
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616-008.9

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ*Е. В. Макаренко***Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск**

Антифосфолипидный синдром — аутоиммунная приобретенная тромбофилия, ассоциированная с образованием антител к фосфолипидам, которая проявляется рецидивирующими венозными или артериальными тромбозами и (или) патологией беременности. Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, взаимодействующих с фосфолипидами, являющимися компонентами клеточных мембран, и фосфолипид-связывающими белками плазмы крови.

При антифосфолипидном синдроме могут поражаться сосуды любого калибра и локализации, при этом тромбоз не сопровождается морфологическими признаками воспаления в стенке сосуда. Акушерская патология проявляется потерей плода, которая может наступить в любые сроки беременности, а также другими осложнениями беременности, такими как преэклампсия и плацентарная недостаточность.

На основании классификационных критериев диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии одного из клинических критериев (тромбоз или осложнение беременности) и одного из лабораторных критериев, включающих волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину или $\beta 2$ -гликопротеину I.

Основная тактика лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом заключается в предотвращении тромбоза. С этой целью применяется традиционная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами. Кроме того, разрабатываются и проходят оценку новые лекарственные средства.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, классификационные критерии, диагностика, лечение.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME*E. V. Makarenko***Vitebsk State Order of Peoples` Friendship Medical University,
Vitebsk**

Antiphospholipid syndrome is autoimmune acquired thrombophilia associated with the formation of antibodies to phospholipids, which is manifested by recurrent venous or arterial thrombosis and/or pathology of pregnancy. Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of autoantibodies interacting with phospholipids, which are components of cell membranes and phospholipid-binding proteins of blood plasma.

Antiphospholipid syndrome can affect vessels of any caliber and localization, with thrombosis accompanied by no morphological signs of inflammation in the wall of the vessel. Obstetrical pathology is manifested by loss of the fetus, which can occur at any time of pregnancy, as well as other complications of pregnancy, such as preeclampsia and placental insufficiency.

Based on the classification criteria, antiphospholipid syndrome is diagnosed if one of the clinical criteria (thrombosis or pregnancy complication) and one of the laboratory criteria including the lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin or $\beta 2$ -glycoprotein I, are revealed.

The main tactic of the treatment of patients with antiphospholipid syndrome is to prevent thrombosis. For this purpose, the traditional therapy with anticoagulants and antiaggregants is applied. In addition, new medicines are being developed and evaluated.

Key words: antiphospholipid syndrome, classification criteria, diagnosis, treatment.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунная приобретенная тромбофилия, ассоциированная с наличием антифосфолипидных антител (АФА), которая характеризуется рецидивирующим тромбозом (венозным или артериальным) и патологией беременности [1–5]. Это заболевание также известно как синдром Хьюза, названное так в честь врача Грэма Хьюза (Graham R. V. Hughes), который впервые описал его в 1983 г. [6].

Выделяют первичный АФС, если он является самостоятельной патологией, и вторичный АФС, ассоциированный с другим аутоиммунным заболеванием, чаще всего с системной красной волчанкой (СКВ). У небольшой части пациентов с АФС может развиваться активная и опасная для жизни форма заболевания, определяемая как катастрофический АФС (КАФС). Он характеризуется быстрым появлением многочисленных окклюзионных событий, ведущих к полиорганной недостаточности [7].

Присутствие АФА может сопровождаться различными клиническими ситуациями. При «классическом» АФС возникают рецидивирующие сосудистые тромбозы (венозные или артериальные). Другим вариантом, ограниченным патологией беременности, является акушерский АФС. Возможно бессимптомное «носительство АФА» или развитие нетромботических клинических проявлений АФС [1].

В 2003 г. G. R. Hughes и M. A. Khamashta предложили использовать термин «серонегативный АФС» в случае наличия у пациентов клинических проявлений АФС и отсутствия АФА [8].

Эпидемиология

Распространенность АФС составляет от 20 до 50 случаев на 100 тыс. человек (в зависимости от этнического происхождения), а заболеваемость — примерно 5 случаев на 100 тыс. человек в год. АФС обычно возникает у молодых пациентов и людей среднего возраста, при этом 85 % заболевших находятся в возрастном диапазоне от 15 до 50 лет. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Соотношение между мужчинами и женщинами может варьировать в зависимости от формы заболевания (1:3,5 — при первичном АФС и 1:7 — при вторичном, связанном с СКВ) [1, 9].

