

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

*И.Б. Штивельбанд, Л.В. Кондратьева, Т.М. Решетняк
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется рецидивирующими венозными и/или артериальными тромбозами, синдромом повторной потери плода, а также наличием антифосфолипидных антител (аФЛ), таких как волчаночный антикоагулянт (ВА) и антикардиолипидные антитела (аКЛ) [1]. Тромбоцитопения при АФС обычно умеренная ($70-120 \times 10^9/\text{л}$), доброкачественная, редко ассоциируется с кровотечениями и в целом не требует лечения [2,3]. Частота ее по данным литературы колеблется от 20 до 40% с незначительными различиями при первичном и вторичном АФС. Тромбоцитопения исключена из последних международных диагностических критериев АФС [4]. Тем не менее, иногда она является первым и единственным проявлением АФС, часто расцениваясь в таких случаях как "идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура" (ИТП). Из-за схожести клинико-лабораторных проявлений этих двух состояний при лечении придерживаются одинаковой тактики.

Разработка тактики ведения больных АФС с тромбозами, резистентными к антикоагулянтам, повторными потерями плода, гематологическими нарушениями остается актуальной задачей.

Большинство работ по лечению АФС касается профилактики рецидивирующих тромбозов и ведению аФЛ-позитивных женщин с синдромом потери плода [5]. Гораздо меньшее количество исследований посвящено лечению тромбоцитопении и гематологических нарушений (гемолитической анемии) при АФС.

Традиционной начальной терапией для таких пациентов являются высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) - 0,5-1 мг/кг/сут. Около двух третей пациентов ИТП хорошо отвечают на эту терапию, но лишь у 25% из них эффект бывает стойким. Подобные результаты были получены и при использовании "пульс-терапии" метилпреднизолоном и дексаметазоном: эффект был непродолжительным и имел тенденцию к уменьшению с каждым последующим ведением ГК [6,7].

Некоторые авторы в случаях отсутствия эффекта терапии ГК при тромбоцитопении течение 1 года рекомендуют проводить спленэктомию. По данным литературы улучшение после операции наступает у 70-90% пациентов, и число тромбоцитов постоянно остается на нормальном уровне, по крайней мере, у двух третей из них [8]. В то же время по результатам нашего наблюдения (неопубликованные данные, которые совпадают с литературными [9]) имеются случаи развития системной красной волчанки (СКВ) через 2-10 лет и более после спленэктомии. При этом отсутствие селезенки не только отягощает течение заболевания, но и создает проблемы при подборе терапии. К сожалению, клинические или лабораторные параметры, которые являлись бы адекватными предикторами ответа на спленэктомию отсутствуют. Имеются сообщения об эффективности даназола (синтетического слабого андрогена) в качестве альтернативы спленэктомии, особенно у женщин [10,11,12]. Описан случай, когда у больной с первичным

АФС и тромбоцитопенией высокие дозы ГК были неэффективными, как и сочетания ГК с даназолом и аспирином, а увеличение количества тромбоцитов получено при применении низких доз ГК с аминохинолиновым препаратом (хлороквином) [13]. Нами также наблюдался случай коррекции тромбоцитопении у больной СКВ с АФС на фоне приема плаквенила и варфарина [14].

В настоящее время в дополнение к вышеперечисленным методам терапии все большее распространение получает внутривенный человеческий иммуноглобулин (ВИГ). Опубликованы данные об использовании ВИГ при СКВ, состояниях, сопровождающихся подавлением активности VIII фактора свертывания [2,7]. Считают, что ВИГ как непосредственно ингибирует аФЛ, так и, вероятно, снижает их дальнейшую продукцию [3]. D. Saccavo и соавт. [15] отметили дозозависимую ингибицию связанных с кардиолипинами аКЛ с помощью F(ab)₂ фрагмента ВИГ. M. Galli и соавт [16] также продемонстрировали дозозависимое снижение активности ВА у 4 пациентов, получающих либо ВИГ, либо его F(ab)₂ фрагмент. Механизм действия ВИГ представлен в табл. 1.

Большинство работ, посвященных применению ВИГ, описывает коррекцию акушерской патологии при АФС в виде предотвращения повторных потерь плода. Имеются также сообщения о нескольких случаях лечения других клинических проявлений данного синдрома (в основном гематологических), которые представлены в таблице 2.

Приводим описание двух случаев применения ВИГ "Октагам" при гематологических проявлениях первичного и вторичного (на фоне СКВ) АФС.

