



С.П.Боткин



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

2.98

Фундаментальные основы клинической медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.13/.14-005.6+618.3/.5+616.155.294-008.6

Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России

*Е. Л. Насонов, Э. С. Алекберова, Л. А. Калашникова,
Т. М. Решетняк, Е. Н. Александрова*

Кардиологический научно-производственный комплекс (дир. — акад. Е. И. Чазов) Минздрава России, Институт ревматологии (дир. — акад. РАМН В. А. Насонова), Институт неврологии (дир. — акад. РАМН Н. В. Верещагин) РАМН, Москва

По современным представлениям антитела к фосфолипидам (аФЛ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующая с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и(или) фосфолипидсвязывающими сывороточными белками. Хотя изучение аФЛ фактически началось еще в начале века с разработки Вассерманом серологического метода диагностики сифилиса (реакция Вассермана), лишь в середине 80-х годов было установлено, что синтез аФЛ во многих случаях связан не с инфекцией, а с аутоиммунными нарушениями, ведущими к развитию своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и (или) артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения [42]. В 1986 г. G. Hughes и соавт. [43] предложили обозначать этот симптомокомплекс как антикардиолипидный, а затем антифосфолипидный синдром (АФС). Последний вначале был описан как вариант течения системной красной волчанки (СКВ). Однако очень скоро было установлено, что связь между гиперпродукцией аФЛ и тромботическими нарушениями имеет более универсальный характер, наблюдаясь в отсутствие достоверных клинических и серологических признаков этого или какого-либо другого ведущего заболевания [43]. Для обозначения этой новой формы патологии был предложен термин "первичный АФС" [32]. Многочисленные клинические и морфологические исследования свидетельствуют о том, что основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, связанная с тромботическим окклюзирующим поражением сосудов [2, 38, 46, 56]. Отсутствие в боль-

шинстве случаев воспалительных или дегенеративных изменений сосудистой стенки подчеркивает патогенетическое своеобразие поражения сосудов при АФС [15].

Интерес к АФС особенно возрос в последние годы, когда наметилась четкая тенденция к расширению спектра клинических проявлений синдрома, в первую очередь в рамках первичного АФС. Речь идет о патологии клапанного аппарата сердца, почек, печени, надпочечников, своеобразных формах поражения кожи и, наконец, о так называемом "катастрофическом" АФС, характеризующимся мультиорганным быстро прогрессирующим тромбозом, напоминающим синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [10, 44]. Быстрый прогресс в изучении АФС во многом был связан с разработкой стандартизованных чувствительных и специфичных методов определения аФЛ, выявляемых с помощью иммунофлюоресцентного метода (ИФМ) с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина (аКЛ), реже других фосфолипидов и антител, обнаруживаемых с помощью функциональных тестов (так называемый волчаночный антикоагулянт — ВА) [61, 73]. Особенно большие успехи достигнуты в изучении патогенетического значения аФЛ. Стало очевидным, что популяции аФЛ, обладающие наиболее существенной патогенной активностью, фактически распознают не сами фосфолипидные детерминанты, а сложные эпитопы, образующиеся в результате взаимодействия фосфолипидов и широкого спектра белков плазмы (так называемые кофакторы), принимающих участие в регуляции свертывания крови (β_2 -гликопротеин I— β_2 -ГП I, протромбин, белок С, белок S и др.) [61, 73]. В 1994 г. на 6-м Международном симпозиуме по антифосфолипидным ан-

тителам было предложено называть АФС синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, впервые описавшего этот синдром и внешнего наибольший вклад в разработку этой проблемы [52].

В России изучение АФС началось с 1986 г. [1, 9, 10, 24, 25], и с тех пор эта проблема интенсивно разрабатывается большой группой ученых в нескольких медицинских центрах нашей страны. В исследованиях, выполненных сотрудниками Института ревматологии РАМН, дана развернутая характеристика спектра клинических проявлений АФС, причем особое внимание уделялось проблеме привычного невынашивания беременности (совместно с сотрудниками НЦАГиП), неврологическим и гематологическим проявлениям АФС [2, 3, 27], а также роли аФЛ при острой ревматической лихорадке [5]. С 1987 г. проводятся исследования, касающиеся роли аФЛ в развитии синдрома Снеддона, впервые доказана тесная связь между этой патологией и первичным АФС [6, 7, 49, 50]. Серия работ, посвященных изучению особенностей АФС у больных системными васкулитами, выполнена в Ярославской государственной медицинской академии, КНЦ РАМН и Институте ревматологии [4, 11, 26]. С 1990 г. в КНЦ и Институте ревматологии начато систематическое изучение кардиологических аспектов АФС [8, 12, 13, 16, 28, 29]. Совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии Университета г. Брест (Франция) впервые установлена тесная связь между синтезом аФЛ и антиэндотелиальных клеточных антител при АФС [19, 20, 36, 54] и роль β_2 -ГПИ во взаимодействии аФЛ с клетками сосудистого эндотелия [54]. Важные результаты, касающиеся природы полиреактивности аФЛ, получены сотрудниками Института медицинской радиологии (Поверенный А. М. и соавт.). В лаборатории синтеза пептидов КНЦ проведен синтез пептидных фрагментов β_2 -ГПИ и изучена структура антигенных эпитопов, ответственных за связывание с аФЛ [22]. Исследования, проведенные в Институте ревматологии (Решетняк Т. М., Алекберова З. С.) совместно с сотрудниками отдела ревматологии и клинической иммунологии (R. Derksen и др.) Университета г. Утрехт (Нидерланды), позволили получить новые сведения о клиническом значении антител к β_2 -ГПИ при АФС. Фундаментальные исследования, посвященные гематологическим проблемам АФС и методическим подходам к определению ВА, проводятся сотрудниками Алтайского медицинского университета под руководством члена-корр. РАМН З. С. Баркагана.