АФА могут присутствовать в крови здоровых людей, у пациентов с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и при использовании некоторых лекарственных средств. В этих случаях АФА обычно определяются в низком титре и не увеличивают риск тромбоза или неблагоприятного исхода беременности. У здоровых людей АФА определяются в 1–5 % случаев и аналогично другим аутоантителам частота их выявления увеличивается с возрастом [1]. Однако АФС возникает только у небольшого числа АФА-позитивных людей [9]. С более высокой частотой АФА обнаруживаются у молодых пациентов с венозными или артериальными тромбозами, а также у женщин с повторными выкидышами или патологией беременности. Кроме того, АФА присутствуют примерно у 13 % пациентов с инсультом, в 11 % случаев при инфаркте миокарда, у 9,5 % пациентов с тромбозом глубоких вен и 11–29 % женщин с преэклампсией. АФА определяются у 50 % пациентов с СКВ и в 5–20 % случаев при других заболеваниях соединительной ткани [1, 10, 11]. В то же время только у одной трети этих пациентов развиваются тромбозы [1, 12].

Этиология и патогенез

Возможным этиологическим фактором АФС является воздействие факторов внешней среды. Роль пускового фактора у восприимчивых лиц может играть инфекция [13], а также прокоагулянтные факторы, такие как эстрогенсодержа-

щие противозачаточные таблетки, хирургические вмешательства и иммобилизация. Не исключается важная роль генетических факторов в развитие клинических проявлений АФС [2].

Артериальный или венозный тромбоз являются ведущими проявлениями заболевания [14]. Несмотря на то, что многие пациенты с АФС имеют аутоиммунную патологию, тромбоз при АФС не сопровождается гистологическими признаками воспаления в стенке сосуда. Тем не менее при АФС присутствует воспалительный ответ эндотелиальных клеток, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и или комплемента [2].

АФА являются гетерогенной группой аутоантител, которые в значительной степени взаимодействуют с фосфолипид-связывающими белками плазмы крови. К фосфолипид-связывающим плазменным белкам в первую очередь относится β 2-гликопротеин I (β 2-ГПИ), а также протромбин, тромбомодулин, кининогены, антитромбин III, белок C, белок S, аннексин I, II и V [1]. Наиболее важным фосфолипидом, с которым связываются эти белки, является фосфатидилсерин, расположенный на внутренней поверхности клеточной мембраны. Фосфатидилсерин появляется на поверхности мембран активированных или апоптотических клеток, в том числе трофобластов, моноцитов, эндотелиальных клеток и тромбоцитов. В моноцитах и эндотелиальных клетках антитела против β 2-ГПИ могут вызвать активацию тканевого фактора, который играет ключевую роль в инициации внешнего коагуляционного каскада. Кроме того, взаимодействующие с эндотелиальными клетками АФА могут индуцировать экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1). АФА способны активировать тромбоциты, которые увеличивают экспрессию гликопротеина Пб/Ша, синтез тромбоксана А2 и секрецию тромбоцитарного фактора-4, хемокина с прокоагулянтным и протромботическим эффектом [1, 2].

Что касается патологии беременности, исследования на мышах показали, что активация комплемента, вызванная АФА, играет ключевую роль в потере плода и возникновении тромбоза.

Имеются данные, что активация комплемента с избыточным образованием C3a и C5a принимает участие в тромботических проявлениях АФС. Активация комплемента может быть также значимым механизмом патологии беременности и задержки внутриутробного развития плода, индуцированной АФА [2]. Комплексы антител с β 2-ГПИ могут генерировать образование C5a, который, в свою очередь, индуцирует развитие воспаления и плацентарную недостаточность. C5a может также связывать и активировать нейтрофилы, что приводит к экспрес-

сии тканевого фактора, взаимодействующего с фактором VIIa, активации фактора X, генерации тромбина и тромбообразованию [1].

Пока не ясно, почему высокие титры АФА могут сохраняться годами у бессимптомных пациентов, а тромботические события происходят лишь изредка. Вероятно, наличие АФА является необходимым фактором, но недостаточным для того, чтобы вызвать тромбоз, и может потребоваться второй триггер для клинических проявлений болезни, такой как эстрогены, хирургические процедуры, травмы или инфекции [15].

Клинические проявления

Клиническая картина первичного или вторичного АФС идентичная, но при вторичном АФС ее могут дополнять проявления сопутствующего заболевания. Сосудистый тромбоз и патология беременности являются двумя характерными признаками АФС. Кроме того, клиническая картина заболевания включает дополнительные проявления, которые нельзя объяснить исключительно протромботическим состоянием. Из-за низкой специфичности они не позволяют сами по себе классифицировать пациента, как имеющего АФС, поэтому не были включены в число классификационных критериев АФС [16]. К «некритериальным» симптомам относятся тромбоцитопения, артрит, *livedo reticularis*, мигрень, поражение клапанов сердца, аутоиммунная гемолитическая анемия, эпилепсия, миокардиопатия, почечная патология, легочная гипертензия, хорея, фиброзирующий альвеолит и миелопатия [1].