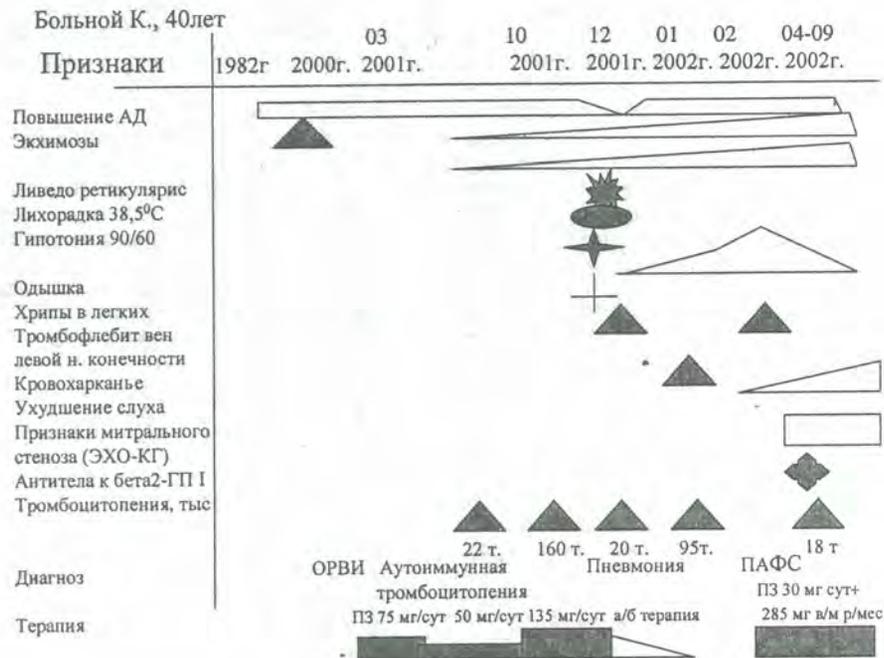
Случай 1. Больной К., 40 лет (рис.1) Жалобы при поступлении на ноющие боли в области сердца, одышку при незначительной физической нагрузке, боли в икроножных мышцах, усиливающиеся после физической нагрузки, отеки голеней, появление множественных "синяков" на коже при незначительных ушибах.

С 21 - летнего возраста отмечал повышение артериального давления (максимальные цифры АД 190/110 мм рт ст.), по поводу чего эпизодически принимал ателолол в дозе 25-50 мг/сут. В 38 лет появились множественные экхимозы на коже голеней, которые через год после перенесенного острого респираторного заболевания приобрели генерализованный характер; стали беспокоить частые носовые кровотечения. Появилось выраженное древоидное ливедо на коже ног и плечей. При обследовании по месту жительства выявлены стойкое повышение СОЭ и тромбоцитопения до 22 тыс. Исследование миелограммы не обнаружило патологических изменений. Была диагностирована аутоиммунная тромбоцитопения и назначен преднизолон в максимальной дозе 75 мг/сут. На фоне приема ГК отмечалось повышение числа тромбоцитов до 160 тыс, с падением до исходного уровня при снижении дозы преднизолона. Повторная попытка увеличить дозу препарата до 135 мг/сут также дала временный положительный результат - увеличение количества тромбоцитов до 110-120 тыс. Спустя 1 мес. при снижении дозы ГК внезапно развились слабость, лихорадка до 38,5°, гипотония (АД 90/60 мм. рт. ст.), одышка, тромбоциты в крови 95 тыс. Диагностирована двухсторон-

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВНУТРИВЕННОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА [M.D.KAZATSKINE, 2001]

<p>Fc-рецепторы Блокада Fc-рецепторов на макрофагах и эффекторных клетках Индукция антитело-зависимой клеточной цитотоксичности Индукция ингибитора Fcg-рецептора ИВ</p>
<p>Воспаление Ослабление комплемент-опосредованного повреждения Уменьшение воспаления, опосредованного иммунными комплексами Индукция противовоспалительных цитокинов Ингибиция активации эндотелиальных клеток Нейтролизация микробных токсинов Снижение дозы глюкокортикоидов</p>
<p>В-клетки и антитела Контроль миграции популяции В-клеток из костного мозга Селективная регуляция продукция антител Нейтрализация циркулирующих аутоантител антиидиотипами</p>
<p>T-клетки Регуляция продукции цитокинов T клетками (helper) Нейтрализация T-клетками суперантигена</p>
<p>Рост клеток Ингибиция пролиферации лимфоцитов Регуляция апоптоза</p>

Рис. 1



няя пневмония, назначены антибиотики с одновременным введением в/в преднизолона по 60 мг в течение 10 дней - с эффектом. В 39 летнем возрасте (январь 2002 г.) на фоне полной отмены ГК у пациента появились боли в эпигастральной области, однократная рвота; через неделю - диффузный отек, боль, гиперемия 3 пальца правой кисти (тромбофлебит вен пальца), затем - отек и покраснение левой голени. При УЗДГ был обнаружен распространенный тромб левой наружной подвздошной вены. В феврале одышка усилилась, появилось кровохарканье, в течение 4-х дней внутривенно вводился преднизолон в суммарной дозе 280 мг с незначительным улучшением общего состояния. В марте рецидивировал тромбофлебит вен нижних конеч-

