

Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция)

Т.М. Решетняк

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк
t_reshetnyak@yahoo.com

Contact:
Tat'yana Reshetnyak
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 14.10.13



Т.М. Решетняк – ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, доктор мед. наук, профессор

В лекции приведены сведения об этиологии, патогенезе антифосфолипидного синдрома (АФС), генетической предрасположенности к его развитию. Представлены последние международные критерии диагностики АФС и его варианты. Данный синдром в зависимости от локализации тромбоза может поражать несколько систем органов, поэтому проблема АФС в наше время является мультидисциплинарной. Клинические проявления АФС достаточно общие (тромбозы различной локализации), поэтому диагноз может быть верифицирован только при наличии антифосфолипидных антител. Рассмотрена дифференциальная диагностика АФС.

Ключевые слова: тромбофилия; антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; системная красная волчанка.

Для ссылки: Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: DIAGNOSIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS (A LECTURE) T.M. Reshetnyak

The lecture provides information about the etiology and pathogenesis of antiphospholipid syndrome (APS) and genetic susceptibility to its development. The most recent international diagnostic criteria for APS and its variants have been reported. This syndrome can affect multiple organ systems depending on localization of thrombosis; therefore, nowadays the problem of APS is multidisciplinary. Clinical manifestations of APS are rather general (thrombosis of different localization); thus, the diagnosis can be verified only in the case of presence of antiphospholipid antibodies. The differential diagnosis of APS is discussed.

Keywords: thrombophilia; antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; systemic lupus erythematosus.

For references: Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):56–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>

Вопросы, которые будут рассмотрены в лекции:

1. Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС)
2. Эпидемиология, этиология, патогенез АФС
3. Варианты и клинические проявления АФС
4. Дифференциальная диагностика АФС

Антифосфолипидный синдром, впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови [1–5]. Клинические проявления, связанные с антифосфолипидными антителами (аФЛ) в крови, варьируют от бессимптомного носительства аФЛ до угрожающих жизни проявлений, связанных с размером, числом и видом окклюзированных сосудов [1–5].

Эпидемиология антифосфолипидного синдрома.

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор не известна. Частота обнаружения различных аФЛ: антител к кардиолипину (аКЛ) и волчаночного антикоагулянта (ВА) — в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1–5%; в высокой концентрации — менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями [1, 3, 4, 6].

Результаты анализа 1000 больных АФС, включенных в многоцентровое исследование «Еврофосфолипид-проект», показали, что у молодых заболевание развивается чаще, чем в пожилом возрасте, встречается оно у детей и даже у новорожденных. Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1), обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5:1, а при первичном — 3,5:1. Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой [6, 7].

Этиология. Причины АФС не установлены. Известно, что повышение (как правило, транзиторное) уровня аФЛ в крови наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных (лепра, туберкулез и заболевания, вызванные другими микобактериями, сальмонеллез, стафилококковые, стрептококковые инфекции, Q-лихорадка и др.) и вирусных инфекций (гепатит С, инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом, парвовирусом В19, аденовирусом, вирусами *Herpes zoster*, кори, краснухи и др.) [1, 4, 6, 8].

Патогенез. По современным представлениям, аФЛ — не только серологический маркер, но и важный патогенетический медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС: тромбоза, акушерской патологии, цитопений и др. В целом, аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции. Взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран — сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. Необходимым условием для связывания аКЛ, выделенных из сыворотки больных АФС, с кардиолипином является наличие так называемого аКЛ-кофактора, который в большинстве случаев идентифицируется как естественный антикоагулянт крови — β_2 -гликопротеин 1 (β_2 -ГП1). Наряду с β_2 -ГП1 в качестве кофакторов (или аутоантигенов) могут выступать другие белки, причем многие из них принимают непосредственное участие в регуляции свертывания крови. К ним относят протромбин (фактор II), белок С, белок S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, высокомолекулярный и низкомолекулярный кининоген, гепарин и др. [1, 3, 4, 9].

Пока не ясно, какие факторы (генетические и/или связанные с окружающей средой) приводят к образованию аФЛ, а также почему только у определенных индивидумов с аФЛ развиваются клинические проявления АФС. J. Rauch и соавт. [10] считают, что естественный иммунитет имеет решающую роль в механизме развития АФС в двух разных фазах: 1) фаза инициации (или иммунологическая) и 2) эффекторная (патологическая) фаза. Обе они зависят от активации естественного иммунитета: в фазе инициации (или иммунологической) роль естественного иммунитета заключается в усилении адаптивного иммунного ответа (например, к фосфолипид-апоптотическим клеткам, связывающим белок, такой как β_2 -ГП1), приводящий к продукции долгоживущих аФЛ и других ассоциированных с системной красной волчанкой (СКВ) аутоантител, и в следующей эффекторной фазе естественный иммунитет усиливает посттромботический эффект через сосудистый эндотелий (например, активация или разрушение) в месте конечного тромбоза. Врожденный иммунитет может быть приведен в действие локальными или системными факторами, такими как повреждение, инфекция, воспаление и др. Доказательства того, что аФЛ являются патогенными, получены на мышинных моделях, у которых введение аФЛ приводило к неблагоприятным исходам, например к резорбции плода. В то же время авторы отмечают, что у мышинных моделей СКВ, которые продуцировали высокие уровни аФЛ и другие СКВ-ассоциированные аутоантитела, был выявлен волчаночноподобный гломерулонефрит, но не было тромбозов, несмотря на высокие уровни аФЛ. Схожие проявления описаны и у пациентов с СКВ, у которых имелись высокие уровни аФЛ, но не было тромбозов [11, 12]. В горте наших больных также были отмечены случаи СКВ с высокими и очень высокими уровнями аФЛ, но без формирования тромбозов. В то же время в трех из них через несколько лет (от 2 до 4) присоединение инфекции стало провоцирующим фактором развития тромбоза глубоких вен ног. Роль аФЛ в акушерской патологии доказана на лабораторных животных. Установлено влияние аФЛ на основные этапы развития плода: имплантационный период, раннюю эмбрионическую стадию, плацентарный период. На стадии имплантации (бластогенез и процесс имплантации) аФЛ нарушают адгезивные свойства бластоцисты и конфигурацию клеток трофобласта, что продолжается весь период имплантации, приводя к снижению глубины инвазии трофобласта и усилению тромботических процессов в лакунарной стадии развития ранней плаценты. На более поздних сроках беременности аФЛ вызывают распространенные изменения в системе микроциркуляции фетоплацентарного комплекса [3, 13]. Предполагается, что основу акушерской патологии при АФС составляет тромбоз сосудов плаценты и трофобласта. Это ведет к инфаркту плаценты с последующей плацентарной недостаточностью. Другой механизм связан с подавлением синтеза простаглицина, дефицит которого может вызывать гипертонус матки [6, 14].

Таким образом, развитие АФС реализуется за счет нескольких взаимодополняющих аФЛ-зависимых и аФЛ-независимых механизмов. Возможные механизмы влияния аФЛ условно могут быть разделены на гуморальные и клеточные (табл. 1) [1].

Генетическая предрасположенность к антифосфолипидному синдрому. Известно, что у пациентов с АФС часто-

Таблица 1 Возможные механизмы действия аФЛ [1]

Гуморальные	Клеточные
<p>Подавление активности антикоагулянтных белков:</p> <ul style="list-style-type: none"> – угнетение активации белка С, – приобретенная резистентность активированного белка С, – подавление активности белка S, тромбомодулина, – подавление активности антитромбина III, – подавление активности β_2-ГП1 <p>Экспозиция анионных фосфолипидов на клеточной мембране в результате разрушения аннексина V</p> <p>Ослабление фосфолипидзависимой активации фактора XI и угнетение фибринолиза:</p> <ul style="list-style-type: none"> – увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена I, – снижение уровня активатора плазминогена, – подавление фактор XII-зависимого фибринолиза <p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – нарушение синтеза простагландинов, – увеличение синтеза эндотелина 1, – перекрестная реактивность с окисленными липопротеинами, – увеличение синтеза ТФ, ингибитора активатора плазминогена I, – активация системы комплемента 	<p>Эндотелиальная клетка (ЭК):</p> <ul style="list-style-type: none"> – усиление прокоагулянтной активности ЭК, – усиление экспрессии ТФ, – усиление экспрессии КМА, – нарушение синтеза простациклина, – усиление синтеза фактора Виллебранда, – нарушение функциональной активности тромбомодулина, – индукция апоптоза ЭК <p>Тромбоциты:</p> <ul style="list-style-type: none"> – усиление синтеза тромбосана, – усиление синтеза фактора активации тромбоцитов, – агрегация тромбоцитов <p>Моноциты:</p> <ul style="list-style-type: none"> – индукция экспрессии ТФ

Примечание. КМА — клеточные молекулы адгезии, ТФ — тканевый фактор.

та СКВ и других аутоиммунных заболеваний, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и аутоиммунный тиреоидит, выше, чем в остальной популяции. Генетические факторы, возможно, имеют значение в предрасположенности к АФС. 33% родственников пациентов с АФС были аФЛ-позитивны. Слабая корреляция отмечена между АФС и полиморфизмом рецепторов иммуноглобулина (Fc γ RIIA) [1, 3, 15, 16].

Аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA) вносят только частичный вклад в генетическую предрасположенность к развитию АФС. Генетические изменения белков свертывающей системы крови могут

приводить к выраженному увеличению риска тромбозов. Наиболее часто в европейской и американской популяциях выявляются три точечные генетические мутации: лейденовская мутация фактора V свертывания крови (замена аргинина на глицин в полипептидной цепи нуклеотида 1691 в положении 506), мутация G20210A гена протромбина и дефект C677T гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Частота основных наследуемых тромбофилий существенно варьирует как внутри здоровой популяции, так и среди пациентов с тромбозами. Проведенные исследования не выявили связи между клиническими проявлениями АФС и перечисленными мутациями, хотя рецидив тромбоза, а также число тромботических эпизодов достоверно чаще встречались у больных АФС с генетическими мутациями (табл. 2) [17–20].

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома. Критерии диагноза АФС разрабатываются с момента его описания. Последние международные диагностические критерии включают клинические и серологические признаки. К клиническим проявлениям относятся тромбоз сосуда любого калибра и локализации (венозный и/или артериальный, или микроциркуляторного русла) и акушерская патология [2].

Клинические критерии

Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения, доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

Патология беременности:

- один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода), **или**
- один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации из-за выраженной преэклампсии, или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности, **или**

Таблица 2 Частота встречаемости наиболее распространенных мутаций

Дефекты	Встречаемость, %		
	в общей популяции	у больных с тромбозами	у больных с АФС*
Фактор V <i>Leiden</i>	5–10 (среди белой расы)	25	5–15/7
Протромбин 20210 G-A	2	6	8–5/6
Повышение фактора VIII (>1,5 ед/мл)	11	25	–
Дефицит антитромбина III	0,02	1	0–0,02
Дефицит протеина С	0,2–0,4	3	1
Дефицит протеина S	?	1–2	1
Мутация C677T в гене 5,10-МТГФР	5–15	25	20–33/27
G4/G5 в гене PAI-1	22	24	27

Примечание. * В числителе – данные литературы, в знаменателе – собственные результаты; 5,10-МТГФР (только гомозиготные); PAI-1 — ген ингибитора активатора плазминогена 1.

в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10-й недели гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

Лабораторные критерии

Антитела к кардиолипину IgG- или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких концентрациях по крайней мере 2 раза не менее чем через 12 нед стандартизованным иммуноферментным методом (ИФМ).

Антитела к β_2 -ГП1 (анти- β_2 -ГП1) IgG- и/или IgM-изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких концентрациях по крайней мере 2 раза не менее чем через 12 нед стандартизованным ИФМ.

ВА в плазме в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 нед, определяемый согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам):

- удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулологических тестах: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), коаиновое время свертывания (КВС), протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время;
- отсутствие коррекции удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при проведении тестов смешивания с донорской плазмой;
- укорочение или коррекция удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при добавлении фосфолипидов;
- исключение других коагулопатий (например, ингибитора факторы VIII свертывания крови или гепарина), удлиняющих фосфолипидзависимые тесты свертывания крови.

АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с наличием и отсутствием факторов риска тромбозов.

Серологическими маркерами АФС являются аФЛ. АФС — это единственное терапевтическое заболевание, диагностика которого требует *обязательного* лабораторного подтверждения. К серологическим маркерам АФС, согласно международным диагностическим критериям отнесены: аКЛ, и/или ВА, и/или анти- β_2 -ГП1 [2, 21–23]. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано стратифицировать больных АФС по следующим категориям: I — выявление более чем одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa — только ВА; IIb — только аКЛ; IIc — только анти- β_2 -ГП1. Для включения в серологические маркеры АФС других антител, таких как антитела к протромбину, комплексу протромбин–фосфатидилсерин, аннексину и др., требуются дальнейшие исследования, так как пока не получено убедительных доказательств их диагностической значимости. Это относится в том числе к IgA-аКЛ, IgA-анти- β_2 -ГП1.

Профиль аФЛ может указывать высокий или низкий риск последующих тромбозов [3, 23, 24]. Высокий риск тромбоза определяется при позитивности по ВА и по трем типам аФЛ (ВА + аКЛ + анти- β_2 -ГП1), а также для СКВ при изолированной постоянной позитивности по аКЛ в высоких и средних уровнях. Низкий риск тромбоза ассоциируется с изолированным периодическим выявлением аФЛ в средних и низких уровнях [23].

Классификация антифосфолипидного синдрома. В настоящее время различают следующие подтипы АФС [25, 26]:

- АФС (на фоне любого заболевания, чаще на фоне аутоиммунных; описан в 1985 г.);
- первичный АФС (описан в 1988 г.);
- катастрофический (КАФС; описан в 1992 г.);
- серонегативный АФС (СНАФС; выделен в отдельную группу в 2000 г.);
- вероятный АФС (описан в 2005 г.), или преАФС (выделен в 2005 г.).

В 2007 г. выделены:

- микроангиопатический АФС;
- рецидивирующий КАФС;
- перекрестный синдром.

АФС подразделяется на первичный и вторичный, развившийся на фоне СКВ или других аутоиммунных заболеваний, волчаночноподобного синдрома, а также на фоне инфекции, опухоли, применения лекарственных препаратов и васкулитов. Однако поскольку первичный АФС может быть вариантом дебюта СКВ, достоверный диагноз может быть верифицирован только в процессе длительного наблюдения за пациентами (≥ 5 лет от начала заболевания) [2, 3]. Схожесть клинико-лабораторных признаков первичного и вторичного АФС послужила поводом для решения не разделять эти два варианта. В то же время в диагнозе следует указывать сопутствующее заболевание. К подтипу первичного АФС относится синдром Снеддона — сочетание цереброваскулярных нарушений с ливедо при выявлении в крови аФЛ [4].

Существуют состояния, при которых в последующем развиваются окклюзия сосуда (сетчатое ливедо — СЛ), неврологические проявления (хореоформные гиперкинезы, демиелинизирующие изменения, имитирующие рассеянный склероз), аФЛ-опосредованная тромбоцитопения, потеря плода до 10 нед гестации. Любое из этих состояний может предшествовать развитию достоверного АФС. На сегодняшний день обосновано выделение вероятного АФС, или преАФС [25–27]. Этот диагноз может быть установлен у пациентов с высокими или средними уровнями аФЛ в крови при наличии одного из следующих признаков: тромбоцитопения, поражения клапанов сердца (неинфекционного), СЛ, нефропатии, — но без тромбоза, акушерской патологии и при отсутствии другого альтернативного заболевания.

Катастрофический антифосфолипидный синдром — отдельная форма АФС, которая может развиваться в рамках как вторичного, так и первичного АФС, она характеризуется распространенным тромбозом, часто приводящим к полиорганной недостаточности и гибели пациентов, несмотря на лечение [4, 28–30]. КАФС включает поражение следующих органов и систем:

- кожи (акроцианоз, СЛ, инфаркты кожи, гангрена пальцев, ишемические язвы);

- сердечно-сосудистой системы (тахикардия, злокачественная гипертензия, окклюзия мелких сосудов);
- системы органов дыхания (тахипноэ, острый респираторный дистресс-синдром взрослых – ОРДС);
- нервной системы с общими симптомами (расстройство психики, эмоциональная лабильность, ступор), эпилептиформными припадками (судорожный припадок, эпилептический статус), очаговыми симптомами (симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК, множественная периферическая мононейропатия);
- почек (уремия, гиперкреатининемия, тромботическая микроангиопатия почек);
- инфаркты других органов (надпочечников, печени, сосудов брыжейки).

Диагностические критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома [4, 29]

1. Вовлечение трех или более органов, систем и/или тканей (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов; вовлечение почек определяется как повышение уровня креатинина на 50%, артериальное давление выше 180/100 мм рт. ст., протеинурия >0,5 г/сут).

2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в срок <1 нед.

3. Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита).

4. Серологическое подтверждение наличия аФЛ-ВА или аКЛ (если у больного ранее не диагностировался АФС, наличие аФЛ должно быть подтверждено в двух исследованиях с промежутком ≥6 нед).

Достоверный КАФС: наличие всех четырех признаков.

Вероятный КАФС:

- все четыре признака, однако вовлечены только два органа, системы и/или ткани;
- все четыре признака, за исключением серологического исследования (наличия аФЛ) 6 нед назад;
- 1, 2, 4-й признаки;
- 1, 3, 4-й признаки и развитие 3-го случая тромбоза за период >1 нед, но <1 мес, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Взаимосвязь между классическим антифосфолипидным синдромом и катастрофическим антифосфолипидным синдромом. При АФС (первичном/вторичном) происходит окклюзия преимущественно крупных сосудов, в меньшей степени развивается микроангиопатия. Напротив, при КАФС преобладает микроангиопатия, а тромбозы крупных сосудов наблюдаются реже. Для КАФС характерно развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), тогда как при АФС его нет. По данным литературы, у пациента с АФС шанс развития КАФС составляет 84,5%. КАФС может трансформироваться в АФС только в 26% случаев [26, 27].