Эпидемиология АФС

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна. Частота обнаружения IgG аКЛ в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14%, в среднем составляя 2—4% (в высоком титре менее 0,2%) и возрастает у больных с некоторыми воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, на фоне приема широко распространенных лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.). Заболевание чаще развивается в молодом возрасте и нередко встречается у детей и даже у

новорожденных [14]. В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин, однако при первичном АФС половые различия нивелируются [32]. Клинические проявления АФС развиваются у 30% больных с ВА и у 30—50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG аКЛ; аФЛ обнаружены у 21% больных молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [41] и у 18% больных, перенесших инсульт [55]. Имеются данные о том, что у женщин моложе 50 лет доля инсультов, ассоциирующихся с АФС в общей структуре инсультов, достигает 40%. У мужчин увеличение титров аКЛ связано с риском развития венозных тромбозов (относительный риск — ОР — равен 5,3) [39]. У мужчин среднего возраста с высокими титрами аКЛ увеличивается риск развития ИМ (ОР = 2,0) [75]; аФЛ обнаруживаются у 5—15% женщин с рецидивирующими спонтанными абортми. Женщины с высоким титром IgG аКЛ имеют 28% вероятность спонтанных выкидышей, тогда как в контроле — лишь 7% [59]. В целом ВА и аКЛ выявляются соответственно у 30—40 и 40—50% больных СКВ [3, 58, 61]. Больные СКВ или пациенты с волчаночноподобными симптомами составляют около половины лиц, в сыворотках которых обнаруживаются аФЛ. Присутствие аФЛ при СКВ сопровождается 40% риском развития тромбозов, в то время как в отсутствие аФЛ риск развития тромбозов не превышает 15% [61].

Клинические проявления АФС

Поскольку при АФС могут поражаться сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных венозных и артериальных стволов, включая аорту, спектр клинических проявлений этой патологии чрезвычайно разнообразен. В рамках АФС описаны патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта. С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие привычного невынашивания беременности. Характерной особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем у 100% больных наблюдались артериальные тромбозы, а если вначале у больных имел место венозный тромбоз, то у 94% больных также имелись венозные тромбозы [72].

Венозный тромбоз — самое частое проявление АФС [3, 34, 48]. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко — в печеночных, портальных венах, поверхностных венах и др. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии. Полагают, что АФС (чаще первичный, чем вторичный) — вторая по частоте причина синдрома Бадда—Киари [66]. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности:

• Особенно характерно для АФС развитие разнообразных неврологических нарушений [55]. Тромбоз внутримозговых артерий приводит к инсульту и транзиторным ишемическим атакам (ТИА), это наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Рецидивирующие ишемические

Таблица 1. Основные клинические и лабораторные проявления АФС (по R. Cervera и соавт. [34] в модификации)