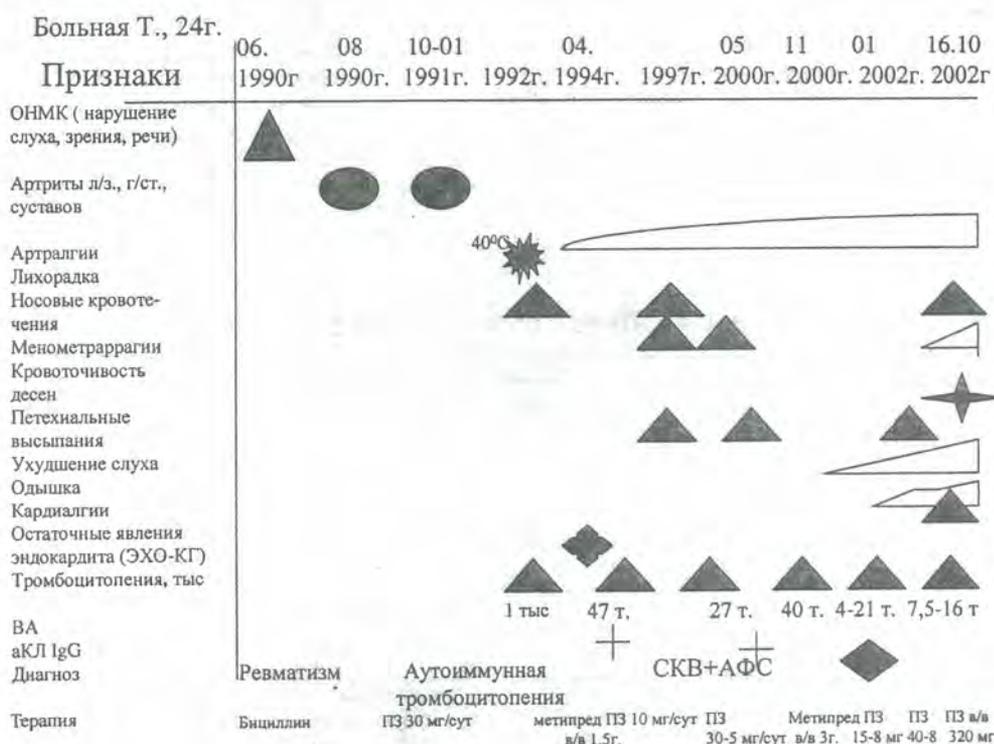
ностей, остро развилась двухсторонняя нейро-сенсорная тугоухость. На Эхо-КГ впервые были выявлены признаки митрального стеноза. Сохранялась тромбоцитопения (18 тыс); в крови обнаружены антитела к β2-гликопротеину 1, уровень которых в 4,5 раза превышал нормальные значения. Был заподозрен первичный АФС. Вновь назначен преднизолон 30 мг/сут внутрь, а с апреля по сентябрь 2002 г. преднизолон вводился ежемесячно внутривенно в разовой дозе 285 мг. Впервые к терапии были добавлены антиагреганты (аспирин и курантил). В связи с сохранением тромбоцитопении, резистентной к ГК, больной для подбора лечения госпитализирован в Институт ревматологии (ИР).

Таблица 2

ЛИТЕРАТУРНЫЕ СВЕДЕНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ АФС

Авторы	Клинические проявления АФС	Дополнительные данные
G. Sturfelt и соавт. [17]	Тромбоцитопения	Успешное применение внутривенного ИГ после несостоятельности терапии ГК и цитотоксиками
M.G. Cohen и соавт.[18]	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбозы, тромбоэмболия легких	Сочетанное применение ГК, плазмафереза, внутривенного ИГ и циклофосфана в комбинации с низкими дозами аспирина позволило ликвидировать анемию и тромбоцитопению
M. Takagi и соавт.[19]	Кровотечение, ассоциированное с тромбоцитопенией	Результатом применения внутривенного ИГ стало исчезновение активности ВА и увеличение числа тромбоцитов.
P. Vandenberghe и соавт.[20]	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Введение больших доз ИГ привело к снижению выраженности гемолиза
P. Vivaldi и соавт.[22]	Приобретенная гипопротромбинемия - положительный ВА	В результате терапии ИГ и ГК удалось добиться коррекции протромбинового времени.

Рис. 2



При поступлении обращали на себя внимание распространенное древовидное ливедо, множественные подкожные кровоизлияния диаметром от 5мм до 5см, пастозность голеней. На нижних конечностях подкожно пальпировались уплотненные венозные тяжи, кроме этого отмечался цианоз и диффузное увеличение в объеме 3-го пальца левой кисти. 1 тон сердца на верхушке ослаблен, выслушивался систолический шум во всех точках. В легких - везикулярное дыхание, АД 160/100 мм рт/ст. Печень и селезенка увеличены на 2-3 см.

В общем анализе крови отмечались выраженная тромбоцитопения (до 30 тыс.) при нормальных показателях гемоглобина, лейкоцитов и СОЭ. Протеинурия - 0,35 г/сут, отмечалось повышение креатинина крови до 169 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 168 мл/мин.

Уровни IgG аКЛ составили 117,0 GPL (N 0-23) и IgM 46,2 (N 0-26) MPL. ВА в крови не выявлялся.

На ЭКГ зафиксированы изменения миокарда левого гипертрофированного желудочка с недостаточностью кровоснабжения в передне-верхушечной и нижне-боковой стенках. При Эхо-КГ подтвержден митральный стеноз (митральные створки - с очагами высокой эхоплотности, подвижность задней створки ограничена, площадь отверстия уменьшена до 1,7 см, левое предсердие дилатировано) и выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка.

На рентгенограмме - сглаженность талии, расширение тени сердца в поперечнике до 17 см, сетчато-тяжистая деформация легочного рисунка, расширение корней легких за счет сосудистых элементов.

При УЗДГ исследовании сосудов нижних конечностей

и шеи было выявлено: стеноз до 20-25 % в области бифуркации правой общей сонной артерии, непрямолинейный ход обеих позвоночных артерий, утолщение стенки и бифуркации левой общей сонной артерии. Кровоток по артериям нижних конечностей магистрального типа.