КАФС — новая болезнь, которая сопряжена с АФС, однако существенно отличается от классического АФС и включает [3, 26, 29]:

- тяжелую тромбоцитопению;
- проявление ССВО, главным образом ОРДС, которого не бывает при АФС;

- признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- распространенную тромботическую микроангиопатию и, следовательно, вовлечение многих жизненно важных органов и систем;
- симптоматику, имитирующую «острый живот»;
- субклиническую недостаточность надпочечников;
- высокую смертность, несмотря на проводимую терапию.

Рецидивирующий катастрофический антифосфолипидный синдром. По данным Международного регистра по регистрации КАФС, у 9 (3,2%) из 282 пациентов с КАФС в последующем отмечены рецидивы тромбозов (всего 35 рецидивов). У 6 пациентов развилось по два рецидива, у двоих — по три рецидива, и у одного пациента суммарно было 17 рецидивов КАФС. В 9 из 18 эпизодов рецидива КАФС выявлены триггерные факторы — инфекции, прием пероральных контрацептивов, мелкая травма [3, 29].

Особенностями рецидивирующего КАФС являются признаки микроангиопатии, в 72% случаев сочетающиеся с гемолитической анемией. Наиболее часто поражаются мозг, почки, сердце и легкие, часто диагностируется ТТП-подобный синдром. Смертность при рецидивирующем КАФС составляет 43% [27].

Микроангиопатический антифосфолипидный синдром (МАФС). В 2007 г. АФС с преимущественным поражением микрососудов был выделен в отдельную форму и получил название МАФС, который включает [25, 27]:

- ТТП-подобный синдром;
- HELLP-синдром (названный по первым буквам проявлений — гемолитическая анемия, повышение уровней аминотрансфераз, снижение тромбоцитов) во второй половине беременности или в раннем послеродовом периоде;
- КАФС без тромбозов крупных сосудов;
- рецидивирующий КАФС;
- ДВС-синдром в сочетании с наличием аФЛ также может рассматриваться как подтип МАФС.

В настоящее время актуальна проблема интенсивной терапии пациентов с сепсисом, аФЛ и полиорганной недостаточностью, а также с ДВС-синдромом. У большого числа пациентов с ДВС-синдромом выявляются аФЛ. Клиническая симптоматика ДВС-синдрома и АФС схожа, но они различаются по механизму развития [31, 32]. В клинической картине ДВС-синдрома выявляются микроангиопатия, тромбоцитопения и полиорганная недостаточность. ДВС-синдром диагностируется в 20% случаев КАФС [33–37].

С другой стороны, тромботическая микроангиопатия может встречаться при следующих состояниях:

- КАФС;
- ДВС-синдроме;
- гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в ассоциации с аФЛ и гемолитической анемией;
- HELLP-синдроме;
- ТТП-подобном синдроме (при наличии гемолитической анемии и тромбоцитопении) в ассоциации с аФЛ.

Кроме того, волчаночный васкулит (окклюзия мелких сосудов, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и аФЛ) также может имитировать МАФС [36, 37].

Формы МАФС могут иметь схожие черты: триггерные факторы (например, инфекция, прием лекарственных

препаратов, беременность, онкология), похожие клинические проявления, а также схожую терапию, например инфузии донорской плазмы и человеческого иммуноглобулина [3, 27].

HELLP-синдром и антифосфолипидный синдром.

HELLP-синдром (гемолитическая анемия, повышение уровней печеночных энзимов, тромбоцитопения) выявляется во время беременности и в послеродовом периоде (названии по первым буквам клинических проявлений в англоязычном варианте) [4, 28]. При HELLP-синдроме, позитивном по аФЛ, невозможно родоразрешение. Необходимы инфузии донорской одногруппной плазмы. У многих пациенток с АФС и КАФС в анамнезе выявлен HELLP-синдром. Пациентки с преэклампсией, сопровождавшейся развитием HELLP-синдрома, имели высокие уровни аФЛ. Описаны инфаркты печени в рамках HELLP-синдрома, позитивного по аФЛ [27]. Тромбозы другой локализации встречаются с меньшей частотой.

Серонегативный антифосфолипидный синдром.

Диагноз СНАФС может быть установлен ошибочно, если предыдущие положительные тесты на аФЛ стали отрицательными на фоне терапии, или в связи с тем, что у некоторых пациентов уровень аФЛ может снижаться во время тромбоза (потребление) [4, 38]. Необходимо исследование аКЛ всех классов иммуноглобулинов, а также антител к другим фосфолипидам, которые еще не включены в серологические критерии АФС. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, сопровождающимися тромбозами в последующем, необходима. Только серонегативный синдром Снеддона является примером, серонегативным по аФЛ [4]. Полагают, что СНАФС представляет другую группу состояний, отличающуюся по механизму воздействия на сосудистый эндотелий (главным образом артериальный, например кожный или цереброваскулярный) [4, 39].

Клиническая картина антифосфолипидного синдрома.

Фактически любой орган или система органов может вовлекаться в патологический процесс [1, 3, 4, 6, 40]. В основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации – от капилляров до аорты [41, 42]. Самыми частыми и характерными проявлениями АФС служат венозные тромбозы, выявляемые примерно в 59% случаев, артериальные тромбозы развиваются примерно у 1/3 пациентов, в сыворотке которых обнаружены аФЛ, и у 13% больных выявляются и артериальные, и венозные тромбозы [43–45]. Наиболее общее проявление АФС – тромбоз глубоких вен голеней, частота которого колеблется от 29 до 55% у больных, наблюдавшихся более 6 лет [18, 45, 46]. Примерно в 50% случаев эти пациенты имеют сопутствующую тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА) [18, 44–46]. Приводим клинические проявления АФС в зависимости от калибра и локализации пораженного сосуда.

Клинические проявления антифосфолипидного синдрома

Тромбоз крупных сосудов – это отдельное проявление, (например, дуги аорты, ствола аорты).

Неврологические: проходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), ишемические инсульты, хореиформные гиперкинезы, эпилепсия, деменция, поперечный миелит, энцефалопатия, мигрень, псевдоопухолевые поражения центральной нервной системы (ЦНС), тромбоз венозных синусов, множественные мононевриты.

Офтальмологические: тромбоз артерии и/или вены сетчатки, синдром переходящей слепоты.

Кожные: тромбофлебит поверхностных вен, язвы ног, дистальная ишемия, синдром «фиолетового пальца» стопы.

Кардиологические: инфаркт миокарда, поражение клапанов сердца от утолщения до формирования вегетаций на клапанах, внутрисердечные тромбы, атеросклероз (?).

Легочные: эмболия легочной артерии, легочная гипертензия, тромбоз легочной артерии, альвеолярные геморрагии.

Артериальные: тромбоз ствола аорты, тромбоз крупных и мелких магистральных артерий.

Почечные: тромбоз артерии/вены почки, инфаркты почек, острая почечная недостаточность, протеинурия, гематурия, нефротический синдром.

Желудочно-кишечные: синдром Бадда–Киари, инфаркт печени, инфаркт желчного пузыря, инфаркт кишечника, инфаркт селезенки, панкреатиты, асциты, перфорация пищевода, ишемические колиты.

Эндокринные: инфаркт надпочечников или надпочечниковая недостаточность, инфаркты яичка, инфаркт предстательной железы, инфаркт гипофиза или гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

У больных с первым тромбозом в артериальном русле повторные тромбозы также чаще развиваются в артериях. Если же первым тромбозом был венозный, то повторные тромбозы, как правило, происходят в венозном русле [43, 44].

Поражение ЦНС при АФС наиболее неблагоприятно в прогностическом отношении. Инсульты и ПНМК служат проявлениями тромбоза и, соответственно, при выявлении аФЛ в крови относятся к достоверному АФС [39]. Выраженность клинической симптоматики зависит от калибра пораженного сосуда. Мелкие инфаркты мозга могут протекать без выраженной клинической симптоматики. Об этом свидетельствует выявление при морфологическом исследовании множественных ишемических очагов различной локализации и давности в случаях с указанием на единичные нарушения мозгового кровообращения [39, 47]. Патология ЦНС при АФС ассоциируется со множественными распространенными инфарктами (различных размеров – от микро- до обширных) в коре головного мозга, на границе коры и белого вещества, а также в самом белом веществе [39, 48, 49]. Морфологически эти изменения характеризуются отсутствием воспалительных изменений: фибриноидного некроза, инфильтрации сосудистой стенки лейкоцитами, отсутствием микроаневризм [39, 48].

В последние диагностические критерии не включены такие признаки, как сосудистые головные боли по типу мигрени, поперечный миелит, проявления наподобие рассеянного склероза, эпилепсии и хореи, поскольку их значимость не доказана. При выявлении аФЛ (в средне- или высокопозитивных концентрациях) у больных с перечисленными признаками при отсутствии другого заболевания, а также тромбоза или акушерской патологии они подлежат проспективному наблюдению с диагнозом вероятного АФС, или преАФС, так как в будущем у них может сформироваться достоверный АФС (риск развития тромбоза высокий) [2, 25, 26].