Сосудистый тромбоз

Чаще всего у пациентов с АФС наблюдается венозный тромбоз. Наиболее распространенной его локализацией являются глубокие вены нижних конечностей, что часто сопровождается тромбоемболией легочной артерии и легочной гипертензией. В отличие от тромбоза при врожденной тромбофилии, при АФС все сегменты сосудистого русла (как вены, так и артерии) могут быть вовлечены в патологический процесс. Хотя артериальный тромбоз распространен меньше, его последствия более тяжелые и опасные для жизни, поскольку при этом часто нарушается мозговое кровообращение, следствием которого являются транзиторная ишемическая атака и инсульт. Дополнительным клиническим проявлением может быть острый коронарный синдром, тромбоз печеночных артерий или вен печени (синдром Бадда-Киари), ишемия, связанная с вовлечением сосудов брыжейки или селезенки, а также поражение поджелудочной железы и надпочечниковая недостаточность [17]. Для АФС характерны рецидивы тромбозов, частота которых у нелеченных пациентов составляет от 19 до 29 % в год, несмотря на проведение тромбопрофи-

лактики. Такая ситуация чаще всего наблюдается при тройном позитивном профиле АФА [1].

Акушерские осложнения

Патология беременности является второй важной особенностью АФС [17]. Наиболее распространенным ее проявлением являются рецидивирующие выкидыши, которые определяются как три или более самопроизвольных аборта, обычно происходящие до 10-й недели беременности [15]. Следует учесть, что выкидыши на ранних сроках беременности могут иметь другие причины, из которых самыми частыми являются эмбриональные хромосомные аномалии. По этой причине скрининг АФС, как правило, рекомендуется только женщинам с тремя ранними потерями беременности [1].

Другие проявления акушерской патологии, связанные с АФС — это задержка внутриутробного развития плода (вес ниже 10-го перцентиля для его гестационного возраста), преждевременные роды до 34-й недели беременности вследствие плацентарной недостаточности, необъяснимая смерть плода после 10-й недели беременности. Кроме того, осложнить беременность у женщин с АФС может возникновение у нее тромбоза, эклампсии или преэклампсии [17].

Гематологические проявления, ассоциированные с антифосфолипидными антителами

АФА часто определяются у пациентов с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), которая может быть первым проявлением заболевания более чем у 20 % пациентов с АФС [17]. Механизмы, посредством которых АФА индуцируют тромбоцитопению у пациентов с АФС, окончательно не выяснены. Тромбоцитопения встречается примерно у 30–40 % пациентов с АФС, поэтому обосновано определение АФА у пациентов с ИТП. Степень тромбоцитопении, как правило, умеренная ($> 50000/\text{мм}^3$) и не сопровождается клиническими симптомами, требующими лечения. Если количество тромбоцитов снижено заметно и (или) появляется клиническая симптоматика, используются методы лечения, которые обычно применяют при ИТП. Аутоиммунная гемолитическая анемия у пациентов с АФС наблюдается реже, чем тромбоцитопения, и ее распространенность составляет около 6–10 %. Вероятно, АФА могут принимать непосредственное участие в разрушении эритроцитов. Другие гематологические осложнения, такие как тромботическая микроангиопатия, которая также наблюдается при АФС, встречаются существенно реже [1, 18].

Кожные проявления

Livedo reticularis является наиболее характерным кожным проявлением АФС и присутствует примерно у 25 % пациентов [17]. Следует отметить, что *livedo reticularis* является

независимым фактором риска артериального тромбоза. Другими кожными проявлениями, которые могут быть связаны с АФА, являются псевдоваскулитные поражения, акроцианоз, анетодермия (пятнистая атрофия кожи), поверхностный флебит, некротические язвы кожи и гангрена пальцев [1, 18].

Поражение легких и сердца

Поражение клапанов присутствует примерно у трети пациентов с АФС. Может возникать утолщение клапанов или образование на них вегетаций (эндокардит Либмана-Сакса), что связано с одним и тем же патологическим процессом. В первую очередь вовлекается митральный клапан, реже — аортальный. Поражение клапанов обычно протекает бессимптомно, но возможно развитие их дисфункции. Характерно появление регургитации, реже формируется стеноз. Осложнения со стороны легких, которые наблюдаются у пациентов с АФС, проявляются внутриальвеолярными кровоизлияниями, острым респираторным дистресс-синдромом и фиброзирующим альвеолитом [1, 18].