Таким образом, наличие рецидивирующих венозных тромбозов, поражение клапанного аппарата сердца (митральный порок), стойкая тромбоцитопения в сочетании с высокими уровнями IgG-аКЛ послужило основанием для диагноза: первичный АФС: рецидивирующие тромбозы ног, древоидное ливедо, стеноз митрального отверстия сердца, тромбоцитопения, положительные аФЛ.

Наличие тромбоцитопении, резистентной к высоким дозам ГК, затрудняло проведение антикоагулянтной терапии, необходимой для профилактики последующих тромбозов. Кроме того, на кожных покровах больного имелись множественные кровоизлияния, появление которых зависело от количества тромбоцитов в периферической крови. В связи с вышеизложенным было принято решение о применении ВИГ (препарат "Octagam", производитель "Octapharma"). Внутривенная инфузия препарата проводилась в течение 3 дней, причем в один из них сочеталась с введением 1000 мг метилпреднизолона. Суммарная доза ВИГ составила 32,5 г (1 день - 7,5 г; 2 день - 10 г; 3 день - 15 г). Была начата антикоагулянтная (сулодексид в/м, затем внутрь) и продолжена антиагрегантная (аспирин 100 мг) терапия и прием преднизолона внутрь по 10 мг/сут.

В результате проводимого лечения количество тромбоцитов в периферической крови увеличилось до 114-148 тыс. Впоследствии с целью профилактики тромбоцитопении пациент продолжал получать иммуноглобулин в/м по 1,0 мл через день в течение 7 мес, доза преднизолона оставалась 10 мг/сут, а затем была снижена до 7,5 мг/сут.

В табл. 3 представлены лабораторные показатели данного больного в динамике.

лет) - ОНМК в вертебро-базиллярной системе, сопровождавшееся нарушением слуха, зрения, речи. В августе 1990г (12лет) возникли артриты л/запястных и г/стопных суставов, выставлен диагноз "ревматизм", проводилась бициллинотерапия в течении 2-х мес. В октябре 1990г. в течение 3-х мес. принимала преднизолон по 30 мг/сут. В 1992г (14лет), помимо артритов, стали беспокоить лихорадка до 40°C, обильные носовые кровотечения. Обнаружены лейкопения и тромбоцитопения до 1 тыс. Диагноз: аутоиммунная тромбоцитопения. В апреле 1994г. (15 лет) впервые была госпитализирована в ИР, где после проведенного обследования выставлен диагноз СКВ хронического течения, вторичный АФС. Проводилась терапия метилпреднизолоном в/в в суммарной дозе 1,5г. Амбулаторно рекомендован прием преднизолона в дозе 10 мг/сут, который пациентка самостоятельно, отменила через год связав с ним развившееся маточное кровотечение. В 1997г. (18лет.) появились множественные петехиальные высыпания на коже, рецидивировали носовые и маточные кровотечения, тромбоцитопения до 27 тыс. Лечилась преднизолоном в дозе 30 мг/сут в течение одного мес. с постепенной полной отменой препарата к маю 2000г. Сохранялись артралгии, слабость, кровоточивость десен, экхимозы, количество тромбоцитов в периферической крови - до 40 тыс. В ноябре 2000г. (21год.) во время очередной госпитализации в ИР при обследовании: количество тромбоцитов 130×10^9 , АНФ 1/40 крапчатое свечение, IgG аКЛ 60 GPL, ВА+. В связи с повышенной массой тела увеличение пероральной дозы ГК было нежелательно, последняя была ограничена 15 мг/сут., проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3г. Амбулаторно продолжила прием преднизолона в той же дозе. и азатиоприна по 100 мг/сут. в течение 6 мес. До января 2002г. (23года) состояние сохранялось относительно удовлетворительным, периодически беспокоили головные боли, ухудшение слуха (слева), принимала метипред по 8

Таблица 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНОГО К.

Дата	Гемоглобин г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	СОЭ мм/ч	АКЛ	
						IgG	IgM
10/02	127	3,9	7,3	56	15		
11/02	145	4,45	11,9	114-148	13		
02/03	139	4,2	6,0	180	10	93,5	86,5
04/03	145	4,4	7,2	176	20		
06/03	130	4,0	5,2	186	3		
10/03	145	4,4	6,8	202	3	101,0	35,0

Как отмечалось выше, по данным зарубежных авторов [3]. на фоне введения ВИГ регистрировалось существенное снижение уровня аКЛ. В нашем случае через 5 мес. после начала терапии ВИГ титр аКЛ существенно не изменился.

Случай 2. Больная Т., 24 лет, наблюдается в ИР с 1994г., диагноз СКВ, хр. течения. Вторичный АФС: остаточные явления нарушения мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии, недостаточность митрального клапана, тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия (с-м Эванса-Фишера), положительные аФЛ. Гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

Последняя госпитализация в ИР в октябре 2002г.; больная предъявляла жалобы на выраженные боли давяще-колющего характера в области сердца с иррадиацией в лопатку, одышку в покое, малопродуктивный кашель, кровоточивость десен, множественные синяки, резкую слабость.