Клиническая картина поражения легких при АФС также многообразна [8, 16, 41]. Тромбоэмболия легочных сосудов и инфаркт легкого – наиболее частые пульмонологические проявления этого синдрома. Спектр пульмонологических проявлений АФС можно проследить в многоцентровом международном исследовании: ТЭЛА отмечалась у 14,1% больных, легочная гипертензия – у 2,2%, микротромбозы легких – у 1,5%, фиброзирующий альвеолит – у 1,2% [7, 41]. На другие, более редкие проявления, такие как ОРДС, легочные геморагии и тромбоз ствола легочной артерии, приходилось по 0,7%, они выявлялись при КАФС [3].

Особого внимания заслуживает поражение клапанов сердца у пациентов с аФЛ. Клинические проявления поражения сердца при АФС довольно разнообразны. При этом не выявлено значимых различий в поражении сердечно-сосудистой системы при АФС на фоне СКВ и первичном АФС [42, 47]. У больных СКВ и АФС встречаются также другие аутоантитела (La, Ro). Они могут участвовать в развитии патологии сердца, которая сочетается с другими клинико-лабораторными проявлениями АФС. Поражение сердечно-сосудистой системы условно может быть разделено на патологию клапанного аппарата сердца, поражение коронарных артерий и миокарда [1, 4, 40, 42].

Патология клапанов сердца:

- Псевдоинфекционный эндокардит с вегетациями.
- Недостаточность и/или стеноз митрального, аортального и/или трехстворчатого клапанов.
- Утолщение, фиброз и кальциноз створок клапанов.

Поражение коронарных артерий:

- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- рестеноз после аортокоронарного шунтирования;
- рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Поражение миокарда (кардиомиопатия).

Другая патология сердечно-сосудистой системы:

- внутрисердечные тромбы;
- цереброваскулярные нарушения из-за кардиогенной эмболии;
- артериальная гипертензия;
- легочная гипертензия.

Больные с кардиоваскулярными заболеваниями (КВЗ), имеющие соответствующий критериям диагност АФС, должны быть стратифицированы по наличию факторов риска тромбоза [18, 44–46]. К ним относятся известные факторы риска КВЗ: возраст (>55 лет – для мужчин и >65 – для женщин); артериальная гипертензия; диабет; повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности или снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности; курение; наследственность (наличие у родственников первой линии КВЗ в молодом возрасте); высокий индекс массы тела (>30 кг/м²); микроальбуминурия; врожденные тромбофилии; прием оральных контрацептивов; нефротический синдром; иммобилизация; хирургические вмешательства; наличие онкопатологии [46]. Рутинное исследование аФЛ, как у больных КВЗ, не рекомендуется, кроме молодых пациентов, у которых исключены другие факторы риска тромбоза [2, 3]. Выявление микротромбоза в сердце или внутрисердечный тромб неизвестной этиологии не оправдывает исследование аФЛ.

Частота вовлечения клапанов сердца (от утолщения до наличия вегетаций и наложений тромботических масс на клапанах) при АФС колеблется от 10 до 60%, а по данным некоторых авторов достигает 82%. Изменения клапанов сердца чаще сочетаются с артериальными тромбозами. Гистоморфологические исследования клапанов сердца подтвердили участие аФЛ в развитии этой патологии. С помощью иммунофлюоресцентного исследования в субэндотелиальном слое клапанов сердца выявлены линейные отложения иммунных комплексов, в составе которых обнаружены аКЛ. У 9% пациентов с аФЛ поражение клапанов сердца встречается в дебюте заболевания, но без тромбозов или акушерской патологии [1, 3, 6]. При исключении других заболеваний (например, инфекционного эндокардита, хронической ревматической болезни сердца) данная категория больных наблюдается по поводу аФЛ-ассоциированного порока сердца. Эти пациенты нуждаются в наблюдении и профилактической антитромботической терапии.

аФЛ-ассоциированное поражение клапанов сердца характеризуется наличием в крови аФЛ (лабораторный критерий АФС) в сочетании с выявленным повреждением клапанов по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), и/или регургитацией, и/или стенозом митрального (и/или аортального) клапана, и/или комбинированными нарушениями. Исследование клапанов может быть выполнено с помощью чреспищеводной ЭхоКГ или без нее [25, 26].

Показателями повреждения клапанов служат:

- их утолщение >3 мм;
- локальное утолщение створки клапана в проксимальной или средней части;
- неровные узелки на предсердной поверхности митрального клапана и/или на желудочковой поверхности аортального клапана.

Патология клапанов должна быть подтверждена доплер-ЭхоКГ. Интерпретацию результатов выполняют два специалиста по ЭхоКГ. Функциональное и объективное состояние оценивают по международным критериям диагностики болезни сердца.

При наличии аФЛ-ассоциированного поражения клапанов сердца следует исключать острую ревматическую лихорадку (ОРЛ) и инфекционный эндокардит. Пациенты с достоверным АФС исключаются из данной группы. При подозрении на СКВ этот диагноз должен быть подтвержден критериями Американской коллегии ревматологов (ACR). Несмотря на высокую частоту вовлечения клапанов сердца при АФС, мало сведений об исходах этой патологии, за исключением преобладания тромбоэмболических осложнений. При АФС редко развивается выраженная сердечная недостаточность, требующая оперативного вмешательства.

Сведения об исходах протезирования клапанов при АФС сводятся в основном к описанию случаев. Y. Berkun и соавт. [51] провели анализ 10 больных, наблюдавшихся в течение 13 лет, которым было проведено протезирование клапанов сердца (у 7 – митральные клапаны, у двоих – аортальные и у одного – митральный и аортальный). Интерес представляет гистоморфологическое исследование этих клапанов. Все ткани клапанов были неравномерно утолщены, с различной степенью разрушения коллагенового слоя и признаками хронического воспаления. Неоваскуляризация выявлялась в 9 из 12 клапанов, кальцификация различной степени – в 5. Вегетации, от

видимых только под микроскопом до округлых и борозчатых образований, выявляемых макроскопически, имелись во всех случаях. При гистологическом исследовании они состояли из фибриновых тромбов с минимальным воспалительным инфильтратом. По результатам ретроспективного анализа отмечена высокая смертность больных АФС после протезирования клапанов: у двоих из них смерть наступила в раннем послеоперационном периоде (с 1-го по 22-й день), еще у двоих — через 13 и 96 мес после операции. Двум больным было проведено повторное протезирование клапанов через 52 и 90 мес. И хотя никто из пациентов не имел геморрагических осложнений, тромбоэмболии были у двух и ПНМК — у одного больного. Авторы считают, что при выборе протезов клапанов для этой категории больных следует предпочитать механические. Кроме того, тактика предоперационной и послеоперационной терапии требует дальнейшей отработки.

Кардиохирургические вмешательства при АФС являются серьезной проблемой. Р. Massoudy и соавт. [52] описали 5 больных АФС (у троих АФС был диагностирован до и у двоих — после операции), которые перенесли кардиологические операции с марта 1999 г. по март 2004 г. Были проведены: трансплантация сердца и легких — у 1 больного, эндовентрикулопластика — у 1, бивентрикулярная резекция участка эндовентрикулярного фиброза и тромба — у 1, пластика митрального клапана и аортокоронарное шунтирование — у 1 и пластика митрального клапана с закрытием овального отверстия — у 1. Трое больных умерли непосредственно после операции, двое, у которых диагноз АФС был известен до операции, выжили. Один пациент умер через год из-за мезентериального тромбоза. Авторы отметили, что, несмотря на редкость АФС, подобные больные могут встречаться в кардиохирургической практике. Необъяснимые тромбозы у кардиологических больных должны настораживать кардиохирургов в отношении АФС. Таким пациентам могут потребоваться более интенсивная антитромботическая терапия и тщательный последующий мониторинг.

Еще одним признаком, который ассоциируется с аФЛ и может предшествовать развитию тромбоза или акушерской патологии, является тромбоцитопения. В первых диагностических критериях АФС она относилась к основным проявлениям симптомокомплекса. Тромбоцитопения встречается в 27,7% случаев первичного АФС и в 22,4% случаев вторичного. Отмечено, что у 38% больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой могут выявляться аФЛ, при этом у 60% из них в течение последующих 5 лет развивались тромбозы различной локализации, тогда как у больных без аФЛ тромбозы наблюдались в 2,3% случаев. Геморрагические осложнения, несмотря на тромбоцитопению, наблюдаются редко, и, как правило, они связаны с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. В 20% случаев тромбоцитопения может предшествовать развитию достоверного АФС, что оправдывает выделение аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении.

аФЛ-ассоциированная тромбоцитопения характеризуется наличием в крови аФЛ (согласно лабораторным критериям АФС) в сочетании со снижением числа тромбоцитов: умеренным ($<100 \cdot 10^9/\text{л}$) или выраженным ($<50 \cdot 10^9/\text{л}$), подтвержденным дважды с интервалом не менее 12 нед.

Наличие СКВ или аутоиммунной тромбоцитопении является критерием исключения аФЛ-ассоциированной тромбоцитопении.

Больные с ТТП, ДВС-синдромом, псевдотромбоцитопенией и ГИТ, а также пациенты с достоверным АФС также исключаются из этого определения.

