во втором этапе выхаживания в отделении патологии новорождённых. Привита по индивидуальной схеме. Раннее психомоторное развитие протекало без особенностей. До 6 мес находилась на естественном вскармливании. Перенесённые заболевания — частые ОРИ, ветряная оспа.

Настоящее заболевание с декабря 2005 г., когда у девочки появились боли в височно-нижнечелюстном суставе. Незадолго до этого перенесла психическую травму. Получала нестероидные противовоспалительные препараты, физиолечение — с умеренным положительным эффектом. 30.01.06 г. у девочки появилась фебрильная лихорадка, боли в межфаланговых суставах кистей, общая слабость, резко снизился аппетит. Была госпитализирована в центральную районную больницу, где пролечена пенициллином, диклофенаком, метронидазолом, триметопримом. Диагноз верифицирован не был. 20.02.06 г. у девочки появилась сыпь на лице по типу «бабочки», которая была расценена как крапивница после приёма триметоприма; внутривенно введён дексаметазон и в течение двух дней сыпь купировалась. Однако состояние больной продолжало прогрессировать ухудшаться, нарастала общая слабость, артралгии, миалгии, исчез аппетит. 22.02.06 г. у девочки зарегистрирована фебрильная лихорадка и 26.02.06 г. она госпитализирована в гематологическое отделение областной детской больницы. Состояние при поступлении расценивалось как среднетяжёлое. Лихорадка до 38°C. Обращала внимание выраженная «мраморность» кожных покровов, лимфаденопатия. В анализах крови: выраженная лейкопения — до $1,0 \times 10^9/\text{л}$, эритропения — до $2,42 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитопения — до $75 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ — до 50 мм/ч. В анализах мочи: протеинурия — до 1,7 г/л, количество эритроцитов — до 100 в поле зрения, цилиндры. При пробе Нечипоренко — до 28 тысяч эритроцитов. В отделении гематологии больной была проведена трепанобиопсия, исключен он-

когематологический процесс. По данным ЭхоКГ у девочки выявлены признаки миокардита, рентгенологически — пневмонит. Состояние ребёнка продолжало прогрессивно ухудшаться, девочка непрерывно лихорадила, появились признаки сердечно-лёгочной недостаточности, уровень тромбоцитов снизился до $14 \times 10^9/\text{л}$, выявлены резкоположительные антитела к двуспиральной ДНК.

14.03.06 г. была по телефону консультирована заведующей ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, высказано предположение о наличии системной красной волчанки, рекомендован срочный перевод в Научный центр здоровья детей РАМН.

16.03.06 г. девочка поступила в отделение ревматологии НЦЗД РАМН для обследования и лечения.

При поступлении состояние расценивалось как крайне тяжёлое. Температура тела до 38°C. На лице определялся яркий дерматит в виде «бабочки» (рис. 1). Выявлялся яркий ладонный капиллярит, сетчатое ливедо на бёдрах и голенях. Обращали на себя внимание пастозность лица и голеней. Пальпировались единичные подчелюстные и заднешейные лимфоузлы размером до 0,5 см а также множественные паховые лимфоузлы размером до 1 см. При пальпации лимфатические узлы были мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные. При аускультации лёгких дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. При перкуссии сердца правая граница относительной сердечной тупости определялась по правому краю грудины, верхняя — на уровне 3 ребра, левая — на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Частота сердечных сокращений составила 100 ударов в мин. Артериальное давление на левой руке — 120/55 мм. рт. ст. При аускультации сердца выявлялись приглушённость сердечных тонов, неглубокий систолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. Аппетит плохой. Язык обложен беловатым налетом. Живот — обычной формы, симметричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступала из под края рёберной дуги на 1,5 см, край безболезненный при пальпации. Селезёнка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Результаты лабораторного обследования.

♦ Общий анализ крови — Нв — 76 г/л, эритроциты — $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $3,5 \times 10^9/\text{л}$, из них палочкоядер-

Рис. 1. Эритема на лице в форме «бабочки» у больной СКВ



ных — 4%, сегментоядерных — 81%, лимфоцитов — 5%, эозинофилов — 3%, моноцитов — 7%; тромбоциты — $90 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 65 мм/ч. Время кровотечения — 5 сек, время свёртывания — 1 мин 10 сек.

◆ Биохимические показатели крови: повышение уровня креатинина до 96 ммоль/л (норма — до 88 ммоль/л), мочевины — до 17 ммоль/л (норма — до 7,0 ммоль/л).