Неврологические проявления

Неврологические расстройства относятся к числу наиболее распространенных проявлений, связанных с АФС. Первое описание заболевания, сделанное G. R. Hughes, включало патологию нервной системы [6]. Предполагается возможность АФА напрямую связываться с нервными тканями, тем самым нарушая их функцию. В дополнение к тромбо-окклюзионным нарушениям мозгового кровообращения, другие неврологические проявления также могут быть ассоциированы с АФС. К ним относятся хроническая головная боль или мигрень, эпилепсия, хорея, нарушения зрения, миелопатия и когнитивная дисфункция [1, 18].

Патология почек

При АФС основные поражения почек обусловлены стенозом почечных артерий или вен, а также окклюзией мелких сосудов почек (нефропатия, ассоциированная с АФС). Нефропатия может быть острой (тромботическая микроангиопатия, связанная с вовлечением капилляров клубочков) или хроническая (фиброзная гиперплазия интимы, трубчатая атрофия, окклюзии артериол и фокальная кортикальная атрофия). У пациентов с АФС в сочетании с СКВ необходимо выполнить биопсию почки для того, чтобы отличить воспалительное поражение от тромботического и выбрать соответствующий способ лечения (антикоагулянтную или иммуносупрессивную терапию). Наиболее частые клинические проявления поражений почек при АФС — артериальная гипертензия (часто тяжелая), протеинурия различной степени выраженности, гематурия и почечная недостаточность [1, 18].

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Менее чем в 1 % всех случаев АФС может развиваться тяжелый, опасный для жизни вариант, определенный как катастрофический АФС (КАФС) [4, 7, 17]. Он также известен как синдром Ашерсона (Asherson's syndrome), поскольку был впервые описан R. A. Asherson. КАФС характеризуется быстрым началом, тромбозом сосудов мелкого калибра в нескольких органах, обычно связанный с микроангиопатией, что приводит к острой полиорганной недостаточности с более чем 50 % -ной смертностью у нелеченных пациентов [7].

В соответствии с предварительными классификационными критериями, предложенными в 2003 г., диагноз определенного КАФС правомочен в том случае, если имеются доказательства мультисистемного вовлечения органов (≥ 3), развившегося менее чем за 1 неделю с окклюзией мелких сосудов, подтвержденной при морфологическом исследовании, и наличие АФА. Хотя этиология и патогенез КАФС пока неизвестны, было высказано предположение, что отдельные или множественные триггеры (например, инфекция, хирургические вмешательства и прекращение терапии) могут выступать в качестве факторов ускорения эндотелиального повреждения, приводящего к гиперпродукции цитокинов и развитию системного воспалительного ответа [1, 7, 17].

Диагностика

Ранняя диагностика АФС имеет решающее значение, поскольку своевременно начатое лечение может снизить смертность и уменьшить клинические проявления заболевания. Однако из-за клинической вариабельности АФС в сочетании с отсутствием стандартизации диагностических тестов имеется гиподиагностика этого заболевания [1].

В 1999 г. после семинара экспертов в Саппоро (Япония) были созданы предварительные классификационные критерии АФС [3, 16]. В 2004 г. в Сиднее (Австралия) на 11 международном конгрессе по АФА эксперты предложили некоторые изменения предыдущих критериев, такие как включение антител к $\beta 2$ -ГП3 [3]. Классификационные критерии были разработаны для идентификации пациентов с АФС в исследовательских целях [16], но они могут быть также полезны клиницистам для диагностики этой патологии (таблица 1).

На основании лабораторных критериев рекомендуется классифицировать пациентов с АФС в одну из следующих категорий:

I: Наличие более чем одного лабораторного критерия (в любой комбинации).

IIa: Присутствие только антикардиолипидных антител.

IIb: Присутствие только волчаночного антикоагулянта.

IIc: Присутствие только антител к $\beta 2$ гликопротеину I.