Тромбоцитопения при АФС чаще бывает умеренной ($50-100 \cdot 10^9/\text{л}$). В 5–10% случаев выявляется выраженная тромбоцитопения [53]. Она встречается при КАФС или ДВС, который сочетается с АФС. При СКВ тромбоцитопения достоверно чаще возникает у больных с ВА (в 55% случаев) и аКЛ в крови (у 29%), чем у пациентов без аФЛ. В 70–82% случаев больные СКВ с тромбоцитопенией, а также 30–40% больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) были аФЛ-позитивные. ИТП — заболевание, которое обычно ассоциируется с кровоточивостью, но может протекать с тромбозом у больных с аФЛ. Риск развития АФС увеличивается при выявлении у больных ИТП аФЛ в крови. Проспективное наблюдение за 82 больными ИТП в течение 5 лет показало, что примерно 60% больных с аФЛ имели в последующем тромбоз, тогда как среди аФЛ-негативных больных с ИТП он возникал лишь в 2–4% случаев [54]. В руководстве Американского общества гематологов 1996 г. исследование аФЛ при ИТП не является рутинным. И хотя предполагается, что аФЛ у больных АФС и ИТП различаются между собой, обоснованного доказательства этого предположения не получено.

аФЛ в крови встречаются также при ТТП, которая может быть осложнением СКВ и реже отмечается у больных АФС без другого заболевания. Клиническая картина КАФС и ТТП схожа. Лабораторным маркером ТТП является наличие в крови фрагментированных эритроцитов. Описаны дефицит ADAMAT-13 или наличие антител, ингибирующих этот белок, при ТТП [55].

Гемолитическая анемия — еще одно гематологическое проявление, описанное в связи с аФЛ, которое ранее относилось к дополнительным проявлениям АФС. В обзоре литературы 2004 г. у 46 больных с аФЛ и гематологическими нарушениями имелись следующие синдромы [6, 56]:

- ТТП/гемолитико-уремический синдром — в 33% случаев;
- КАФС — в 23%;
- острая почечная недостаточность — в 15%;
- злокачественная гипертензия — в 13%;
- HELLP-синдром, наблюдаемый у беременных или в ранний послеродовой период, — в 4%.

Поражение почек у больных с аФЛ в первую очередь требует исключения СКВ и системных васкулитов. Тромбоз как нефрологическое проявление АФС встречается довольно редко [57]. При исследовании 1000 больных АФС [7] выявлены:

- поражение почек (гломерулярные тромбы, инфаркт почек, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены) — в 2,7% случаев;
- желудочно-кишечные проявления (тромбоз сосудов пищевода или мезентериальных) — в 1,5%;
- инфаркт селезенки — в 1,1%;
- инфаркт поджелудочной железы — в 0,55%;
- синдром Аддисона — в 0,4%;
- поражение печени (синдром Багда–Киари, тромбоз мелких артерий печени) — в 0,7%.

У большинства пациентов с АФС наблюдается только бессимптомная умеренная протеинурия (<2 г/сут) без нарушения функции почек, но у некоторых может развиться острая или подострая почечная недостаточность с выраженной протеинурией (вплоть до нефротического синдрома), активным мочевым осадком и артериальной гипертензией. При СКВ поражение почек может быть связано как с микротромбозом, так и с иммунокомплексным поражением клубочков, однако изолированный микроангиотромбоз встречается сравнительно редко. По данным биопсии почек, микротромбоз клубочков является ведущим морфологическим проявлением поражения почек только у 10% пациентов с СКВ. Тромбоз почечных артерий может приводить к инфаркту почек, который проявляется одно- или двусторонними болями в пояснице, гематурией, нарушением функции почек, высокой артериальной гипертензией. Напротив, тромбоз почечных вен обычно протекает бессимптомно и только иногда сопровождается выраженными болями и нарушением функции почек. Морфологически поражение почек при АФС характеризуется невоспалительной окклюзией почечных сосудов, варьируя от тромбоза гломерулярных капилляров до тромбоза почечной артерии и вены. Примерно в 3% случаев отмечено изолированное поражение почек у аФЛ-положительных больных, которых необходимо наблюдать по поводу аФЛ-ассоциированной нефропатии [3, 4, 6, 57].

аФЛ-ассоциированная нефропатия [25] характеризуется наличием в крови аФЛ в сочетании с гистологическим выявлением тромботической микроангиопатии, вовлекающей как артериолы, так и капилляры клубочков, и/или наличием одного или более из следующих признаков:

- фиброзная гиперплазия интимы, вовлекающая организованные тромбы с реканализацией или без нее;
- фиброз или фиброзноклеточная окклюзия артерий или артериол;
- большие зоны атрофических канальцев, содержащих эозинофильные цилиндры.

Васкулит, ТТП, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия и другие причины хронической почечной недостаточности исключаются. Пациенты с достоверным АФС также исключаются из этого определения.

При наличии СКВ перечисленные изменения следует дифференцировать от изменений, связанных с волчаночной нефропатией [58].

Биопсия почки не является общепринятым исследованием при АФС. Она выполняется при наличии соответствующих показаний.

Тромботическая микроангиопатия с реканализацией тромбов, обнаруженная в биоптате почек у больных с АФС, по мнению М.С. Amigo и соавт. [59], позволяет считать, что поражение почек при данном заболевании имеет ишемическую природу и не связано с васкулитом. В то же время гистологические критерии почечной микроангиопатии требуют валидации (подтверждения). Морфологически поражение почек при АФС характеризуется невоспалительной окклюзией почечных сосудов, варьируя от тромбоза гломерулярных капилляров до тромбоза почечной артерии и вены. Изменения эти обычно проявляются следующими гистологическими признаками:

- пораженные артерии и артериолы часто имеют тромботические повреждения, которые приводят к реактивному мукоидному утолщению интимы и гиперплазии мышечной оболочки;
- в капиллярах гломерул выявляются тромбы в связи с мезангиолизисом;
- отмечается фокальная атрофия коры в сочетании с фиброзом интерстиция, которая, вероятно, является следствием ишемии тканей.

Дерматологические проявления антифосфолипидного синдрома [3, 4, 6]. АФС ассоциируется с широким спектром кожных проявлений (рис. 1, 2):

- СЛ.
- Хронические язвы кожи:
– язвы, подобные поражению кожи при васкулите;

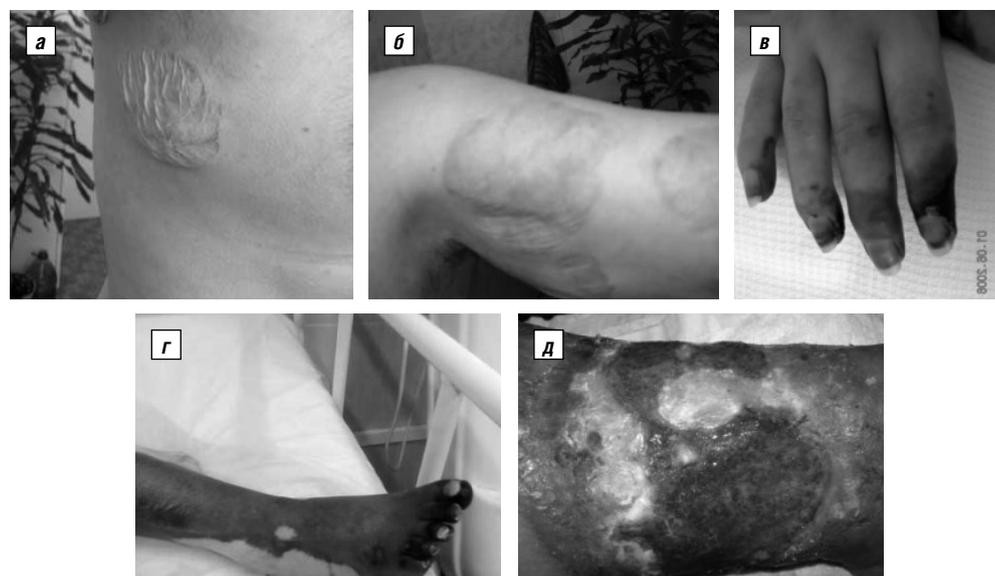


Рис. 1. Поражение кожи при АФС: а, б – анетодерма; в – гангрена пальцев кистей; г – генерализованный некроз кожи; д – хроническая трофическая язва кожи голени

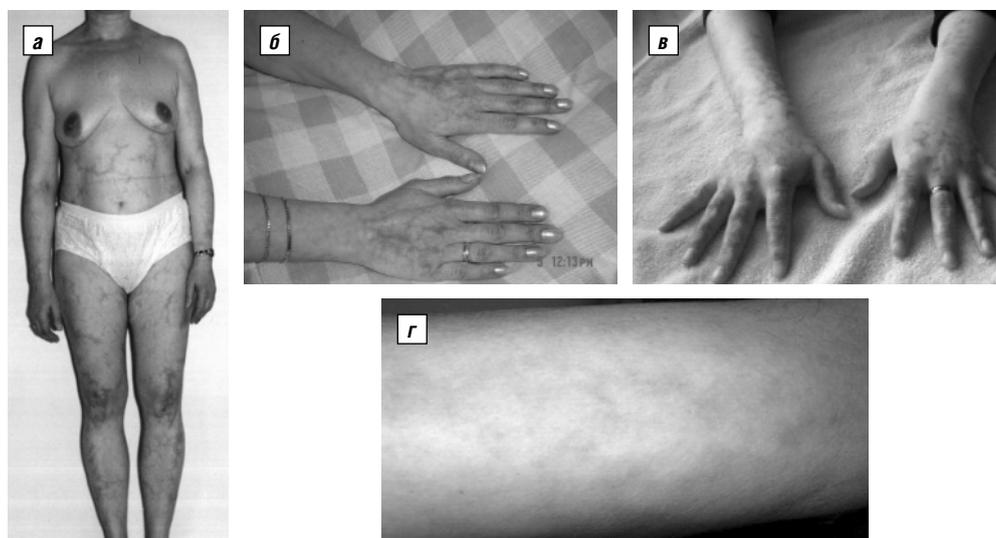


Рис. 2. Разновидности СЛ при АФС: а – крупное древовидное СЛ; б – мелкое древовидное СЛ; в – ливедо-вакулит у больной СКВ+АФС; г – мелкое СЛ правильной формы