◆ Иммунологические показатели крови: содержание антител к кардиолипину класса IgG — 57 Ед/мл (норма — до 10 Ед/мл); класса IgM — 53 Ед/мл (норма — до 7 Ед/мл); антител к двуспиральной ДНК — 378 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл), титр антинуклеарного фактора — 1:320, антицитоплазматические антитела не выявлялись. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови: класса IgG — 2850 мг% (норма — 1035–1100 мг%), класса IgM — 230 мг% (норма — 90–111 мг%), класса IgA — 170 мг% (норма — 143–149 мг%), концентрация циркулирующих иммунных комплексов — 1720 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор отрицательный, концентрация С-реактивного белка — 17,4 мг% (норма до — 0,8 мг%).

◆ Коагулограмма: протромбиновый индекс — 80%, международное нормализованное отношение — 0,79, концентрация фибриногена — 2 г/л, АЧТВ — не сворачивается, тромбиновое время — не сворачивается, растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, Д-димер — больше 2000.

◆ Общий анализ мочи — лейкоциты — 10–12 в поле зрения, эритроциты — до 50 в поле зрения, белок — 1,7 г/л.

◆ Анализ мочи по Аддису: содержание белка — 1,0 г/л, эритроцитов — 250000, лейкоцитов — 20000.

◆ ЭхоКГ: размер лёгочной артерии — 2,2 см; аорты — 2,4 см; передней стенки правого желудочка — 0,4 см; фракция изгнания — 0,67; размер левого предсердия — 2,5 см, правого предсердия — 2,5 см; пролапс митрального клапана без регургитации; аортальный клапан — краевое уплотнение створок, регургитация II–III степени. Заключение: умеренная дилатация левого желудочка, остальные полости не увеличены. Корень аорты расширен, стенки утолщены, уплотнены. Створки аортального клапана деформированы, уплотнены, недостаточность II–III степени. Пролапс митрального клапана без регургитации. Сократимость и расслабление миокарда в норме.

◆ УЗИ органов брюшной полости: размеры желчного пузыря — 42×16 мм, форма, стенки и просвет нормальные. Размеры поджелудочной железы: головка — 16 мм, тело — 12 мм, хвост 13 мм, паренхима обычная, воротная вена и печёночные вены в норме. Печень нормальных размеров. Размеры селезёнки — 116×68 мм, паренхима однородная, размер селезёночной вены — 6 мм. Размеры почек: правой — 118×48 мм, левой — 114×48 мм, Правая почка ротирована, повышена эхогенность коркового слоя. Размер лоханки левой почки — 6 мм, стенки утолщены.

Учитывая наличие клинических и лабораторных проявлений, соответствующих диагностическим критериям системной красной волчанки — лейкопении (количество лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) более чем в двух анализах крови; высыпаний в скуловой области по типу «бабочки»; дискоидных высыпаний на руках; артрита в анамнезе; эндокардита; повышения титра антител к двуспиральной ДНК и антител к кардиолипину класса IgM и IgG; наличия АНФ в высоком титре; протеинурии более 0,5 г/сут, эритроцитурии, девочке поставлен диагноз «системная красная волчанка (дерматит, эндокардит, панцитопения, антифосфолипидный синдром), острое течение, активность III степени». В связи с тяжёлым состоянием девочка была переве-

дена в отделение интенсивной терапии, где ей проводили сеансы плазмафереза, синхронизированного с пульс-терапией метилпреднизолоном, введение внутривенного иммуноглобулина из расчёта 1 г/кг. Девочка получала антиагреганты и антикоагулянты — гепарин из расчёта 200 ЕД/кг под контролем времени свёртывания, дипиридамом, пентоксифиллин. В качестве иммуноподавляющей терапии был назначен преднизолон из расчёта 1 мг/кг в сут (40 мг/сут). Также девочка получала антибактериальные препараты, гастропротекторы, гипотензивные препараты, препараты кальция в сочетании с кальцитонином лосося. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика — купирована лихорадка и признаки кардита.

22.03.06 у девочки появились ишемические боли в области кистей рук, отёчность над пястнофаланговыми и межфаланговыми суставами кистей, затем кожа над суставами приобрела багрово-цианотичную окраску, конечности стали холодными на ощупь (рис. 2а, б). Данные проявления расценены как признаки острого тромбоза артериальных сосудов мелкого калибра на фоне антифосфолипидного синдрома у больной с системной красной волчанкой. Учитывая наличие признаков преднекротозов, начато введение алпростадил в дозе 40 мг/сут под контролем ЭКГ, ЧСС, АД, времени свёртывания и времени кровотечения. Через час от начала инфузии алпростадил купировался болевой синдром, исчезла багрово-цианотичная окраска над очагами поражения, кожа кисти рук приобре-

Рис. 2а, б. Преднекротозы над пястнофаланговыми и межфаланговыми суставами кисти как следствие артериального тромбоза при антифосфолипидном синдроме



ла ярко розовый цвет и стала тёплой на ощупь. Полностью явления тромбоскулита были купированы в течение трёх дней (рис. 3).