Проявления АФС	Возможные клинические или лабораторные признаки
1. Тромбозы	
<i>Вены</i>	
Конечности	Тромбоз глубоких вен, тромбофлебит
Мозг	Тромбоз венозных синусов
Печень	
крупные сосуды	Синдром Бадда—Киари
мелкие сосуды	Гепатомегалия, увеличение уровня печеночных ферментов
Почки	Тромбоз почечных вен с инфарктом или без него
Надпочечники	Тромбоз центральной вены, геморрагии, инфаркт, надпочечниковая недостаточность
Легкие	Легочная тромбоэмболия; капилляриты с легочными геморрагиями; легочная гипертензия
Крупные вены	Синдром верхней и нижней полой вены
Кожа	Сетчатое ливедо, кожные узелки, пурпура
Глаза	Тромбоз вены сетчатки
<i>Артерии</i>	
Конечности	Ишемия, гангрена
Мозг	
крупные сосуды	Инсульт, ТИА, синдром Снеддона
мелкие сосуды	Острая ишемическая энцефалопатия, мультиинфарктная деменция
Плацента	Инфаркт плаценты, внутриутробная гибель плода
Сердце	
крупные сосуды	Инфаркт миокарда, тромбоз шунта после аортокоронарного шунтирования
мелкие сосуды	Острая сердечная недостаточность; кардиомиопатия Вегетация, регургитация, стеноз
Клапаны сердца	Внутрисердечный тромб
Полость сердца	
Почки	
крупные сосуды	Тромбоз почечной артерии, инфаркт почки
мелкие сосуды	Почечная тромботическая микроангиопатия
Печень	Инфаркт печени, нодулярная регенеративная гиперплазия
Аорта	
сосуды дуги аорты	Синдром дуги аорты
брюшной отдел	Ишемия кишечника
Кожа	Дигитальная гангрена, поверхностные пятна, напоминающие васкулитные, хронические язвы голени, геморрагии в подногтевое ложе
Глаза	Тромбоз артерий сетчатки
Кости	Асептический некроз
2. Лабораторные нарушения	Тромбоцитопения, кумбсположительная гемолитическая анемия, ложноположительная реакция Вассермана, удлинение АЧТВ, нарушения липидного обмена
3. Иммунные нарушения	аКЛ, ВА, антитела к $\beta_2 =$ ГПИ и др.; АНФ (часто), антитела к ДНК (редко)

микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями. Вариантом АФС является синдром Снеддона. Это понятие включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также артериальную гипертензию — АГ [6, 7]. Иногда неврологические нарушения при АФС напоминают таковые при рассеянном склерозе [74] (табл. 1).¹

Частый кардиологический признак АФС — поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов) до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапана) [13]. У некоторых больных быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наложениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита [28]. Возникновение вегетаций на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и "барабанными" пальцами, создает сложные проблемы в дифференциальной диагностике с инфекционным эндокарди-

том. Описано развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца. Одна из возможных локализаций тромбоза — коронарные артерии. ИМ развивается приблизительно у 5% аФЛ-положительных больных. По нашим данным, тромбоз коронарных артерий — наиболее частая форма артериального тромбоза у мужчин с СКВ [17]. Более редкой формой коронарной патологии при АФС является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов, развивающийся при отсутствии 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 миокарда и гипертрофией левого желудочка.

АФС ассоциируется с развитием ускоренного атеросклеротического поражения сосудов, связанного с дислипидемией и гиперпродукцией антител к окисленному липопротеину низкой плотности [21, 23]. К возможным осложнениям АФС относится и АГ, которая может быть лабильной, нередко сочетающейся с сетчатым ливедо и поражением церебральных артерий в рамках син-

Таблица 2. Критерии диагностики АФС (D. Alarcón—Segovia и соавт. [31] в модификации J.-C. Piette [70])

А. Клинические проявления у 667 больных (с убывающей частотой)			
Сетчатое ливедо			
Тромбоцитопения			
Привычное невынашивание беременности			
Венозный тромбоз			
Гемолитическая анемия			
Артериальный тромбоз			
Язвы голени			
Легочная гипертензия			
Поперечный миелит			
В. Классификационные группы			
Уровень аКЛ	Число клинических проявлений		
	2	1	0
Высокий (> 5 SD)	Определенный	Вероятный	Сомнительный
Умеренный (> 2, < 5 SD)	Вероятный	Сомнительный	Отсутствует
Отсутствуют	Сомнительный	Отсутствует	Отсутствует

дрома Снеддона, или стабильной, злокачественной, проявляющейся симптомами гипертонической энцефалопатии [16, 69]. Развитие АГ при АФС может быть связано с многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты ("псевдокоарктация") и особенно интрагломерулярным тромбозом почек (так называемая "почечная тромботическая микроангиопатия"). Микротромбоз является причиной последующего развития гломерулосклероза, ведущего к нарушению функции почек [69].

К редким сосудистым осложнениям АФС относятся тромботическая легочная гипертензия, связанная как с рецидивирующими венозными эмболиями, так и с местным (in situ) тромбозом легочных сосудов. Описано несколько больных с первичным АФС, у которых поражение легких характеризовалось альвеолярными геморрагиями, легочным капилляритом и микрососудистым тромбозом вплоть до развития "шокового" легкого.

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология. По нашим данным, частота потери плода при СКВ составляет 91% у больных с аФЛ и только 6% у больных без аФЛ. Потеря плода может наступать в любые сроки беременности, но несколько чаще во II и III триместрах. Кроме того, у больных с АФС описаны и другие формы акушерской патологии: поздний гестоз, преэклампсия и эклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды. Описана "неонатальная" АФС у новорожденных от матери с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи аФЛ.

Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными проявлениями: сетчатым ливедо, различными кожными язвами (напоминающими поражение кожи при ливедо- васкулите, крупные язвы, напоминающие гангренозную пиодермию, постфлебитические язвы), пурпурой, ладонной и подошвенной эритемой, узелками, пустулами, поверхностным кожным некрозом, дигитальной гангреной, поверхностным тромбофлебитом, злокачественными атрофическими папулезоподобными поражениями, множественными геморрагиями в подногтевое ложе [37]. Особенно важное значение имеет сетчатое ливедо, которое, по нашим данным, является очень характерным ранним признаком АФС.