На рис. 2 представлена схема истории заболевания данной больной. В 1988г (10 лет) - появление кардиалгий, диагностирован пролапс митрального клапана. В 1989г. (11

мг/сут. Затем в связи с рецидивом тромбоцитопении (4-21 тыс) была повышена доза метипреда до 40 мг/сут. с эффектом. При обследовании в ИР в июне 2002г. клинических признаков активности СКВ выявлено не было: гематологические нарушения (анемия, тромбоцитопения) связывали с вторичным АФС. Амбулаторно проводилось снижение дозы ГК до 8 мг/сут. С сентября 2002г., отметила появление менометроррагии, вновь выявлена тромбоцитопения до 7,5-тыс, анемия (Hb 62-38 г/л). С середины октября - носовые кровотечения, кровоточивость десен, появление одышки, общей слабости. Госпитализирована 16.10.02 в стационар по месту жительства, где проводились вливания свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, вводился преднизолон (320 мг). Продолжалось ухудшение состояния, беспокоили постоянные боли в грудной клетке, нарастала одышка. Hb 32г/л, СОЭ 76 мм/ч. 22.10.02 госпитализирована в ИР для проведения срочных лечебных мероприятий.

При поступлении состояние больной тяжелое, положение вынужденное из-за болей в грудной клетке и одышки в покое. Множественные экхимозы на коже верхних и ни-

РИСУНКИ 1-3 К СТАТЬЕ Т.И. ЗЛОБИНОЙ С СОАВТ. "ТРОМБОЗ СТВОЛА ЛЁГочНОЙ АРТЕРИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ"



Рис. 1. КТ грудной клетки больной Ш. от 10.07.2001 г. Увеличение диаметра правой лёгочной артерии.

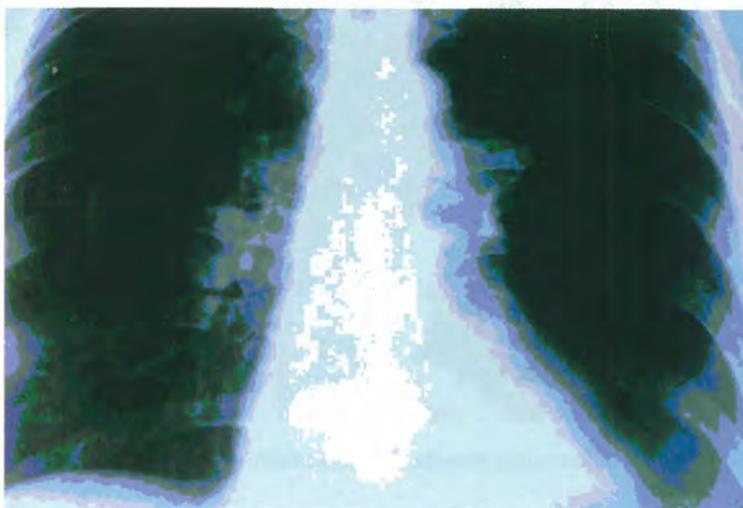


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больной Ш. от 19.07.2002 г. Увеличение диаметра обеих главных ветвей лёгочной артерии.

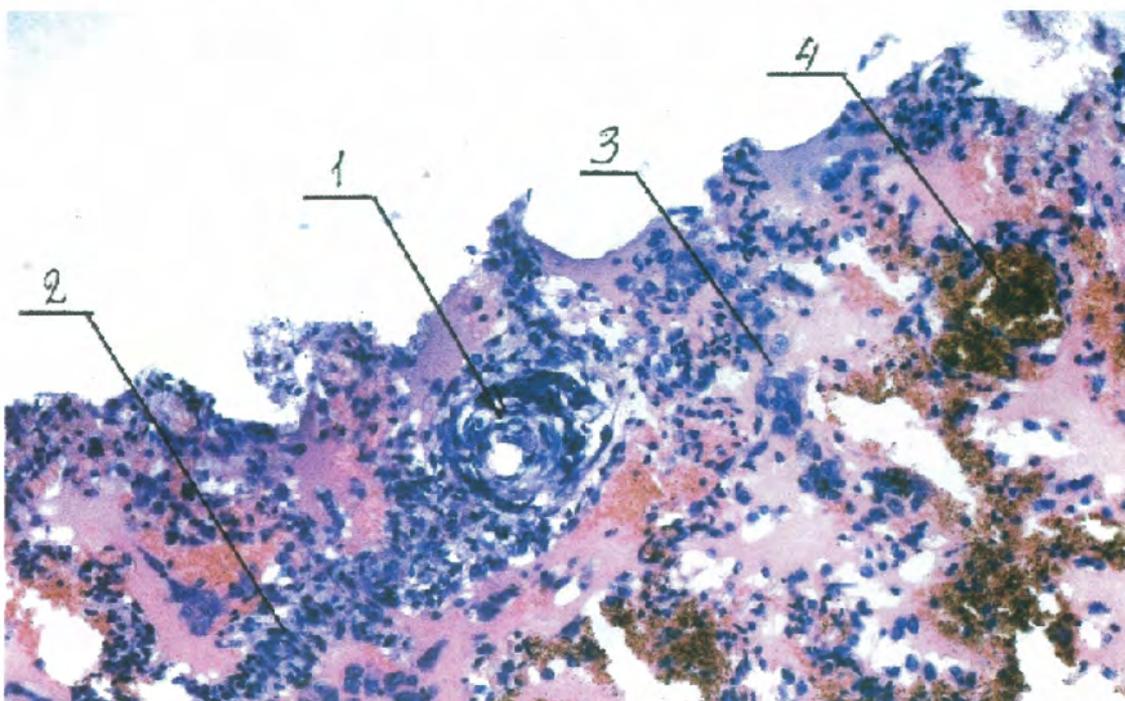


Рис. 3. Легкое. Окраска гематоксилин-эозин.