В дальнейшем девочке проводили иммуносупрессивную терапию преднизолоном и циклофосфаном, вводили антикоагулянты и антиагреганты. Через 2 мес после начала терапии была достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания, а также полностью купированы признаки активности антифосфолипидного синдрома.

Результаты лабораторного обследования при выписке из отделения.

♦ Общий анализ крови — Нв — 122 г/л, эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $9,6 \times 10^9$ /л, из них палочкоядерных — 1%, сегментоядерных — 75%, лимфоцитов — 20%, эозинофилов — 1%, моноцитов — 3%; тромбоциты — 278×10^9 /л, СОЭ — 10 мм/ч. Время кровотока — 10 сек, время свертывания — 4 мин 20 сек.

♦ Биохимические показатели крови: креатинин до 55 ммоль/л (норма — до 88 ммоль/л), мочевины — до 3,4 ммоль/л (норма — до 7,0 ммоль/л).

♦ Иммунологические показатели крови: содержание антител к кардиолипину класса IgG — 4,2 Ед/мл (норма — до 10 Ед/мл); класса IgM — 0 Ед/мл (норма — до 7 Ед/мл); антител к двуспиральной ДНК — 11 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл), титр антиядерного фактора — 1:40, антицитоплазматические антитела не выявлялись. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови: класса IgG — 1450 мг% (норма — 1035–1100 мг%), класса IgM — 145 мг% (норма — 90–111 мг%), класса IgA — 159 мг% (норма — 143–149 мг%), концентрация циркулирующих

Рис. 3. Полное восстановление кровообращения и исчезновение преднекротических на фоне лечения аллпростадилем



иммунных комплексов — 420 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор отрицательный, концентрация С-реактивного белка — 0,6 мг% (норма до — 0,8 мг%).

Данное клиническое наблюдение продемонстрировало высокую эффективность аллпростадил у больной с тяжёлым течением антифосфолипидного синдрома. Несмотря на массивную иммуносупрессивную терапию, использование антикоагулянтов и антиагрегантов у больной развился тяжёлый тромбоскулит с некрозом тканей.

Своевременное интенсивное применение аллпростадил позволило в течение суток локализовать некротический процесс и восстановить кровообращение в сосудах конечностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: Гэотар-Медиа. — С. 141–168.
2. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России // *Клин. мед.* — 1998. — № 2. — 411 с.
3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. — Москва; Ярославль. — 1995.
4. Harris E.N., Charavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus // *Ibid.* — 1983. — V. 2. — P. 1211–1214.
5. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // *Brit. Med. J.* — 1983. — V. 187. — P. 1088–1089.
6. Khamashta M.A., Asherson R.A. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994 // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — V. 34. — P. 493–494.
7. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. In: *The antiphospholipid syndrome*. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y (eds). CRC Press: Boca Raton. — 1996. — 312 p.
8. Asherson R.A., Cervera R., OrdiRos J. et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features *Medicine* (Baltimore). — 1989. — V. 68. — P. 366–374.
9. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев // *Клин. медицина.* — 1996. — № 6. — С. 39–42.
10. Alarcon Segovia D., Sanchez Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome // *J. Rheum.* — 1989. — V. 16. — P. 482–488.
11. Asherson R.A. The primary antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* — 1988. — V. 15. — P. 1742–1746.
12. Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on *Lancet.* — 1993. — V. 324. — P. 314–344.
13. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.Н., Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль. — 1999.
14. McNeil H.P., Chesterman C.N., Kliris S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Adv. Immunol.* — 1991. — V. 49. — P. 193–280.
15. Brandt J.T., Barna L.K., Triplett D.A. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH // *Thromb Haemost.* — 1995. — V. 74. — 1597 p.
16. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M. et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a fouryear prospective study from the Italian registry // *Am. J. Med.* — 1996. — V. 100. — 530 p.
17. Levine S.R., Brey R.L. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus.* — 1996. — V. 5. — 347 p.
18. Shulman S., Svenungsson E., Grandqvist S. et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy // *Am J. Med.* — 1998. — V. 104. — 332 p.
19. Гусева Н.Г., Алекперов Р.Т. Вазапостан при системной склеродермии // *Клин. ревматол.* — 1997. — № 4. — С. 5–9.
20. Алекперов Р.Т., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Лечение вазапостаном синдрома Рейно // *Тер. арх.* — 1997. — № 8. — С. 22–24.
21. Guseva N.G., Aieperov R.T., Match E.S. The efficacy of vaza-prostan in systemic sclerosis. In.: *The 9th APLAR Congress of Rheumatology.* — Peking. 2000.
22. Гусева Н.Г., Волков А.В., Мач Э.С. Применение вазапостана у больных системной склеродермией пожилого возраста // *Клин. геронтол.* — 1999. — № 3. — С. 73–74.
23. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Насонова В.А. Применение вазапостана у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // *Тер. арх.* — 1999. — № 5. — С. 40–47.