Типичный гематологический признак АФС — тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно — $(70-100) \cdot 10^9/\text{л}$ 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 выявляется кумбсположительная гемолитическая анемия, реже — синдром Эванса (сочетание аутоиммунных тромбоцитопении и гемолитической анемии).

Лабораторная диагностика АФС основана на определении ВА с помощью функциональных тестов и аКЛ с помощью ИФМ с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина. аКЛ могут относиться к различным изотипам иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA). В целом ВА обладают более высокой специфичностью, а аКЛ — большей чувствительностью для диагностики АФС. С развитием клинических проявлений АФС лучше всего с ними коррелируют IgG аКЛ, особенно если они выявляются в высоких титрах, но иногда в сыворотках больных АФС обнаруживаются только IgM или IgA аКЛ [64]. В настоящее время интенсивно изучается клиническое значение антител к фосфолипидсвязывающим белкам, в первую очередь антител к β_2 -ГПИ. Установлено, что синтез именно β_2 -ГПИ-зависимых аФЛ ассоциируется с развитием тромботических нарушений в рамках АФС, в то время как стандартный метод определения аКЛ с иммобилизованным на твердой фазе кардиолипином выявляет как β_2 -ГПИ-зависимые, так и β_2 -ГПИ-независимые антитела, что снижает специфичность результатов. Получены данные о том, что обнаружение антител к β_2 -ГПИ лучше коррелирует с развитием тромбозов, чем обнаружение аКЛ [73].

Разработаны классификационные критерии АФС [30], основанные на определенных сочетаниях клинических признаков и титров аФЛ (табл. 2). Наши данные [3], полученные на основании длительного проспективного изучения 260 больных СКВ, свидетельствуют о том, что выделение "вероятного" и "сомнительного" АФС (в том числе "аФЛ-негативного") имеет важное значение для его ранней диагностики. Однако эти критерии нуждаются в определенной модификации. Во-первых, не вызывает сомнения необходимость

включения в число серологических критериев АФС результатов определения не только аКЛ, но и ВА. Во-вторых, положительные результаты определения аКЛ должны быть подтверждены серийными (по крайней мере двукратным) тестированием антител [60]. По нашему мнению, наличие одного классического признака АФС (рецидивирующие тромбозы) в сочетании с персистирующими высокими титрами IgG аКЛ и ВА вполне достаточно для постановки диагноза "определенного" АФС, особенно у мужчин [17].

Дифференциальная диагностика АФС проводится с широким кругом заболеваний, протекающих с сосудистыми нарушениями. Необходимо подчеркнуть, что при АФС наблюдается очень большое количество клинических проявлений ("псевдосиндромов"), которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др. В то же время следует принимать во внимание возможность сочетания АФС с различными заболеваниями, например системными васкулитами и атеросклеротическим поражением сосудов, что может иметь существенное значение в плане терапевтической тактики.

Полагают, что АФС должен быть заподозрен в случаях развития тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении и акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста, а также при необъяснимом тромбозе у новорожденных, в случае некроза кожи на фоне лечения непрямых антикоагулянтами и у больных с удлинением активированным частично тромбопластиновым временем (АЧТВ) при скрининговом исследовании.

Клинические проявления АФС отличаются выраженной гетерогенностью, что нашло отражение в существовании многообразных вариантов течения (или субтипов) этого заболевания. Выделяют следующие основные формы АФС [31, 32]:

- 1) АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС);
- 2) АФС у больных с волчаночноподобными проявлениями;
- 3) первичный АФС;
- 4) "катастрофический" АФС (острая диссеминированная коагулопатия/васкулопатия) с острым мультиорганным тромбозом, напоминающий ДВС-синдром или тромботическую тромбопеническую пурпуру;
- 5) аФЛ-негативный АФС.

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуема. У одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других — инсультом, у третьих — акушерской патологией или тромбоцитопенией. Полагают, что примерно половина больных АФС страдает первичной формой заболевания. Однако вопрос о нозологической самостоятельности первичного АФС до конца неясен. Имеются данные о том, что первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ [17, 59]. Наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выступать признаки АФС, которые и определяют прогноз заболевания. Наши исследования [37, 50] и данные литературы [76] свидетельствуют

об отсутствии существенных различий в спектре клинических проявлений АФС у больных с первичной и вторичной формами заболевания. В последние годы обсуждается возможность существования так называемого "аФЛ-негативного" варианта АФС, при котором имеются характерные клинические проявления патологии, но отсутствуют классические серологические маркеры — ВА и аКЛ. В сыворотках некоторых таких больных обнаруживаются только антитела к β_2 -ГПІ в отсутствие аКЛ [73].