Таблица 1 — Классификационные критерии АФС

Клинические критерии
<p>1. Сосудистый тромбоз Один (или более) клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. Наличие тромбов должно быть подтверждено методами визуализации или доплеровским исследованием, или патогистологически, за исключением тромбоза поверхностных вен. При подтверждении диагноза патогистологическим исследованием, тромбоз должен присутствовать без существенной выраженности воспаления в стенке сосуда.</p> <p>2. Патология беременности (а) Один или более случаев необъяснимой смерти морфологически нормального плода на 10-й или более неделе беременности, при наличии нормальной морфологии плода, зарегистрированной при ультразвуковом исследовании или прямым обследованием, <i>или</i> (б) Одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности по причине: (а) эклампсии или тяжелой преэклампсии, определенной согласно стандартным критериям, или (б) очевидных признаков фетоплацентарной недостаточности, <i>или</i> (с) Три или более необъяснимых следующих друг за другом спонтанных аборт до 10-й недели беременности, при исключении анатомических или гормональных отклонений у матери и хромосомных аномалий у отца и матери. <i>Пациенток, имеющих более чем один тип патологии беременности, настоятельно рекомендуется стратифицировать в а, б или с группу.</i></p>
Лабораторные критерии
<p>1. Антикардиолипидные антитела IgG и (или) IgM изотипов в сыворотке или плазме крови, присутствующие в среднем или высоком титре (более 40 GPL или MPL, или более 99 перцентилей, или более среднего значения + 3SD для 40 здоровых лиц), выявленные в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа.</p> <p>2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови, выявленный в 2 или более случаях в течение 12 недель методом, соответствующим указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза (Научная подкомиссия по волчаночному антикоагулянту/фосфолипид-зависимым антителам).</p> <p>3. Антитела к $\beta 2$ гликопротеину I IgG и (или) IgM изотипов, выявленные в сыворотке или плазме крови в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендованными методиками.</p>
<p>Диагноз определенного антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии одного из клинических критериев и одного из лабораторных критериев в том случае, если первое лабораторное исследование выполнено в течение 12 недель от момента клинических проявлений</p>

Следует учесть, что на определение волчаночного антикоагулянта влияет лечение гепарином и варфарином, поэтому его определение во время лечения обычно не рекомендуется [1].

Учитывая ограниченные возможности существующих критериев, рабочая группа по классификации АФС, созданная на 15-м Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам, в настоящее время занимается разработкой новых, основанных на доказательствах критериев для улучшения диагностики этой патологии. С этой целью был использован международный многоцентровой подход для полного охвата всего спектра проявлений болезни и всего разнообразия лабораторной диагностики АФА. Предполагается, что эти новые критерии будут с высокой вероятностью идентифицировать пациентов с АФС и лучше стандартизировать пациентов для клинических и эпидемиологических исследований [18].

Помимо своего диагностического значения АФА могут играть определенную роль в предсказании клинических осложнений при АФС (таблица 2). Присутствие волчаночного антикоагулянта в значительной степени ассоциировано с венозным тромбозом и инсультом, особенно у молодых пациентов, а также с потерями плода на 10-й неделе беременности. Антитела к кардиолипину имеют более низкое прогностическое значение, чем волчаночный антикоагулянт и чаще ассоциируются с патологией беременности, чем с тромбозом. Было замечено, что риск осложнений, связанных с АФС, повышается с увеличением числа АФА. Самый высокий риск тромбоэмболии и патологии беременности наблюдается в случае тройного положительного результата определения АФА (то есть присутствия антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к $\beta 2$ -ГП) [1].

Кроме традиционных лабораторных тестов оцениваются другие биомаркеры. Как потенциальные прогностические факторы тромбоза и/или патологии беременности при АФС были предложены антипротромбиновые антитела [5]. В настоящее время не включены в классификационные критерии другие антитела, связь которых с АФС признана: IgA антикардиолипидные антитела и IgA анти- $\beta 2$ -ГП антитела, антитела к фосфати-

гулянта в значительной степени ассоциировано с венозным тромбозом и инсультом, особенно у молодых пациентов, а также с потерями плода на 10-й неделе беременности. Антитела к кардиолипину имеют более низкое прогностическое значение, чем волчаночный антикоагулянт и чаще ассоциируются с патологией беременности, чем с тромбозом. Было замечено, что риск осложнений, связанных с АФС, повышается с увеличением числа АФА. Самый высокий риск тромбоэмболии и патологии беременности наблюдается в случае тройного положительного результата определения АФА (то есть присутствия антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к $\beta 2$ -ГП) [1].

дилсерину, фосфатидилэтаноламину, виминтину/кардиолипину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилглицерину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин [5].