- крупные язвы, подобные гангренозной пиодермии;
- посттромбофлебитические язвы.
- Псевдоваскулитные поражения кожи:
 - пурпура;
 - эритема ладонная и подошвенная;
 - узелки;
 - пустулы.
- Множественные кровоизлияния в ногтевое ложе.
- Поверхностный некроз кожи.
- Гангрена пальцев рук и ног.
- Тромбофлебит подкожных вен.
- Злокачественные папулоподобные высыпания.
- Анетодермия.

Среди кожных проявлений АФС наиболее часто выявляется СЛ (*livedo reticularis*), которое заслуживает внимания как по механизму своего возникновения, так и по сочетанию с другими признаками АФС.

В некоторых случаях СЛ становится постоянным, пятнистость кожи более выражена, напоминая сломанные сучки дерева, что, видимо, определило его название – древовидное ливедо (*livedo racemosa*). Обычная локализация этого рисунка – кожа бедер, ягодиц, плеч, однако в тяжелых случаях отмечалось распространение его на кожу лица, кистей с цианотичным оттенком кончиков пальцев.

аФЛ-ассоциированное сетчатое ливедо определяется при наличии в крови аФЛ (согласно лабораторным критериям АФС) в сочетании с СЛ – постоянным, необратимым, при согревании фиолетовым, красным или синим сетчатым или пятнистым поражением кожи туловища, рук и/или ног, которое может состоять из правильной формы непрерывных окружностей (постоянное ливедо) или неправильных прерывистых кривых (*livedo racemosa* – древовидное ливедо). Ширина разветвления может быть >10 мм (крупное СЛ) или <10 мм (мелкое СЛ).

Особого внимания заслуживают кожные проявления, имитирующие васкулит.

Отмечено развитие диссеминированной меланомы у 5 больных с аФЛ и на фоне лечения интерфероном α , причём у 4 из них в последующем развились тромбозы.

Развитие ограниченной меланодермии у одной нашей больной с АФС не было связано с приемом лекарственных препаратов, но среди этиологических факторов обсуждался и токсикоаллергический вариант.

Первичная анетодермия является редкой разновидностью атрофических (эластолитических) заболеваний кожи и иногда описывается в сочетании с аутоиммунными заболеваниями, особенно с дискоидной красной волчанкой или СКВ, но имеется несколько сообщений о наличии этого типа кожной патологии при первичном АФС.

Редкое проявление поражения кожи при АФС – генерализованный некроз кожи. Клинические проявления некроза кожи схожи с теми, которые выявляются у пациентов с тромбофилиями при дефиците протеина С или S (естественных антикоагулянтов), криоглобулинемии или криофибриногемии. В некоторых случаях подобные изменения отмечаются наряду с наличием в крови аФЛ. В многоцентровом европейском исследовании [7] широко распространенные некрозы кожи при обследовании 1000 больных АФС были выявлены в 2,1% случаев. Начало развития некроза кожи обычно острое, с интенсивных болезненных пурпурных пятен на коже. Эти изменения чаще локализуются на ногах, ягодицах, носу, ушных раковинах.

Поражение глаз при антифосфолипидном синдроме.

Кратковременные приступы потери зрения (*amaurosis fugax*) на один или оба глаза, выпадение полей зрения, полная потеря зрения – это часть жалоб наших больных, потребовавших осмотра окулиста. Выявлялись окклюзия артерий или вен сетчатки с неоваскуляризацией радужной оболочки, преходящая диплопия, ретинопатия, атрофия диска зрительного нерва. В когорте из 1000 больных зарегистрированы следующие офтальмологические проявления: кратковременная потеря зрения (*amaurosis fugax*) – у 5,4% больных, тромбоз артерий сетчатки – у 1,5%, тромбоз вен сетчатки – у 0,9%, нейропатия зрительного нерва – у 1% [7]. Преходящие нарушения зрения могут быть связаны с церебральной, а не с окулярной ишемией. Описано более частое вовлечение заднего сегмента глаза при АФС по сравнению с передним.

Эндокринные нарушения при антифосфолипидном синдроме. У больных АФС возникновение болей в животе, сопровождающихся резкой слабостью, может быть проявлением надпочечниковой недостаточности из-за окклюзии сосудов надпочечников [3, 4, 6]. В литературе приводится анализ 86 больных АФС (80 случаев из литературы и 6 собственных) с поражением надпочечников [25, 26]. У 36% из них надпочечниковая недостаточность была первым клиническим признаком АФС, 53% имели в анамнезе тромбоз других крупных сосудов. В 33% случаев поражение надпочечников развилось в рамках КАФС. У 14% больных двусторонние инфаркты надпочечников были находками на аутопсии. Морфологическое исследование было проведено в 22 случаях (в 16 – аутопсия, в трех – биопсия под контролем компьютерной томографии, в двух – удаление надпочечника и в одном – лапаротомия с биопсией). Во всех случаях гистологического исследования был исключен васкулит и основными находками были гемorragии, реже двусторонние инфаркты надпочечников. Из других эндокринных нарушений у больных с аФЛ, как правило, имеющих и другие клинические проявления АФС, описаны гипопитуитаризм, гиперпаратиреоз, гипо- и гипертиреоз, диабет.

Акушерская патология при антифосфолипидном синдроме [2, 60]. Принято следующее определение неблагоприятных акушерских исходов:

- спонтанный аборт (выкидыш),
- рецидивирующие потери беременности (рецидивирующие выкидыши) – два и более последовательных спонтанных аборта;
- преембрионическая потеря плода (от момента зачатия до 5-й недели гестации);
- эмбрионическая потеря плода (от 5-й до 9-й недели гестации);

- преждевременные роды (рождение живого или мертвого плода с 20-й до 37-й недели гестации, после этого периода роды считаются срочными);
- гибель плода (рассматривается как внутриутробная гибель в период после 10 нед гестации, рождение мертвого плода – после 20 нед гестации).

Исходы патологии беременности при АФС включают следующее: необъяснимая гибель плода после 10 нед гестации, ранняя преэклампсия или эклампсия, внутриутробная задержка развития плода, случаи живорождения до 34-й недели гестации, тромбоэмболические осложнения, связанные с беременностью. Не подтверждено влияние аФЛ на неуспешные исходы искусственного оплодотворения. Риск выкидышей коррелирует с увеличением уровня IgG-аКЛ. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще во II и III триместрах. Описаны тромботические осложнения у новорожденных от матерей с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи аФЛ.

Дифференциальная диагностика антифосфолипидного синдрома. Проводится с учетом имеющихся клинических проявлений. Существует ряд генетически детерминированных и приобретенных заболеваний, которые приводят к рецидивирующей потере беременности, тромбоэмболическим осложнениям или одновременно к тем и другим (табл. 3).

Дифференциальная диагностика с тромбоэмболическими заболеваниями зависит от локализации поражения (венозный, артериальный или и то, и другое) [8].

При венозных окклюзиях, если определяется только венозный тромбоз или ТЭЛА, имеющуюся симптоматику следует дифференцировать с [3]:

- приобретенными и генетическими тромбофилиями;
- дефектами фибринолиза;

Таблица 3 Дифференциальная диагностика АФС

Заболевания	Клинические проявления
	<i>Системные васкулиты</i>
Узелковый полиартериит	СЛ, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек
Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера–Винивартера)	Рецидивирующий мигрирующий флебит, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некроз кожи, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов брыжейки, поражение ЦНС
Геморрагический васкулит	Геморрагические высыпания на коже, язвы и некроз кожи, поражение почек
Височный артериит (болезнь Хортона)	Тромбоз артерий сетчатки, головные боли
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)	Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца
ТТП (болезнь Мошковица)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, тромбоцитопения, гемолитическая аутоиммунная анемия
Гемолитико-уремический синдром	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, поражение почек, гемолитическая анемия, гемorragии
Кожный васкулит	Язвы и некрозы кожи, ливедо-васкулит
	<i>Ревматические заболевания</i>
ОРЛ	Формирование пороков сердца, тромбозы сосудов различной локализации (чаще ЦНС и конечностей) по механизму кардиогенной тромбоэмболии
СКВ	Тромбозы, гематологические нарушения, ливедо
Склеродермия	Ливедо, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи
	<i>Тромбофилии</i>
Наследственные (в результате мутаций свертывающих факторов, плазменных антикоагулянтов)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра и локализации, кожные язвы
ДВС-синдром	Тромбоэмболические осложнения, тромбоцитопения, кожные язвы
	<i>Инфекционные заболевания</i>
Туберкулез, вирусные гепатиты и др.	Тромбоэмболии, поперечный миелит, ливедо

- неопластическими и миелопролиферативными заболеваниями;
- нефротическим синдромом.