В целом развитие АФС существенно ухудшает выживаемость и качество жизни больных. На основании данных проспективных исследований к неблагоприятным прогностическим факторам относят артериальные тромбозы и тромбоцитопению, а также персистирующее увеличение титров аФЛ [35, 40]. У больных АФС после первого инсульта риск повторных нарушений мозгового кровообращения достигает 20% в течение первого года и 60% в течение всей жизни [73].

Лечение АФС

Ведение больных АФС представляет сложную проблему. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе АФС, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Например, рецидивирование тромбозов не всегда коррелирует с изменением титров аФЛ и активностью основного заболевания при вторичном АФС (например, активность СКВ).

Все же полагают, что риск рецидивирования тромбозов особенно высок в следующих случаях:

- 1) у больных молодого возраста с персистирующим высоким уровнем аКЛ (β_2 -ГПІ-зависимой популяции антител), ВА или антител к β_2 -ГПІ;
- 2) при наличии рецидивирующих тромбозов и (или) акушерской патологии в анамнезе;
- 3) при других факторах риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемия, курение, прием оральных контрацептивов), активности патологического процесса (при СКВ) [67];
- 4) при быстрой отмене непрямых антикоагулянтов;
- 5) при сочетании высоких титров аФЛ с другими нарушениями свертывания, в первую очередь с мутацией фактора V, а возможно, и дефицитом других коагуляционных белков (антитромбин III, белок С или белок S) или гомоцистинемией.

Ведение больных АФС основывается на назначении антикоагулянтов непрямого действия и антиагрегантов (низкие дозы аспирина), которые широко используются для профилактики тромбозов, не связанных с АФС [44, 60]. Но использование этих препаратов здесь имеет особенность, что в первую очередь связано с более высоким риском рецидивирования тромбозов, чем в общей популяции больных тромбофилией, а также с необходимостью лечения ведущего заболевания (при вторичном АФС).

Полагают, что у больных с высоким уровнем аФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе) следует ограни-

читься назначением небольших доз аспирина (75 мг/сут). Однако эти лица нуждаются в тщательном динамическом наблюдении, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок [46, 57]. По нашему мнению, в схему лечения таких больных целесообразно включать плаквенил, который отличается очень низкой токсичностью [18] и не только оказывает противовоспалительное действие, но и обладает антитромботической (подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает размер тромба) и гиполипидемической активностью [68]. Лечение плаквенилом (в сочетании с низкими дозами аспирина, а при необходимости и с другими препаратами) показано почти всем больным с АФС. Однако возможность использования плаквенила при акушерской патологии нуждается в дальнейшем подтверждении.

Данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что у больных с достоверным вторичным и первичным АФС при лечении высокими дозами непрямого антикоагулянта варфарина, позволяющими поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне более 3—4 по международному индексу нормализации (International Normalisation Ratio-INR), отмечается достоверное снижение частоты рецидивирования тромботических осложнений [41, 72]. Однако лечение варфарином приводит к увеличению кровоточивости, пропорциональной степени удлинения INR (каждое увеличение INR на 1,0 ассоциируется примерно с 40% увеличением риска кровотечений). Кроме того, у больных АФС часто наблюдаются выраженные спонтанные колебания INR, что существенно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином [62]. Необходимо иметь в виду, что варфарин может взаимодействовать с рядом лекарственных препаратов (например, азатиоприном, который широко используется для лечения СКВ), что способствует развитию резистентности к варфарину [71]. Лечение аспирином (100 мг/сут) в сочетании с преднизолоном (10—15 мг/сут) не уступает по эффективности низким дозам варфарина (INR 2,0—2,6), но существенно превосходит иммуносупрессивную терапию (преднизолон 0,5—1,0 мг/кг в сутки в сочетании с азатиоприном или циклофосфаном). Недавно было установлено, что лечение варфарином в относительно низкой дозе (INR в пределах 2,0—2,9) столь же эффективно для профилактики рецидивирования тромбозов, как и более высокие дозы препарата (INR 3,0—4,5) [60]. Само по себе лечение глюкокортикоидами (ГК) и цитотоксическими препаратами, как правило, неэффективно, за исключением случаев "катастрофического" АФС или обострения СКВ. Необходимо иметь в виду, что длительная глюкокортикоидная терапия потенциально может увеличивать риск рецидивирования тромбозов [60].

Умеренная тромбоцитопения, нередко наблюдаемая при АФС, как правило, не требует лечения или корректируется небольшими дозами ГК. Описаны резистентные к ГК формы тромбоцитопении, при которых эффективными были низкие дозы аспирина, дапсон, даназол, варфарин. По мнению В. Hunt и М. Khamashta [46], у больных с тромбоцитопенией в пределах $(50-100) \cdot 10^9/\text{л}$ можно использовать небольшие дозы варфарина (INR 2,0—3,0), а более существенное снижение

уровня тромбоцитов диктует необходимость назначения ГК или даже внутривенного введения иммуноглобулина.