Таблица 2 — Категории риска тромбоза, связанные с антифосфолипидными антителами

АФА с высоким профилем риска	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный волчаночный антикоагулянт • Тройная позитивность (волчаночный антикоагулянт + антитела к кардиолипину + антитела к $\beta 2$ гликопротеину I) • Изолированные постоянно положительные антитела к кардиолипину в среднем-высоком титре
АФА с низким профилем риска	<ul style="list-style-type: none"> • Изолированные периодически позитивные антитела к кардиолипину и $\beta 2$ гликопротеину I

Разрабатываются модели количественной оценки риска тромбозов и акушерских событий при АФС [5]. Основная их задача — выявление пациентов, имеющих более высокую вероятность развития новых тромбозов для своевременного их предотвращения. Глобальный показатель АФС (The global anti-phospholipid syn-

drome score, GAPSS) помимо лабораторных показателей включает другие переменные, такие как сердечно-сосудистые факторы риска [19]. Предполагается, что GAPSS позволит дать количественную оценку риска тромбоза и акушерской патологии у пациентов с АФС (таблица 3).

Таблица 3 — Глобальный показатель антифосфолипидного синдрома (GAPSS)

Факторы риска тромбоза		Числовое значение
Антифосфолипидные антитела	Антикардиолипин IgG/IgM	5
	Анти- $\beta 2$ -гликопротеин IgG/IgM	4
	Волчаночный антикоагулянт	4
	Комплекс антипротромбин/фосфатидилсерин IgG/IgM	3
Кардиоваскулярные факторы риска	Гиперлипидемия	3
	Артериальная гипертензия	1

Показатель GAPSS >16 позволяет прогнозировать тромбоз у пациентов с СКВ, имеющих АФА [18].

Лечение

Основным методом лечения пациентов с АФА является предотвращение тромбоза (тромбо-профилактика). С практической точки зрения возможны две основные клинические ситуации: 1) наличие АФА у субъектов без предшествующего тромбоза, в этом случае осуществляется первичная тромбопрофилактика; 2) пациенты с АФС и предшествующим тромбозом, которым проводится вторичная тромбопрофилактика.

Первичная тромбопрофилактика в основном сосредоточена на строгом контроле любого дополнительного фактора сосудистого риска. К ним, в частности, относятся гиперхолестеринемия, ожирение, отсутствие физической активности и курение. Эстрогенсодержащие оральные контрацептивы должны быть исключены, в то время как прогестиновая контрацепция считается безопасной [1]. Настоятельно рекомендуется адекватная тромбопрофилактика, связанная с ситуациями, увеличивающими риск тромбоза (оперативные вмешательства, послеродовой период и иммобилизация). Ле-

чение здоровых носителей АФА все еще обсуждается, но лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), составляющими 75–100 мг в день, следует рассмотреть у пациентов, имеющих постоянные положительные результаты нескольких показателей АФА и (или) их высокий титр [15]. В том случае, если клинические проявления АФС у женщин ограничиваются только патологией беременности, риск развития тромбоза составляет 3–7 % в год. В связи с этим пациенткам рекомендуется длительное лечение низкими дозами АСК [1].

При вторичном АФС, ассоциированном с СКВ, в качестве первичной тромбопрофилактики применяют низкие дозы АСК и гидроксихлорохин (200–400 мг/день). Антитромботические механизмы гидроксихлорохина основаны на ингибировании тромбоцитов, уменьшении связывания комплексов АФА- $\beta 2$ -ГП3 с фосфолипидами, а также уменьшении титров АФА и их прокоагулянтного эффекта [1].

Лечение пациентов с определенным АФС (вторичная тромбопрофилактика) основана на использовании антитромботических средств, а не иммуносупрессантов. Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин (НМГ) с последующей долгосрочной перо-

ральной антикоагулянтной терапией является наиболее распространенной схемой вторичной тромбопрофилактики. Пациентам с венозными тромбозами, связанными с АФС, следует назначать непрямые антикоагулянты с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО), равным 2,0–3,0. В случае определенного АФС с проявлениями артериального и (или) рецидивирующего тромбоза необходима более агрессивная антикоагулянтная терапия с целевыми значениями МНО, составляющими 3,0–4,0, или комбинированное антитромботическое лечение (сочетание антитромботических и антикоагулянтных средств с целевым уровнем МНО, равным 2,0–3,0) [1, 18].

Долгосрочное лечение пациентов с АФС и рецидивирующими тромбозами может осложняться колебаниями значений МНО или высоким риском серьезных кровотечений. По этой причине в отдельных случаях может быть рассмотрено долгосрочное лечение НМГ (например, подкожное введение эноксапарина 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг/сут, или дальтепарина 100 МЕ/кг каждые 12 ч, или 200 МЕ/кг/день) в сочетании с гидроксихлорохином (200–400 мг/день) и (или) статинами [5].