У лиц с венозными тромбозами моложе 45 лет с наличием родственников первой степени родства с тромбозами в молодом возрасте необходимо исключать генетические тромбофилии. Исследование аФЛ следует проводить при некоторых эндокринных заболеваниях: болезни Аддисона и гипопитуитаризме (синдроме Шихана). Хотя указание на венозный тромбоз является показателем тромбофилического статуса, некоторые сопутствующие клинические проявления могут быть признаком системного заболевания с более высоким риском венозного тромбоза. Например, указание в анамнезе на болезненные язвы слизистых оболочек полости рта и гениталий у молодых пациентов с венозными тромбозами требует исключения болезни Бехчета, при которой, подобно АФС, поражаются сосуды любого калибра.

При выявлении тромбоза только артериального русла исключаются следующие заболевания:

- атеросклероз;
- эмболии (при мерцательной аритмии, миксоте предсердия, эндокардите, холестероловые эмболы), инфаркт миокарда с тромбозом желудочков сердца;
- декомпрессионные состояния (кессонная болезнь);
- ТТП/гемолитико-уремический синдром.

Особого внимания требуют молодые пациенты с инсультами, у которых более чем в 18% случаев выявляются аФЛ в крови [39]. Некоторые аФЛ-позитивные больные могут иметь клинические проявления, сходные с рассеянным склерозом, — следствие множественных церебральных инфарктов, подтвержденных при магнитно-резонансной томографии. Подобный тип повреждения ЦНС отмечается при рассеянном склерозе и церебральной аутосомно-доминирующей артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Этим пациентам необходимо тщательно расспрашивать о наличии в семьях родственников с инсультами и деменцией в молодом воз-

расте. При аутопсии в подобных случаях находят множественные глубокие мелкие инфаркты мозга и диффузную лейкоэнцефалопатию. Данный генетический дефект сцеплен с 19-й хромосомой.

При сочетанных тромбозах (артериальном и венозном) необходимо исключать:

- нарушения в системе фибринолиза (дисфибриногенемия или дефицит активатора плазминогена);
- гомоцистеинемия;
- миелопролиферативные заболевания, полицитемия;
- парадоксальная ночная гемоглобинурия;
- гипервязкость крови (например, при макроглобулинемии Вальдстрема), серповидноклеточная болезнь и т. д.;
- васкулиты;
- парадоксальный эмболизм.

При сочетании рецидивирующих окклюзий микроциркуляторного русла с тромбоцитопенией дифференциальный диагноз проводится между тромботическими микроангиопатиями (табл. 4) [6].

Дифференциальная диагностика между АФС и тромботическими ангиопатиями часто сложна. Необходимо учитывать, что незначительная тромбоцитопения при АФС может быть связана с активацией тромбоцитов и их потреблением; многие клинические и лабораторные проявления могут быть общими для СКВ и ТТП. ТТП может развиваться у больных СКВ и, наоборот, аФЛ могут быть при ТТП, гемолитико-уремическом синдроме и HELLP-синдроме, а ДВС в 25% случаев отмечается при КАФС. Исследование аФЛ как скрининговых тестов показано пациентам с тромбоцитопенией неясного генеза, особенно беременным с тромбоцитопенией, когда риск развития геморрагий из-за тромбоцитопении и риск тромбоза из-за аФЛ ухудшают исход как у плода, так и у матери.

Кожные проявления, наиболее частое среди которых — livedo, может иметь место при различных ревматических заболеваниях. Более того, кожные некрозы, кожные язвы, изменение окраски кожи от бледности до покраснения

Таблица 4 Основные клинические и лабораторные признаки, связанные с тромбоцитопенией при АФС и тромботическими микроангиопатиями [6]

Признаки	АФС	КАФС	ТТП	ДВС
Вовлечение почек	+ –	++	+ –	+ –
Вовлечение ЦНС	+ –	++	++	+ –
Полиорганная недостаточность	+ –	++	++	+ –
Геморрагии	--	± –	+ –	++
Антитела к тромбоцитам	+ –	+ –	--	--
Прямая реакция Кумбса позитивна	+ –	+ –	--	--
Шистоциты	--	± –	++	+ –
Гипофибриногенемия	--	± –	--	++
Удлинение АЧТВ	+ –*	+ –*	--	+ +**
ПДФ	--	+ –	--	++
Гипокомплементемия	+ –	+ –	--**	--##
АНФ+	+ –	+ –	--**	--##
аФЛ+	++	++	--#	--##

Примечание. ПДФ – продукты деградации фибриногена. * – Отрицательный тест смешивания (при определении ВА); ** – позитивный тест смешивания (при определении ВА); # – ТТП может быть ассоциирована с СКВ; ## – ДВС может быть ассоциирован с КАФС.

Таблица 5 Дифференциальная диагностика поражения клапанов сердца при АФС, ОРЛ и инфекционном эндокардите

Признаки	АФС	ОРЛ	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/-	+/-	+
Лейкоцитоз	-	-	+
СРБ	-	-	+
Посев крови	-	-	+
аФЛ	+	-	-
ЭхоКГ	Диффузное или локальное утолщение средней части створки или ее основания	Ограниченное утолщение клапана с вовлечением верхней части, утолщение хорды и слияние, кальцификация клапана	Ограниченные наложения на предсердной поверхности, или аортальной, или предсердно-желудочковой с разрывом клапана

Таблица 6 Схожие проявления АФС и ОРЛ [7]

Признаки	ОРЛ	АФС
Деформация клапанов сердца	+	+
Гистология	Ашофф-талалаевские гранулемы	Фиброз (коллаген IV)
Лечение	Протезирование клапана	Протезирование клапана
Поражение ЦНС (хорея)	+	+
Инфекция	+ <i>Streptococcus pyogenes</i>	+ <i>Streptococcus pyogenes</i> и др.
Молекулярная мимикрия	+	+
Инфильтрация тканей лимфоцитами	+, включая Т, реагирующие с М-протеином клетки	+, включая Т, реагирующие с β_2 -ГП1
HLA	DR7+, DR53, DRB1*04, DQA1*03	DRB4*0103(DR53), DM*0102
Депозиты комплемента	+	+
Экспрессия молекул адгезии	VCAM-I	α_5 -Интегрин
Антитела	К М-протеину и миозину, GlcNA, ламинину, β_2 -ГП1	β_2 -ГП1 к кардиолипину и протромбину, аннексину-V, М-протеину

требует исключения и системных васкулитов, а также вторичных васкулитов на фоне инфекций. Гангренозная пиодермия также часто служит кожным проявлением системных ревматических заболеваний.

Патология клапанов сердца требует исключения инфекционного эндокардита, ОРЛ. В табл. 5 и 6 приведены признаки, встречающиеся при этих заболеваниях. Как видно, имеется ряд схожих признаков. ОРЛ и АФС – два заболевания со сходной клинической картиной. Пусковым фактором в обоих случаях является инфекция. При ОРЛ доказан инфекционный агент – β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*). Молекулярная мимикрия между микробом и молекулами ткани сердца объясняет механизм заболевания ОРЛ, подобные механизмы имеют место и при АФС. Сроки развития заболевания после инфекции при ОРЛ и АФС разные. ОРЛ индуцируется в первые 3 нед после инфицирования, имеется четкая связь с перенесенной стрептококковой инфекцией, тогда как при АФС большинство случаев развивается по механизму «удар и пробег», т. е. развитие заболевания отсрочено во времени. Характер поражения клапанов сердца также различен. При АФС стенозы клапанов развиваются редко и, в отличие от ревматического стеноза, у этих больных, по нашим данным, не отмечалось спаяния комиссур, сужение отверстия обуславливалось большими тромбознокардиальными наложениями и деформацией створки.

Акушерская патология АФС также требует лабораторного подтверждения и исключения других причин потери беременности. Это и генетические тромбофилии, и воспалительная патология половых органов. аФЛ могут выявляться при инфекционных заболеваниях в низких или средних позитивных уровнях, а для исключения связи с инфекцией необходимы повторные исследования аФЛ через 12 нед [60].

