

М.К. Устюжанина, Л.А. Калашиникова

ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ И ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Одной из причин ишемических нарушений мозгового кровообращения, особенно у лиц молодого возраста (моложе 45 лет), являются тромбофилические состояния, характеризующиеся повышенной тенденцией к тромбообразованию и лабораторными признаками нарушения гемостаза. Причины их разнообразны и до конца не раскрыты, что определяет актуальность изучения проблемы [1, 44, 50].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — одна из частых причин развития приобретенной тромбофилии. Он характеризуется выработкой антифосфолипидных антител (аФЛ), сочетающейся с такими клиническими проявлениями, как тромбозы (артериальные и/или венозные) любой локализации и различные формы невынашивания беременности (выкидыши на сроках до 10 недель беременности, внутриутробная гибель плода после 10 недель беременности, преждевременные роды до 34 недель беременности по причине развития эклампсии или плацентарной недостаточности) [4]. Различают первичный и вторичный АФС (ПАФС и ВАФС): первый развивается у больных, не имеющих аутоиммунных заболеваний, второй — при их наличии, чаще всего в присутствии системной красной волчанки (СКВ) [6].

аФЛ — гетерогенное семейство аутоантител, принадлежащих к различным изотипам (IgG, IgM, IgA). Они реагируют как с отрицательно заряженными (кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидная кислота), так и с нейтральными (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин) фосфолипидами, связанными, как правило, с кофакторными белками (β_2 -гликопротеин I, протромбин). В настоящее время из аФЛ в клинике наиболее часто определяют антитела к кардиолипину (аКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА), причем последний считается наиболее сильным фактором риска тромбообразования [28, 50].

ВА также представляет собой гетерогенную группу антифосфолипидных антител. In vitro в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах они вызывают удлинение времени свертывания

плазмы, которое не корректируется при смешивании (1:1) с плазмой здоровых доноров, но нормализуется при добавлении избытка фосфолипидов (в качестве которых могут использоваться разрушенные тромбоциты). У некоторых больных с положительным ВА удлиненное время свертывания не только не сокращается в тестах смешивания, а еще больше удлиняется, этот феномен впервые наблюдал в 1958 г. Loeliger [39]. Основным кофакторным белком для аФЛ, объединенных названием ВА, является протромбин, реже — β_2 -гликопротеин I (β_2 -ГП I) [31, 46]. Именно к комплексу ФЛ-кофакторный белок направлены патогенетически значимые аФЛ.

Впервые ВА был описан у 2 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и геморрагическими нарушениями, у которых in vitro выявлялось удлинение протромбинового времени, по-видимому, обусловленное присутствием в крови приобретенных ингибиторов коагуляции [20]. Позже эти ингибиторы были названы «волчаночным антикоагулянтом» (lupus anticoagulant) [13]. Следует отметить условность данного названия, поскольку подавляющее большинство пациентов с обнаруженным ВА не страдают системной красной волчанкой, а присутствие ВА сочетается у них с развитием тромбозов, а не кровотечений [12]. Выработка аФЛ служит одной из причин развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), особенно у лиц молодого возраста. По данным литературы, аФЛ выявляют у 2,4–76% больных молодого возраста с ишемическими НМК [4, 15, 19, 42, 44]. Показано, что пациенты с ишемическими НМК и аФЛ моложе, чем в целом популяция больных с НМК [11, 38, 49]. Из всех больных с аФЛ антитела к кардиолипину обнаруживают примерно у 60% больных, ВА — у 75%. Одновременно оба вида антител выявляют в 50–75% случаев.

ВА встречается у больных с ПАФС и ВАФС. При ВАФС ВА чаще всего выявляется у больных СКВ (от 20 до 65% случаев), причем наличие ВА у больного СКВ значительно повышает риск развития цереброваскулярных тромбозов [1, 7, 40].