Лечение больных с акушерской патологией средними (высокими) дозами ГК, популярное в 80-х годах, в настоящее время практически не применяется из-за развития побочных эффектов как у матери (синдром Кушинга, АГ, диабет), так и у плода. Использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к варфариновой эмбриопатии (нарушение роста костей, гипоплазия носовой перегородки, неврологические нарушения). В то же время лечение гепарином в дозе 5000 ЕД 2—3 раза в день (особенно низкомолекулярным гепарином) в сочетании с низкими дозами аспирина женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет повысить частоту успешных родов примерно в 2—3 раза и существенно превосходит по эффективности гормональную терапию [47, 53]. Однако необходимо иметь в виду, что длительная гепаринотерапия (особенно в сочетании с ГК) может приводить к развитию остеопороза [65]. В отдельных клинических наблюдениях или небольших открытых испытаниях сообщается об эффективности плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулина, простациклина, фибринолитических препаратов, препаратов рыбьего жира у женщин с акушерской патологией [46]. Лечение плазмаферезом, высокими дозами ГК (в том числе пульс-терапия) и цитостатиками продолжает оставаться основным методом при "катастрофическом" АФС.

Определенные надежды возлагают на использование низкомолекулярного гепарина, тиклопидина и пентоксифиллина, а особенно на внедрение новых методов антикоагулянтной терапии, основанных на использовании аргиналов, гирудинов, антикоагулянтных пептидов, антитромбоцитарных агентов (моноклональные антитела к тромбоцитам, RGD-пептиды). Особенно большой интерес представляет оценка эффективности ингибиторов апоптоза (в том числе антиоксидантов), поскольку развитие апоптоза эндотелиальных клеток является одним из ключевых факторов, обеспечивающих их прокоагулянтные свойства.

Таким образом, в настоящее время АФС следует рассматривать как уникальную модель аутоиммунной тромботической васкулопатии, изучение которой имеет существенное значение для расшифровки взаимоотношений между такими фундаментальными патологическими процессами, составляющими основу сосудистой патологии при заболеваниях человека, как атеросклероз, васкулиты, нарушения свертывания крови и патология системы иммунитета. Несмотря на достигнутый прогресс, изучение механизмов развития, клинических особенностей и подходов к лечению сосудистой патологии продолжает оставаться одной из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины, для решения которой необходимо объединение усилий специалистов различных областей медицины, ревматологов, кардиологов, невропатологов, акушеров-гинекологов, иммунологов.