Что касается патологии беременности у женщин с АФС, то цель лечения заключается в том, чтобы улучшить прогноз у матери и добиться успешного родоразрешения. После подтверждения беременности пациентка должна прекратить прием пероральных антикоагулянтов из-за их тератогенного эффекта и перейти на использование НМГ в сочетании с низкими дозами АСК. НМГ обычно назначают в профилактических дозах женщинам без предшествующего тромбоза или в терапевтических дозах женщинам с предшествующими тромбозами. Если используется нефракционированный гепарин, его дозировка должна мониторироваться посредством определения уровня Ха, поскольку волчаночный антикоагулянт может мешать определению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Более того, большинство экспертов рекомендуют применение АСК накануне беременности по причине ее возможного благоприятного эффекта на ранних стадиях имплантации яйцеклетки [15]. Не установлено положительного влияния внутривенного введения иммуноглобулина или лечения глюкокортикоидами беременных женщин с АФС [1]. В то же время добавление гидроксихлорохина к стандартной терапии показало снижение потери беременности с 81 до 19 % в ретроспективном многоцентровом исследовании [5]. Высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) (преднизолон 40–60 мг/сут) связаны с многочисленными осложнениями во время беременности (гестацион-

ным диабетом или артериальной гипертензией). Тем не менее ГКС способны подавлять активацию комплемента *in vitro* и *in vivo*. Применение преднизолона в низкой дозе (10 мг) в течение первого триместра беременности ассоциировалось с увеличенной частотой успешных родов [5]. Женщинам с неоднократными положительными результатами определения АФА и единственным отрицательным тестом лечение антикоагулянтами не следует отменять [1].

В последние годы были изучены новые препараты для лечения патологии беременности. Исследуется TIGI — синтетический пептид из 20 аминокислот, полученный из цитомегаловируса. Он имеет сходство с V доменом $\beta 2$ ГП и связывается с отрицательно заряженными фосфолипидами. TIGI продемонстрировал способность конкурировать с молекулой $\beta 2$ ГП и вытеснять ее с поверхности клетки, включая трофобласт, тем самым предотвращая опосредованную АФА потерю плода у мышей [5]. В настоящее время проходят оценку при патологии беременности, ассоциированной с АФС, гипохолестеринемический препарат правастатин и экулизумаб, целевой ингибитор белка комплемента C5 [18].

При КАФС требуется агрессивная комбинированная терапия с использованием полной дозы антикоагулянта (гепарина), ГКС в высокой дозе, циклофосфида, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина. У пациентов с рефрактерным КАФС может быть использован ритуксимаб, анти-CD20 химерное моноклональное антитело [7]. Перспективным направлением в лечении КАФС является применение экулизумаба, гуманизованного моноклонального антитела против белка комплемента C5 [20].

При тромбоцитопении и анемии, связанных с АФС, обычно не требуются активные терапевтические вмешательства. В случае тяжелой тромбоцитопении или анемии ГКС являются первой линией терапии. Иммуносупрессивная терапия, внутривенный иммуноглобулин или ритуксимаб могут быть эффективными в случае рефрактерности к ГКС [1, 5]. Как правило, при поражении клапанов сердца лечение не требуется, но может быть рекомендовано наличие тромбов. Лишь у немногих пациентов развивается серьезное повреждение клапана, что требует его протезирования [5].

Лечение неврологических проявлений АФС, таких как хорей, миелит и рассеянный склероз включает ГКС, иммунодепрессанты и антикоагулянтную терапию. При хорее может быть использовано симптоматическое лечение на основе антидопаминергических препаратов или допамин-разрушающих агентов [5].

Пациенты с нефропатией должны получать антиагреганты или антикоагулянты вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и (или) блокатора рецепторов к ангиотензину. Рекомендуется строгий контроль за уровнем артериального давления и протеинурией. При сочетании с волчаночным нефритом необходимо назначение иммуносупрессивной терапии. В рефрактерных случаях обсуждается применение внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба и экулизумаба [18].