Помимо СКВ, ВА обнаруживается при узелковом периартериите, локализованной форме склеродермии, тромбоцитопении, новообразованиях, ВИЧ-инфекции, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна—Барра, сифилисе, инфекционном мононуклеозе, приеме некоторых лекарственных средств [10]. Возможно, некоторые инфекции являются триггером для продукции ВА у генетически предрасположенных лиц [10].

Несмотря на обнаружение ВА при инфекционных заболеваниях, тромбозы у таких больных возникают редко. Это связано с тем, что большинство «инфекционных аФЛ» патогенетически незначимы, так как являются кофактор-независимыми, т.е. их взаимодействие с ФЛ не требует присутствия кофакторных белков. Кофактор-независимы также аФЛ, вырабатываемые при приеме некоторых лекарственных препаратов (фенотиазин, хлорпромазин, прокаинамид). Эти антитела не имеют клинического значения и исчезают при выздоровлении от инфекции или прекращении приема препаратов. Однако в некоторых случаях инфицирования ВИЧ, ЦМВ и вирусом Эпштейна—Барра ВА может повышать риск тромбообразования [10].

ВА при ишемическом инсульте и тромбозах другой локализации

Частота обнаружения ВА при ишемическом инсульте в целом мало изучена, а данные различных авторов различаются. ВА находят у 6—25% больных младше 50 лет, перенесших ишемический инсульт [15, 25, 35, 44], и примерно у такого же числа детей (8—25%), перенесших ишемическое НМК [9]. Согласно нашим данным, ВА обнаруживается примерно у 20% лиц молодого возраста после ишемического инсульта, не связанного с артериальной гипертонией и атеротромбозом [3]. У пожилых больных с ишемическим инсультом ВА регистрируется в 5% случаев [19]. При невыборочном исследовании больных всех возрастных групп с ишемическим инсультом ВА выявляется в 4—10% случаев [30, 42].

В целом среди больных с ишемическими инсультами пациенты с ВА моложе, чем ВА-отрицательные больные, и у них чаще случаются рецидивы ишемических атак [27, 38]. Наличие ВА в крови в 2 раза повышает риск возникновения ишемического инсульта у молодых женщин [16]. У пациентов с ВА также высок риск рецидивов тромбозов. Обзор литературы, проведенный M. Galli et al. в 2003 г., включивший в себя анализ всех публикаций о ВА в базе данных MEDLINE с 1988 по 2000 г., показал, что ВА является высоким фактором риска тромбообразования вне

зависимости от локализации тромба, а также фактором риска развития СКВ [28]. Показано, что ВА находят у 8—27% больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей [18, 29, 34]. Повторные тромбозы могут быть как венозными, так и артериальными, чаще у пациентов встречаются либо те, либо другие тромбозы. Общепризнанные факторы риска повышенного тромбообразования (беременность и хирургические манипуляции) также повышают риск развития тромбозов у пациентов с ВА [25].

Считается, что ВА чаще, чем аКЛ, ассоциируется с развитием церебральных тромбозов [4, 28, 32, 51]. Следует отметить, что у пациентов с АФС церебральные тромбозы развиваются на фоне отсутствия атеросклеротического поражения магистральных артерий головы как на экстра-, так и на интракраниальном уровнях.

Механизмы действия ВА, лежащие в основе тромбообразования, неоднородны:

- взаимодействует с комплексом ФЛ- β_2 -ГПП, что происходит на поверхности эндотелия, и это приводит к его активации β_2 -ГП I, которая проявляется повышением активности молекул адгезии, а также увеличением секреции интерлейкина-6 и простагландинов, что, в свою очередь, запускает каскад реакций свертывания [21];
- индуцирует апоптоз в клетках эндотелия, что ведет к исчезновению атромбогенного эффекта эндотелия [36];
- ингибирует антитромбин III и фибринолиз [37];
- вызывает дисбаланс между тканевым активатором плазминогена (t-PA) и его ингибитором (PAI) в сторону повышения активности PAI, маркера гиперкоагуляции [27];
- способствует активации и агрегации тромбоцитов [17];
- может вмешиваться в путь естественного антикоагулянта протеина C [41].