1. Алекберова З. С., Насонов Е. Л., Прудникова Л. З. и др. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер. арх. — 1988. — № 10. — С. 84—86.
2. Алекберова З. С., Решетняк Т. М., Роденска-Лоповок С. Г. и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Там же. — 1995. — № 5. — С. 41—44.
3. Алекберова З. С., Решетняк Т. М., Кошелева Н. М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев // Клин. мед. — 1996. — № 6. — С. 39—42.
4. Баранов А. А., Шилкина Р. П., Насонов Е. Л. Клиническое значение антител к кардиолипину при узелковом периартериите // Ревматология. — 1992. — № 2. — С. 27—32.
5. Джузенова Б. С., Насонов Е. Л., Ковалев В. Ю. и др. Антитела к кардиолипину при острой ревматической лихорадке // Клин. мед. — 1992. — № 2. — С. 66—71.
6. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Кушекбаева А. Е., Грачева Л. А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину) // Клин. мед. — 1988. — № 6. — С. 32—37.
7. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Стоянович Л. З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром // Тер. арх. — 1993. — № 3. — С. 64.
8. Карпов Ю. А., Насонов Е. Л., Вильчинская М. Ю. и др. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных антифосфолипидным синдромом // Там же. — 1995. — № 10. — С. 27—31.
9. Насонов Е. Л., Алекберова З. С., Александрова Л. З. и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение // Клин. мед. — 1987. — № 11. — С. 100—104.
10. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика // Там же. — 1989. — № 1. — С. 5—13.
11. Насонов Е. Л., Арабидзе Г. Г., Сугралиев А. Б. и др. Антитела к кардиолипину при неспецифическом аортартериите // Кардиология. — 1991. — № 10. — С. 8—12.
12. Насонов Е. Л., Ноева Е. А., Ковалев В. Ю. и др. Антитела к кардиолипину при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии // Там же. — 1992. — № 5. — С. 32—34.
13. Насонов Е. Л., Карпов Ю. А., Алекберова З. С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты // Тер. арх. — 1993. — № 11. — С. 80.
14. Насонов Е. Л., Рябова Т. В., Шпитонкова О. В., Александрова Е. Н. Антифосфолипидный синдром в педиатрии // Дет. ревматол. — 1995. — № 1. — С. 67—72.
15. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Р. П., Алекберова З. С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. — М.: Ярославль, 1995.
16. Насонов Е. Л., Карпов Ю. А., Алекберова З. С. и др. Артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром // Тер. арх. — 1996. — № 2. — С. 37—40.
17. Насонов Е. Л., Алекберова З. С., Ключкина Н. Г. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке у мужчин // Клин. мед. — 1996. — № 4. — С. 18—22.
18. Насонов Е. Л. Антималарийные препараты в ревматологии: новые перспективы // Тер. арх. — 1996. — № 1. — С. 67—71.
19. Насонов Е. Л., Алекберова З. С., Саложин К. В. и др. Антиэндотелиальные антитела при системной красной волчанке у мужчин: связь с поражением почек и антифосфолипидным синдромом // Там же. — № 6. — С. 46—49.
20. Насонов Е. Л., Саложин К. В., Фомичева О. А. и др. Антиэндотелиальные антитела и поражение клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме: анализ патогенетических механизмов // Клин. мед. — 1997. — № 2. — С. 17—22.
21. Насонов Е. Л., Попкова Т. В., Ефремов Е. Е. и др. Антитела к окисленному протеину низкой плотности при системной красной волчанке // Там же. — № 9. — С. 45—52.
22. Палькеева М. Е., Сидорова М. В., Кузнецова Т. В. и др. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов бета2-гликопротеина-1 // Биоорг. химия. — 1996. — № 9. — С. 678—685.
23. Попкова Т. В., Покровский С. Н., Алекберова З. С. и др. Липопротеин(а) при системной красной волчанке // Клин. мед. — 1998. — № 1.
24. Прудникова Л. З., Алекберова З. С., Насонов Е. Л. и др. Роль антител к фосфолипидам в развитии тромботических осложнений и акушерской патологии // Там же. — 1989. — № 6. — С. 59—64.
25. Прудникова Л. З., Алекберова З. С., Насонов Е. Л. и др. Тромботические осложнения при системной красной волчанке // Тер. арх. — 1989. — № 7. — С. 98—100.
26. Рыжикова М. И., Булчук Н. В., Ковалев В. Ю., Насонов Е. Л. Антитела к кардиолипину при ревматической полимиалгии и болезни Хортона // Клин. мед. — 1993. — № 2. — С. 33—35.
27. Травкина И. В., Иванова М. М., Насонов Е. Л. Клинико-иммунологическая характеристика поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке: связь с антителами к кардиолипину // Тер. арх. — 1992. — № 5. — С. 10—13.
28. Сергакова Л. М., Фомичева О. А., Вильчинская М. Ю. и др. Особенности поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме // Клин. мед. — 1996. — № 9. — С. 39—42.
29. Чазова И. Е., Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. и др. Антитела к кардиолипину при первичной легочной гипертензии // Тер. арх. — 1994. — № 12. — С. 20—23.
30. Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M. E., Villa A. R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients // Medicine (Baltimore). — 1989. — Vol. 21. — P. 275—286.
31. Alarcon-Segovia D., Cabral A. R. The concept and classification of antiphospholipid/cofactor syndrome // Lupus. — 1996. — Vol. 5. — P. 364—367.
32. Asherson R. A., Khamashta M. A., Ordi-Ros J. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features // Medicine (Baltimore). — 1989. — Vol. 68. — P. 366—374.
33. Asherson R. A., Cervera R., Piette J. C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis // The Antiphospholipid Syndrome / Eds R. A. Asherson et al. — Boca Raton, 1996. — P. 3—12.
34. Cervera R., Asherson R. A., Lie J. T. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome // Semin. Arthr. Rheum. — 1995. — Vol. 24. — P. 262—272.
35. Drenkard C., Villa A. R., Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M. E. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus.
36. Ford S. E., Kennedy L., Ford P. M. Clinicopathologic correlations of antiphospholipid antibodies: an autopsy study // Arch. Path. Lab. Med. — 1994. — Vol. 118. — P. 491—495.
37. Frances C., Salozhin M., Le Tonqueze K. et al. Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in large series of Sneddon's syndrome // J. Amer. Acad. Derm. — 1995. — Vol. 33. — P. 64—68.
38. Frances C., Piette J.-C. Cutaneous manifestations of Hughes syndrome occurring in the context of lupus erythematosus // Lupus. — 1997. — Vol. 6. — P. 139—144.
39. Ginsberg J. S., Wells P. S., Brill-Edwards P. et al. Antiphospholipid antibodies and venous thrombosis // Blood. — 1995. — Vol. 86. — P. 3685—3691.
40. Gulko P. S., Reveille J. D., Koopman W. J. et al. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA association, and impact on survival // J. Rheum. — 1993. — Vol. 20. — P. 1684—1693.
41. Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M. et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 113—115.
42. 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. — Vol. 2. — P. 1211—1214.
43. Hughes G. R. V., Gharavi A. E., Harris A. E. The anticardiolipin syndrome // J. Rheum. — 1986. — Vol. 13. — P. 486—489.
44. Hughes G. R. V. The antiphospholipid syndrome: ten years on // Lancet. — 1993. — Vol. 324. — P. 341—344.
45. Hughson M. D., McCarty-Farid G. A., Brumback R. A. Spectrum of vascular pathology affecting patients with antiphospholipid syndrome // Hum. Path. — 1995. — Vol. 26. — P. 491—495.
46. Hunt B. J., Khamashta M. A. Management of the Hughes syndrome // Clin. exp. Rheum. — 1996. — Vol. 14. — P. 115—117.
47. Inbar O., Blank M., Faden D. et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by low molecular weight heparine // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1993. — Vol. 169. — P. 423—426.