1. Проплиферация эндотелия, значительное сужение просвета сосуда.
2. Проплиферация эндотелия межальвеолярных капилляров, утолщение межальвеолярных перегородок, инфильтрированных лимфоцитами.
3. Десквамация альвеолоцитов в просвет альвеол.
4. Гемосидероз.

РИСУНКИ 4-5 К СТАТЬЕ Т.И. ЗЛОБИНОЙ С СОАВТ, "ТРОМБОЗ СТВОЛА ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ"

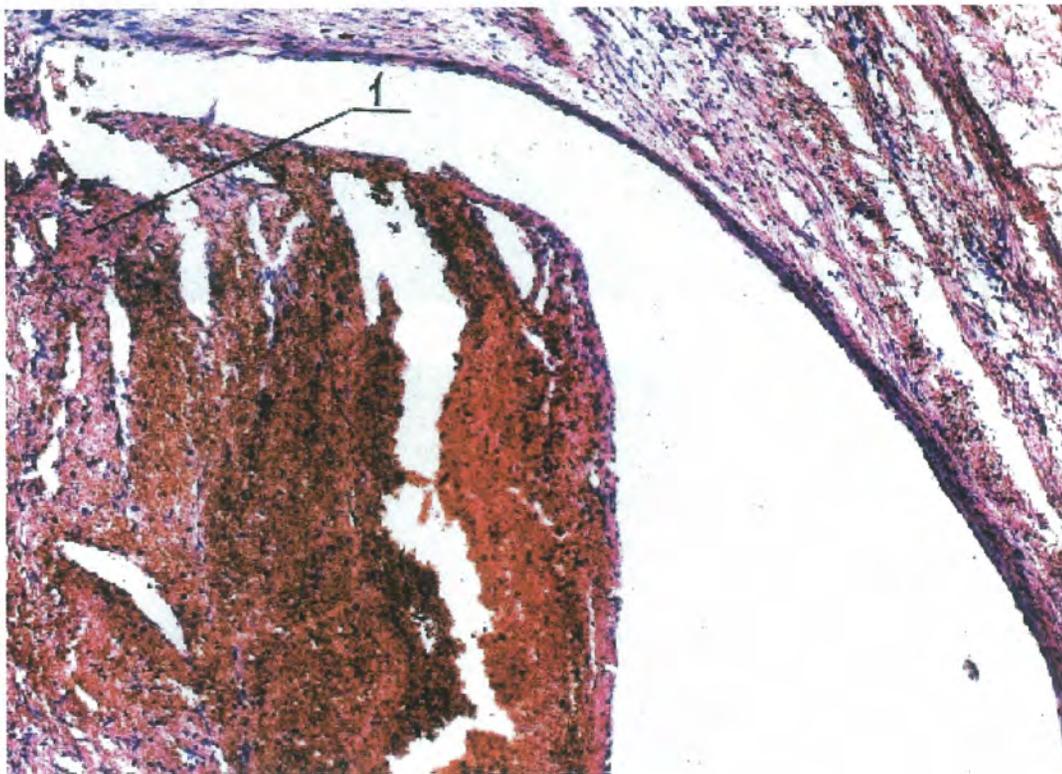


Рис. 4. Легочный ствол. Организация тромба. Гематоксилин-эозин.