Исследование ВА должно проводиться всем больным, особенно молодого возраста, с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и ишемическими инсультами неясного генеза, особенно при наличии у них системных признаков АФС (венозные и артериальные тромбозы различной локализации, невынашивание беременности, ливедо), а также с такими неврологическими проявлениями, как мигренозные головные боли, снижение памяти, эпилептические припадки [2—6].

Для определения ВА пользуются различными фосфолипидзависимыми коагуляционными тестами, которые проводятся в бестромбоцитарной плазме, поскольку присутствие тромбоцитов значительно снижает чувствительность метода.

Определение ВА включает проведение 4-ступенчатого исследования [14]:

1. Скрининговые тесты для выявления удлинения времени свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время свертывания, тест с ядом гадюки Рассела, каолиновое время свертывания).

2. Тесты смешивания, указывающие на то, что удлинение времени свертывания обусловлено ингибиторами коагуляции, а не дефицитом факторов свертывания крови. С этой целью проводят тесты смешивания с плазмой крови здоровых доноров: при наличии ВА удлиненное время свертывания не нормализуется, а иногда даже еще больше пролонгируется.

3. Тесты, подтверждающие, что ингибиторы коагуляции являются фосфолипидзависимыми (тесты нейтрализации). С этой целью добавляют ФЛ, в качестве источника которого чаще всего используют тромбоциты. Если увеличение времени свертывания крови в скрининговых тестах обусловлено присутствием ВА, то происходит уменьшение времени свертывания.

4. Исключение специфических ингибиторов факторов свертывания крови.

По данным V. Pengo et al. (1999), применение только одного скринингового теста не выявляет до 30—40% ВА-положительных больных. Авторы рекомендуют выполнять два скрининговых теста [8]. Некоторые исследователи считают, что применение даже двух тестов для определения ВА может приводить к значительной потере ВА-позитивных случаев, поэтому рекомендуют использовать 3-4 скрининговых теста [8].

Согласно международным рекомендациям, ВА считается положительным, если выявляется удлинение времени свертывания в 2 и более скрининговых тестах, подтверждающееся в тестах смешивания и нейтрализации (с фосфолипидами) [42]. Кроме того, положительный ВА должен обнаруживаться при двух или более исследованиях, проведенных с интервалом не менее 12 недель [43].

Лечение

У пациентов с ВА, перенесших церебральную ишемию, сохраняется высокий риск ее рецидива или развития внецеребральных тромбозов — от 20 до 70% [22, 33, 48]. Для вторичной профилактики тромбозов при АФС применяются антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты. Выявление ВА в плазме больного — один из лабораторных критериев для постановки диагноза АФС и назначения антикоагулянтной терапии [14]. Прием непрямым антикоагулянтов осуществляется под контролем международного нормализационного отношения (МНО, international normalized ratio,

INR). МНО представляет собой отношение протромбинового времени больного к протромбиновому времени нормальной плазмы [22, 29, 33, 48]. При невозможности определения МНО исследуют уровень протромбина или протромбиновое время. Оптимальным считается уровень протромбина от 60 до 70% [36].

Мнения об оптимальном уровне МНО у пациентов с ВА и тромбозом в анамнезе противоречивы. R.H. Derksen et al. (1993) показали эффективность варфарина для статистически значимого снижения частоты рецидивов артериальных и венозных тромбозов при поддержании МНО на уровне 2,0 [22]. M.H. Rosove et al. (1992) рекомендуют поддерживать МНО на уровне 2,6, поскольку при более низком МНО повышается вероятность возникновения рецидивов тромбозов [48]. M.A. Khamashta et al. (1995) считают, что целесообразно поддерживать этот показатель на уровне не ниже 3,0 [33], однако при приеме высоких доз варфарина нередко геморрагические осложнения [23]. Другие исследователи предлагают считать достаточным поддержание МНО на уровне 2,0—3,0 [29].