48. Italian registry of antiphospholipid antibodies. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE: first report from the Italian registry) // *Haematologica*. — 1993. — Vol. 78. — P. 313–318.
49. Kalashnikova L. A., Nasonov E. L., Borisenko V. V. et al. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies // *Clin. exp. Rheum.* — 1991. — Vol. 9. — P. 357–361.
50. Kalashnikova L. A., Nasonov E. L., Stoynovich L. Z. et al. Sneddon's syndrome and the primary antiphospholipid syndrome // *Cerebrovasc. Dis.* — 1994. — Vol. 4. — P. 76–82.
51. Khamashta M. A., Guadrado M. J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome // *New Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 993–997.
52. Khamashta M. A., Asherson R. A. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994 // *Brit. J. Rheum.* — 1995. — Vol. 34. — P. 493–494.
53. Kutteh W. H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low dose aspirin // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1996. — Vol. 174. — P. 1584–1589.
54. Le Tonqueze M., Salozhin K., Dueymes M. et al. Role of beta2-glycoprotein 1 in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells // *Lupus*. — 1995. — Vol. 4. — P. 179–186.
55. Levine S. R., Brey R. L. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome // *Ibid.* — 1996. — Vol. 5. — P. 347–353.
56. Lie J. T. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis, or both? // *J. Rheum.* — 1989. — Vol. 16. — P. 713–715.
57. Lockshin M. D. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? // *Rheum. Dis. Clin. N. Amer.* — 1993. — Vol. 32. — P. 227–230.
58. Love P. E., Santoro S. A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders // *Ann. intern. Med.* — 1990. — Vol. 112. — P. 628–698.
59. Lynch A., Malar R., Murphy J. et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome: a prospective study // *Ibid.* — 1994. — Vol. 120. — P. 470–475.
60. McCrae K. B. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment? // *Lupus*. — 1996. — Vol. 5. — P. 560–570.
61. McNeil H. P., Chesterman C. N., Kliris S. A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Advanc. Immunol.* — 1991. — Vol. 49. — P. 193–280.
62. Moll S., Ortel T. L. The INR is invalid in monitoring warfarin anticoagulant therapy in patients with lupus anticoagulant // *Lupus*. — 1996. — Vol. 5. — P. 522.
63. Mujic F., Cuadrado M. J., Lloyd M. et al. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* — 1995. — Vol. 22. — P. 1589–1592.
64. Nasonov E. L., Kovalev V. Yu., Alekberova Z. S., Solovjov S. K. Prediction of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: the role of antibodies to cardiolipin // *Sov. Arch. intern. Med.* — 1992. — Vol. 64. P. 348–353.
65. Nelson-Piercy C. Heparin-induced osteoporosis in pregnancy // *Lupus*. — 1997. — Vol. 6. — P. 500–504.
66. Pelletier S., Landi B., Piette J. C. et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumor Budd-Chiari syndrome // *J. Hepat.* — 1994. — Vol. 21. — P. 76–80.
67. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins lupus cohort perspective // *Scand. J. Rheum.* — 1996. — Vol. 25. — P. 191–193.
68. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // *Lupus*. — 1996. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S16–S22.
69. Piette J. C., Cacoub P., Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome // *Semin. Arthr. Rheum.* — 1994. — Vol. 23. — P. 357–366.
70. Piette J.-C. Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a "mission" impossible // *Lupus*. — 1996. — Vol. 5. — P. 354–363.
71. River G., Khamashta M. A., Hughes G. R. V. Warfarin and azathioprine: a drug interaction does exist // *Amer. J. Med.* — 1993. — Vol. 95. — P. 342.
72. Rosove M. H., Brewer P. M. C. Antiphospholipid thrombosis. Clinical course after first thrombotic events in 70 patients // *Ann. intern. Med.* — 1992. — Vol. 117. — P. 303–308.
73. Roubey R. A. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome // *Arthr. and Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1444–1454.
74. Scott T. F., Hess D., Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging // *Arch. intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 917–920.
75. Vaarala O., Manttari M., Manninen V. et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men // *Circulation*. — 1995. — Vol. 91. — P. 23–27.
76. Vianna J. L., Haga H. J., Tripathi P. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients // *Amer. J. Med.* — 1994. — Vol. 96. — P. 3–9.