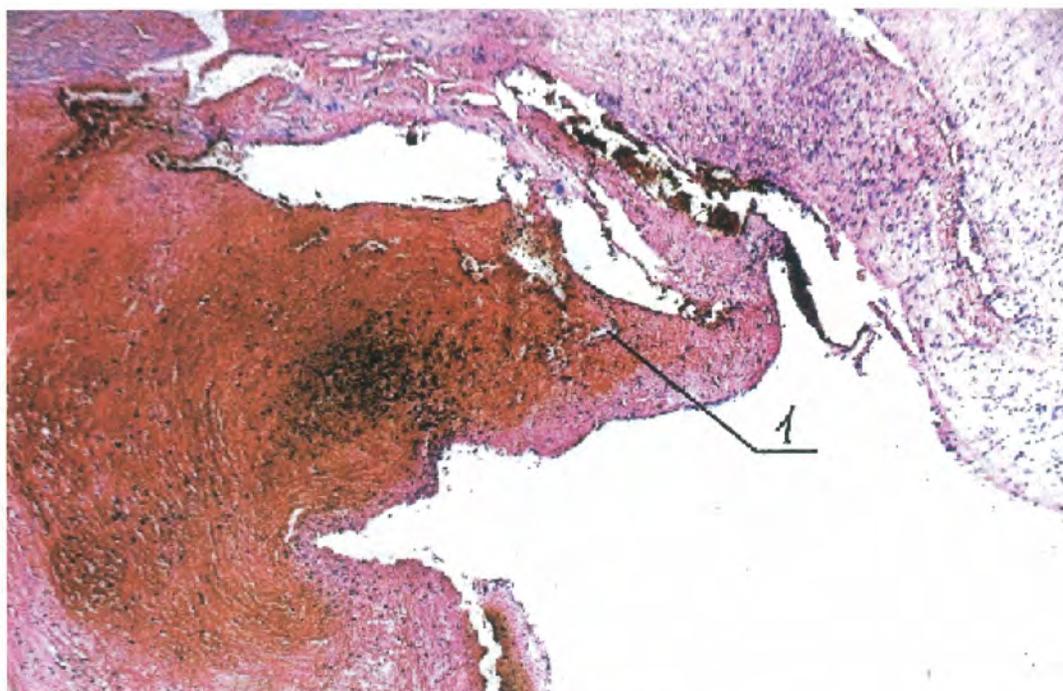


Рис. 5. Бедренная вена. Организация тромба. Гематоксилин-эозин.

жних конечностей, мелкоточечные петехиальные высыпания на коже нижних конечностей и стопах. Слизистая оболочка полости рта очень бледная, кровоподтеки на слизистой языка и губ. Пастозность голеней. Расширены границы сердца при перкуссии, аускультативно - глухость тонов, ослабление 1-го тона на верхушке, дующий систолический шум над всеми точками. АД 110/70 мм.рт.ст., ЧСС 98 в мин. В легких дыхание ослаблено, перкуторно определялось притупление звука с обеих сторон от углов лопаток, аускультативно - множественные разнокалиберные влажные хрипы, крепитация справа. ЧД 31 в мин. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, размеры по Курлову 9-13-12 см.

В таблице 4 представлены лабораторные показатели в динамике: в крови обнаружены АНФ 1/20 с гомогенным типом свечения, высоко позитивные уровни АКЛ: IgG АКЛ 77 GPL. Выявлен ВА по удлинению фосфолипид-зависимых тестов свертывания крови (АЧТВ, теста с ядом гадюки Рассела, коаинового времени свертывания) и укорочению в тесте нейтрализации фосфолипидами. Незначительная протеинурия (0,17 г/сут).

Таблица 4

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНОЙ Т

Показатели	22.10.02	01.11.02	15.11.02
Гемоглобин, г/л	47	54	65
Эритроциты x 10 ¹² /л	1,96	2,38	2,96
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	33,4	9,1	5,9
П/я, %	32	2	4
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	18	112	103
СОЭ, мм/ч	80	32	16
Общий белок, г/л	60	60	56
СР-Б, мг%	8,0	0,1	
Анти-ДНК, ед ОП	25		
АНФ	1/20 гомогенное		
АКЛ, ед	77		

На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены расширение границ сердца, жидкость в плевральных полостях, инфильтративно-воспалительные изменения в средне-базальных отделах легких.

При Эхо-КГ по задней стенке левого желудочка обнаружены слабая сепарация эпи- и утолщение перикарда. Допплер-Эхо-КГ выявила умеренную митральную регургитацию.

Наличие гепатоспленомегалии подтверждено при УЗИ, отмечено повышение экзогенности печени.

Комплекс терапевтических мероприятий включал в/в введение мегадоз ГК (при сохранении пероральной дозы метилпреднизолонa 48 мг/сут, суммарно введено 7500 мг солумедрола), свежесамороженной плазмы, 10% раствора альбумина, парентерально вводились цефалоспориновые антибиотики (цефобид 3г/сут №10 в комбинации с противогрибковыми препаратами). Из-за выраженных болей в позвоночнике, а также в качестве противоостеопоретической терапии получила курс миакальцика в/м. Принимая во внимание выраженную тромбоцитопению, резистентную к высоким дозам ГК, и невозможность применения цитоток-

сической терапии из-за развившейся пневмонии, больной был назначен ВИГ (препарат "Ostagam", производитель "Octapharma"). Внутривенное введение препарата проводилось в течение 4 дней, (в сочетании с метилпреднизолоном). Суммарная доза ВИГ составила 40г (в первые 2 дня по 7,5 г, в 3 и 4 день по 10 и 15 г соответственно). Переносимость препарата была хорошей.

На фоне проводимой терапии произошло значительное улучшение состояния пациентки, уменьшилась одышка, исчезли боли в области сердца. Отмечались увеличение числа тромбоцитов до 112 тыс, нормализация лейкоцитарной формулы и СОЭ. После выписки пациентка продолжала амбулаторно в/м введение человеческого иммуноглобулина в течение 3-х мес., доза ГК постепенно снижена до 12 мг/сут. (к июню 2003г). Самочувствие оставалось удовлетворительным, гематологические нарушения не рецидивировали.

Таким образом, в первом случае у пациента с ПАФС решение о введении ВИГ было принято в связи с неэффективностью других методов терапии (высоких доз ГК в комбинации с антиагрегантами и антикоагулянтами). Пациентке с СКВ, вторичным АФС и 2-х сторонней пневмонией введение ВИГ проводилось по жизненным показаниям в составе комплексной терапии гематологического криза.

Особенностью описанных случаев явились не только клиничко-лабораторные признаки АФС с резистентной к ГК тромбоцитопенией, но и развитие потери слуха на фоне обострения АФС, что согласуется с данными литературы [21,22,23].