При обнаружении ВА, но отсутствии клинических проявлений АФС, особенно тромбозов, антикоагулянтная терапия не показана [31]. В профилактических целях в этих случаях назначается аспирин в дозе 100 мг в день: риск тромбообразования при этом снижается (у женщин с привычным невынашиванием беременности) [24]. Кроме того, в исследовании M. Petri (1996) было показано, что гидроксихлорохин (плаквенил), применяющийся для лечения больных с СКВ, может снижать риск тромбообразования при вторичном АФС [47]. Пациентам с положительным ВА противопоказаны прием оральных контрацептивов, а также курение, так как они обладают прокоагулянтным действием. Рекомендуется уделять большее внимание профилактике атеросклероза как основному фактору риска развития тромбозов [31].

Наш опыт вторичной профилактики НМК у больных АФС свидетельствует об эффективности изолированного приема антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, фенилин, синкумар) или их комбинации с небольшими дозами аспирина (50—100 мг). Целесообразность одновременного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов обусловлена тем, что аФЛ вмешиваются как в коагуляционный каскад, так и индуцируют повышение агрегации тромбоцитов. Прием препаратов осуществляется постоянно. Во время менструаций дозу антикоагулянтов снижают или препарат временно отменяют. МНО поддерживают на уровне не более 2. Наблюдение

за больными на протяжении нескольких лет (максимально до 20) показывает эффективность профилактики непрямыми антикоагулянтами. У всех больных, регулярно принимавших препараты, прекращались или урежались ПНМК, не развивались повторные инсульты. В то же время временная самостоятельная отмена антикоагулянтов больными с первичным АФС и цереброваскулярными нарушениями приводила к повторным инсультам или возобновлению ПНМК [5]. Возобновление тромбозов при отмене антикоагулянтов отмечают и другие исследователи [12].