Долгосрочная тромбопрофилактика пероральным антагонистом витамина К может быть проблематичной из-за необходимости частого лабораторного контроля, узкого терапевтического диапазона, потенциального взаимодействия с пищей и сопутствующими лекарственными средствами, а также тератогенного эффекта, ограничивающего их использование у беременных пациенток. По этой причине в настоящее время оценивается эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов, таких как прямые ингибиторы тромбина (dabigatran etexilate) и прямые ингибиторы Ха (rivaroxaban, apixaban, и edoxaban). Подобно антагонисту витамина К они противопоказаны в случае беременности, но эти лекарственные средства не взаимодействуют с пищей, существенно не ограничивают использование сопутствующей терапии и не нуждаются в лабораторном контроле. Несмотря на все эти преимущества, прямые пероральные антикоагулянты не были изучены у пациентов с артериальным тромбозом, поэтому они не могут быть рекомендованы в случае артериального или рецидивирующего тромбоза [2].

Статины помимо гиполипидемического эффекта продемонстрировали антитромботическое действие у пациентов с АФС, но в настоящее время не рекомендуются пациентам с АФС в отсутствие гиперлипидемии [20].

Имеется информация, свидетельствующая об иммуномодулирующих свойствах витамина D, а его недостаток связан с повышенным риском преэклампсии у беременных с АФС. До настоящего времени не проводились исследования, оценивающие влияние витамина D у АФА-положительных пациентов, тем не менее, целевая группа 14-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам рекомендовала, чтобы дефицит витамина D был устранен у всех АФА-позитивных пациентов [20].

Ингибиторы тканевого фактора, пептидная терапия рекомбинантными агентами DI, TIFI и A1-A1, которые блокируют связывание β 2ГП3 с АФА, специфические антагонисты гликопротеиновых рецепторов Пв/IIIa и другие антиагреганты могут стать потенциальной терапией

АФС, но в связи с тем, что отсутствуют клинические исследования по их оценке, использование указанных средств в настоящее время не рекомендуется [1, 18].

Таким образом, ряд вопросов диагностики и лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом требуют уточнения и проверки в рандомизированных клинических исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment / S. Negrini [et al.] // Clin. Exp. Med. — 2017. — Vol. 17, № 3. — P. 257–267.
2. Arachchillage, D. R. J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome / D. R. J. Arachchillage, M. Laffan // Br. J. Haematol. — 2017. — Vol. 178, № 2. — P. 181–195.
3. Gómez-Puerta, J. A. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome / J. A. Gómez-Puerta, R. Cervera // J. Autoimmun. — 2014. — Vol. 48–49. — P. 20–25.
4. Cervera, R. Antiphospholipid syndrome / R. Cervera // Thromb. Res. — 2017. — Vol. 151, Suppl. 1. — P. 43–47.
5. Antiphospholipid syndrome / M. Khamashta [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 30, № 1. — P. 133–148.
6. Hughes, G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant / G. R. Hughes // Br. Med. J. (Clin Res Ed). — 1983. — Vol. 287, № 6399. — P. 1088–1089.
7. Rodriguez-Pintó, I. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach / I. Rodriguez-Pintó, G. Espinosa, R. Cervera // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 30, № 2. — P. 239–249.
8. Hughes, G. R. Seronegative antiphospholipid syndrome / G. R. Hughes, M. A. Khamashta // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62, № 12. — P. 1127.
9. Biggioggero, M. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome / M. Biggioggero, P. L. Meroni // Autoimmun. Rev. — 2010. — Vol. 9, № 5. — P. 299–304.
10. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature / L. Andreoli [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2013. — Vol. 65, № 11. — P. 1869–1873.
11. Rai, R. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases / R. Rai, T. Swetha // Indian Dermatol. Online J. — 2015. — Vol. 6, № 2. — P. 89–91.
12. Presence of antiphospholipid antibodies as a risk factor for thrombotic events in patients with connective tissue diseases and idiopathic thrombocytopenic purpura / K. Habe [et al.] // Intern. Med. — 2016. — Vol. 55, № 6. — P. 589–595.
13. Sene, D. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and viral infections / D. Sene, J. C. Piette, P. Cacoub // Rev. Med. Intern. — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 135–141.
14. Antiphospholipid syndrome: an update / M. Merashli [et al.] // Eur. J. Clin. Investig. — 2015. — Vol. 45, № 6. — P. 653–662.
15. Antiphospholipid syndrome / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 376, № 9751. — P. 1498–1509.
16. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 295–306.
17. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera [et al.] // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46, № 4. — P. 1019–1027.
18. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights / D. Erkan [et al.] // Springer-Verlag GmbH. — 2017. — 371 p.
19. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score / S. Sciascia [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2013. — Vol. 52, № 8. — P. 1397–1403.
20. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends / D. Erkan [et al.] // Autoimmun. Rev. — 2014. — Vol. 13, № 6. — P. 685–696.