При использовании в/в ВИГ необходимо учитывать возможные нежелательные эффекты. Побочные реакции на введение ВИГ отмечаются примерно у 5% больных [24]. Они включают головную боль, тошноту, появление слабости, миалгий, артралгий, повышение АД. Риск развития нежелательных реакций выше у лиц с первичным дефицитом ИГ, впервые получающих подобную терапию, по сравнению с теми, кому ИГ вводится регулярно. Умеренно выраженные реакции отмечаются в первые 30 мин. введения ВИГ и могут быть ослаблены при замедлении или прекращении инфузии препарата. Асептический менингит с плеоцитозом в спинномозговой жидкости может развиваться через 48-72 часов после введения препарата. Эти явления исчезают спонтанно или ослабевают на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Очень редко отмечаются анафилактические реакции в первые часы после в/в введения ВИГ, обычно у лиц с дефицитом IgA. Необходим контроль за функцией почек, так как у пожилых больных, при диабете или при наличии патологии почек имеется риск развития острой почечной недостаточности из-за увеличения клиренса креатинина крови в первые 2-5 дней введения ВИГ, которое носит транзиторный характер. Развитие почечной недостаточности связывают с повреждением канальцев почек, индуцируемым сахарозой, содержащейся в ИГ [24].

Как видно из приведенных нами клинических примеров, применение ВИГ при тромбоцитопении у пациентов с АФС (как первичным, так и вторичным на фоне СКВ) при резистентности к высоким дозам ГК является обоснованным. Терапия ВИГ во втором случае проводилась больной СКВ с гематологическим кризом и вторичной инфекцией по жизненным показаниям. Однако необходимо как четкие определения спектра показаний к назначению данного препарата, так и дальнейшие исследования по использованию ВИГ у больных СКВ и АФС. Приведенные случаи демонстрируют не только непосредственный эффект применения ВИГ в комплексной терапии, но и возможность достижения медикаментозной ремиссии у тяжелых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1312
2. Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Clinical and serological features of antiphospholipid syndrome (APS). *Br.J.Rheumatol.*, 1987, 26 (suppl 2), 19 (abstr).
3. Harris E.N., Asherson R.A., Gharavi A.E. et al. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody. *Br.J.Rheumatol.*, 1985, 59, 227-230
4. Harris E.N., Gharavi A.E., Hegde U. et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br.J.Haematol.*, 1985, 59, 231-234
5. George J.N., Elharake M.A., Raskob G.E. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N.Engl.J.Med.*, 1994, 331, 1207-1211
6. Sultan Y., Kazatchkine M.D., Nydegger U. et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of spontaneously acquired factor VIII: inhibitors. *Am. J. Med.*, 1991, 91, 35-39
7. Berchtold P., McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenia purpura in adults. *Blood*, 1989, 74, 2309-2317
8. Rivero S.J., Alger M., Alarcon-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. A controlled appraisal. *Arch.Intern.Med.*, 1979, 139, 773-776
9. Ahn Y.S., Rocha R., Mylvaganam R. et al. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann.Intern.Med.*, 1989, 111, 723-729
10. Levy Y., Sherer Y., Langevitz P. et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin - clinical and serologic response. *Lupus*, 1999, 8, 705-712
11. Agnello V., Paiser K., Gell J. et al. Preliminary observation on danazol therapy of systemic lupus erythematosus: effects on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement. *J.Rheumatol.*, 1983, 10, 682-687
12. Cervera H., Jara L.J., Pizarro S. et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J.Rheumatol.*, 1995, 22, 1867-1872
13. Suarez I.M., Diaz R.A., Aguayo Canela D., Pujol de la Llave E. Correction of severe thrombocytopenia with chloroquine in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 1996, 5, 81-83
14. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Комплексная терапия тромбоцитопении у больного системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Тер. архив*, 1998, 11, 67-68
15. Saccavo D., Vaccaro F., Ferri G.M. et al. Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J. Autoimmun.*, 1994, 7, 537-548
16. Galli M., Cortelazzo S., Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with lupus anticoagulant is not mediated by anti-idiotypic mechanism. *Am. J. Hematol.*, 1991, 38, 184-188
17. Sturfelt G., Mousa F., Jonsson H. Recurrent cerebral infarction and the antiphospholipid syndrome: effect of intravenous gammaglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 1990, 49, 939-941
18. Cohen M.G., Lui S.F. Multiple complication of the antiphospholipid syndrome with apparent response to aspirin therapy. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 803-806
19. Takagi M., Shigekiyo T. Gammaglobulin infusion therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. *Jpn. J. Clin. Hematol.*, 1993, 34, 496-498
20. Vandenberghe P., Zachee P., Verstraete S. Successful control of refractory and life-threatening autoimmune hemolytic anemia with intravenous immunoglobulins in a man with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Hematol.*, 1996, 73, 253-256
21. Shoenfeld Y. Abstracts of 10th International congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2002, 7
22. Vivaldi P., Rossetti G., Galli M., Fenazz G. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of the literature. *Haematologica*, 1997, 82, 345-347
23. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V., Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immune globulin. *N.Engl. J.Med.*, 2001, 345, 747-755
24. Chapel H.M. Safety and availability of immunoglobulin replacement therapy in relation to potentially transmissible agents. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, 118, 29-34

Поступила 15.03.04