Таким образом, ВА является фактором, который следует учитывать при выяснении причины и стратификации риска ишемического инсульта, особенно в молодом возрасте. Его роль в патогенезе тромбообразования продолжает изучаться. Исследования показывают, что больным с позитивным ВА, перенесшим инсульт, показана антикоагулянтная терапия в связи с высоким риском рецидива. Обсуждается вопрос о назначении антикоагулянтной терапии лицам, у которых при отсутствии клинических проявлений был обнаружен данный дефект системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., и др. // Клиническая медицина. — 1996. — №6. — С. 39—41.
2. Баркаган З.С., Сердюк Г.В. // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — №4. — С. 3—5.
3. Калашикова Л.А., Прудникова Л.З., Насонов Е.Л. // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1990. — №7. — С. 104—107.
4. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1997. — №6. — С. 59—65.
5. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М., 2003.
6. Насонов Е.Л. // Клиническая медицина. — 1989. — №1. — С. 5—13.
7. Решетняк Т.М., Дерксен Р.В., Алекберова З.С. и соавт. // Клиническая медицина. — 1998. — №3. — С. 36—40.
8. Al-Mishari A.A., Gader A.G., Al-Jabbari A.W. et al. // Ann. Saudi Med. — 2004. — Vol. 24. — P. 429—433.
9. Angelini L., Ravelli A., Caporali R. et al. // Pediatrics. — 1994. — Vol. 94. — P. 500—503.
10. Asherson R.A., Cervera R. // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 388—393.
11. Asherson R.A., Khamashta M.A., Gil A. et al. // Am. J. Med. — 1989. — Vol. 86. — P. 391—399.
12. Asherson R.A., Mercey D., Phillips G. et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1987. — Vol. 46. — P. 605—611.
13. Bowie E.J., Thompson J.H.J., Pascuzzi C.A. // J. Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 62. — P. 416.
14. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Sharrer I. // Thromb. Haemost. — 1995. — Vol. 74. — P. 1185—1190.
15. Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H. // Neurology. — 1990. — Vol. 40. — P. 1190—1196.
16. Brey R.L., Stallworth C.L., McGlasson D.L. et al. // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 2396—2401.
17. Campbell A.L., Pierangeli S.S., Wellhausen S., Harris E.N. // Thromb. Haemost. — 1995. — Vol. 73. — P. 529—534.
18. Carpini J.A., Goldshteyn S., Glase C.J., Hathaway K. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2005. — Vol. 30. — P. 550—555.
19. Chaturvedi S. // J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 160. — P. 158—160.
20. Conley C.L., Hartman R.C. // J. Clin. Invest. — 1952. — Vol. 31. — P. 621.
21. Del Papa N., Guidali L., Sala A. et al. // Arthritis. Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 551—561.
22. Derksen R.H., de Groot P.G., Kater L., Nieuwenhuis H.K. // Ann. Rheum. Dis. — 1993. — Vol. 52. — P. 689—692.
23. Douketis J.D., Crowther M.A., Julian J.A. et al. // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 82. — P. 1028—1032.
24. Erkan D., Merrill J.T., Yazici Y. et al. // Arthritis. Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1466—1467.
25. Erkan D., Yazici Y., Peterson M.G. et al. // Rheumatology (Oxford). — 2002. — Vol. 41. — P. 924—929.
26. Feinstein D.I., Rapaport S.I. // Prog. Hemost. Thromb. — 1972. — Vol. 1. — P. 75—79.
27. Ferro D., Quintarelli C., Rasura M. et al. // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 368—370.
28. Galli M., Luciani D., Bertolini G. // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 1827—1832.
29. Ginsberg J.S., Wells P.S., Brill-Edwards P. et al. // Blood. — 1995. — Vol. 86. — P. 3685—3691.
30. Giroud M., Dutrillaux F., Lemesle M. et al. // Neurol. Res. — 1998. — Vol. 20. — P. 15—18.
31. Hanly J.G. // CMAJ. — 2003. — Vol. 168. — P. 1675—1682.
32. Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Stoyanovich L.Z. et al. // Cerebrovasc. Dis. — 1994. — Vol. 4. — P. 76—82.
33. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 993—997.
34. Kinuya K., Kakuda K., Matano S. et al. // Ann. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 15. — P. 495—497.
35. Kitagawa Y. // Rinsho Shinkeigaku. — 2005. — Vol. 45. — P. 852—855.
36. Lawrie A.S., Purdy G., Mackie I.J., Machin S.J. // Br. J. Haematol. — 1997. — Vol. 98. — P. 887—892.
37. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 752—763.
38. Levine S.R., Deegan M.J., Futrell N., Welch K.M.A. // Neurology. — 1990. — Vol. 40. — P. 1181—1189.
39. Loeliger A. // Thromb. Diath. Haemorrh. — 1958. — Vol. 15. — P. 441—461.
40. Matsuura Y., Nawata Y., Mülke S. et al. // Ryumachi. — 1996. — Vol. 36. — P. 16—24.
41. McNeil H.P., Chesterman C.N., Krilis S.A. // Adv. Immunol. — 1991. — Vol. 49. — P. 193—280.
42. Metz L.M., Edworthy S., Mydlarski R. et al. // Can. J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 25. — P. 64—69.
43. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4. — P. 295—306.
44. Munts A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W. et al. // J. Neurol. — 1998. — Vol. 245. — P. 21—25.
45. Nakamura N., Shidara Y., Kawaguchi N. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 205. — P. 1488—1493.
46. Pengo V., Brocco T., Biasiolo A. et al. // Blood. — 1999. — Vol. 94. — P. 3814—3819.
47. Petri M. // Lupus. — 1996. — Vol. 5. — P. S16—22.
48. Rosove M.H., Brewer P.M. // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 303—308.
49. The antiphospholipid antibodies in Stroke Study Group: clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia // Stroke. — 1990. — Vol. 21. — P. 1268—1273.
50. Triplett D.A. // Clin. Chem. — 2000. — Vol. 46. — P. 1260—1269.
51. Wahl D.G., Guillemain F., de Maistre E. et al. // Lupus. — 1998. — Vol. 7. — P. 15—22.

Поступила 01.03.07.