В заключение следует подчеркнуть, что АФС – это антителоиндуцированный тромбоз, основой диагностики которого наряду с клиническими проявлениями является обязательное наличие серологических маркеров. Акушерскую патологию при АФС следует рассматривать как тромботическое осложнение. Однократное исследование аФЛ не позволяет верифицировать или исключить АФС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL, editor. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra; 2004. 424 p.]
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Erkan D, Pierangeli SS, editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. New York: © Springer Science+Business Media; 2012. DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17.
- Asherson RA, Cervera R, Piette J-Ch, Shoenfeld Y, editors. The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis. New York: Elsevier; 2002. 3–445.
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. *Consilium medicum.* 2002;(4):408–15. [Reshetnyak TM. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnoz i printsipy terapii. *Consilium medicum.* 2002;(4):408–15.]
- Khamashta MA, editor. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. London: Springer; 2000. 463 p.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019–27. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10187.
- Решетняк ТМ, Вавилова ТВ. Клинико-лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома – что нужно знать практическому врачу (Лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2010;(11):13–20. [Reshetnyak TM, Vavilova TV. Clinical and laboratory criteria for diagnosing the antiphospholipid syndrome: what is it important for the practitioner to know (a lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010;(11):13–20.]
- Meroni PL, Riboldi P. Pathogenetic mechanism mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(5):377–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200109000-00006.
- Rauch J, Dieude M, Subang R, Levine JS. The dual role of innate immunity in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010 Apr;19(4):347–53. DOI: 10.1177/0961203310361492.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933.
- Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome (Review). *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1444–54. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390903/.
- Макацария АД, Саидова РА, Бицадзе ВО и др. Антифосфолипидный синдром. Макацария АД, Саидова РА, редакторы. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. Москва: Триада X; 2004. [Makatsariya AD, Saidova RA, Bitsadze VO, et al. Antifosfolipidnyi sindrom. Makatsariya AD, Saidova RA, editors. *Gormonal'naya kontratsepsiya i trombofilicheskie sostoyaniya.* Moscow: Triada Kh; 2004.]
- Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):195–7.
- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;78(1):1–6.
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):11–14. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: state-of-the-art and future tasks. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(1):11–14. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1194.]
- Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):29–36. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24232.
- Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):397–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.096669.
- Kaiser R, Cleveland C, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):238–41. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.093013.
- Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Boki KA, et al. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *Q J Med.* 2000;93(8):523–30. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.8.523.
- Александрова ЕН, Решетняк ТМ, Новиков АА. Иммунологическая характеристика антифосфолипидного синдрома. Клиническая лабораторная диагностика. 2005;(9):12a. [Aleksandrova EN, Reshetnyak TM, Novikov AA. Immunologicheskaya kharakteristika antifosfolipidnogo sindroma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2005;(9):12a.]
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237–42. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x.
- Mateo J, Oliver A, Borrel M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – results of the Spanish Multicentric Study on Thromboembolism (EMET-Study). *J Thromb Haemost.* 1997;77(3):444–51.
- Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):76–80. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.008.
- Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, Shoenfeld Y (editorial). Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis? *J Rheum.* 2006;33(6):1038–44.
- Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R. Is there a microangiopathic antiphospholipid syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2007;33(6):429–32.
- Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Where do we stand? *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3320–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.11359.
- Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(5):395–400. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11926-003-0031-7.
- Решетняк ТМ, Александрова ЕН, Штивельбанд ИБ, Раденска-Лоповок СГ. Катастрофический антифосфолипидный синдром: диагностика и терапия. Терапевтический архив. 2005;77(5):41–7. [Reshetnyak TM, Aleksandrova EN, Shtivelband IB, Radenska-Lopovok SG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;77(5):41–7.]
- Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.007.
- Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med.* 1998;104(4):381–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00061-8.
- Kitchens CS, Erkan D, Brandao LR, et al. Thrombotic storm revisited: preliminary diagnostic criteria suggested by the

- Thrombotic Storm Study Group. *Am J Med.* 2011;124(4):290–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.10.018>.
34. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007;34(2):346–52.
 35. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):1074–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.005>.
 36. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):530–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.6.530>.
 37. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):9–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390103>.
 38. Joseph J, Scopelitis E. Seronegative antiphospholipid syndrome associated with plasminogen activator inhibitor. *Lupus.* 1994;3(3):201–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339400300312>.
 39. Калашникова ЛА. Неврология антифосфолипидного синдрома. Москва: Медицина; 2003. 256 с. [Kalashnikova LA. *Nevrologiya antifosfolipidnogo sindroma.* Moscow: Meditsina; 2003. 256 p.]
 40. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Клинические аспекты антифосфолипидного синдрома. *Вестник РАМН.* 2003;(7):31–4. [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. *Klinicheskie aspekty antifosfolipidnogo sindroma.* *Vestnik RAMN.* 2003;(7):31–4.]
 41. Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ, Александрова ЕН и др. Повреждение легких при антифосфолипидном синдроме. *Общая реаниматология.* 2005;1(5):34–43. [Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG, Aleksandrova YeN, et al. *Lung pathology in antiphospholipid syndrome.* *Obshchaya reanimatologiya.* 2005;1(5):34–43.]
 42. Решетняк ТМ, Котельникова ГП, Фомичева ОА и др. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть I. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. *Кардиология.* 2002;(8):38–43. [Reshetnyak TM, Kotel'nikova GP, Fomicheva OA, et al. *Kardiologicheskie aspekty antifosfolipidnogo sindroma. Chast' I. Klapannye porazheniya serdtsa pri pervichnom i vtorichnom antifosfolipidnom sindrome i sistemnoi krasnoi volchanke.* *Kardiologiya.* 2002;(8):38–43.]
 43. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-340232>.
 44. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri MA. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1195–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081194>.
 45. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(8):924–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.924>.
 46. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1560–7.
 47. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Котельникова ГП и др. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме: результаты 8-летнего наблюдения. *Терапевтический архив.* 2003;75(5):46–51. [Reshetnyak TM, Alekberova ZS, Kotelnikova GP, et al. *Survival and prognostic factors of death risk in antiphospholipid syndrome: results of 8-year follow-up.* *Terapevticheskiy arkhiv.* 2003;75(5):46–51.]
 48. Раденска-Лоповок СГ, Решетняк ТМ. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Архив патологии.* 2002;64(1):54–7. [Radenska-Lopovok SG, Reshetnyak TM. *Patologiya sosudov pri antifosfolipidnom sindrome.* *Arkhiv patologii.* 2002;64(1):54–7.]
 49. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al.; APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291(5):576–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.5.576>.
 50. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):998–1005. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70239-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70239-X).
 51. Berkun Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(2):414–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.07.016>.
 52. Massoudy P, Cetin SM, Thielman M, et al. Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery—an underestimated coagulation disorder? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(1):133–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.062>.
 53. Lechner K, Simonitsch I, Haselböck J, et al. Acquired immune-mediated thrombophilia in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma.* 2011 Oct;52(10):1836–43. DOI: 10.3109/10428194.2011.580474. Epub 2011 Jul 18.
 54. Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98(6):1760–4. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1760.
 55. Kosaka M, Takahashi N, Saitoh H, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in a patient with antiphospholipid antibodies and Charcot-Marie-Tooth disease. *Intern Med.* 2011;50(5):487–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4300>.
 56. Scaramucci L, Giovannini M, Niscola P, et al. IgA-induced autoimmune hemolytic anemia in a patient with antiphospholipid syndrome. *Asian J Transfus Sci.* 2012;6(2):188. DOI: 10.4103/0973-6247.98950.
 57. D'Cruz D. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* Feb 2009;11(1):52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-009-0008-2>.
 58. Mondragon-Ramirez G, Bochicchio T, Garcia-Torres R, et al. Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Clin Transplant.* 1994;8(2 Pt 1):93–6.
 59. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992 Aug;19(8):1181–5.
 60. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80(4):614–20.

Вопросы для самоконтроля по теме лекции

1. В какой категории больных чаще встречается АФС?
 - А. У пожилых
 - Б. У детей
 - В. У мужчин
 - Г. У женщин репродуктивного возраста
2. Какой из белков крови является наиболее частым кофактором АФЛ? (возможно более одного ответа)
 - А. Протромбин-фосфатидилсерильный комплекс
 - Б. Протеин С
 - В. β_2 -ГП крови
 - Г. Гепарин
3. Какой механизм является основным в проявлении акушерской патологии АФС?
 - А. Тромботический
 - Б. Иммуноопосредованный
 - В. Тромботический и иммуноопосредованный
4. К какому виду тромбофилий относится АФС?
 - А. Генетическая
 - Б. Приобретенная
5. Какие генетические факторы могут иметь значение в рецивах тромбозов?
 - А. Аллели главного комплекса гистосовместимости
 - Б. Полиморфизм рецепторов иммуноглобулина (Fc-gamma RIIA)
 - В. Мутация в V факторе свертывания крови (Leiden)
6. Какие клинические проявления относятся к диагностическим критериям АФС?
 - А. Эритема скуловой области
 - Б. Гематологические нарушения
 - В. Поражение почек
 - Г. Рецидивирующие тромбозы артериальной локализации
 - Д. Рецидивирующие тромбозы артериальные и/или венозные
7. Какие клинические проявления относятся к достоверному АФС?
 - А. Фотосенсибилизация
 - Б. Гломерулонефрит
 - В. Один эпизод медицинского аборта
 - Г. Флеботромбоз глубоких вен голени
8. Какие аутоантитела являются серологическими маркерами достоверного АФС?
 - А. Антитела к нативной ДНК
 - Б. Антинуклеарный фактор
 - В. Антитела к кардиолипину
 - Г. Антитела к цитоплазме нейтрофилов
9. Какие проявления относятся к акушерской патологии АФС?
 - А. Медицинский аборт
 - Б. Один случай спонтанного аборта
 - В. Эндометрит
 - Г. Внутриутробная гибель плода после 10 нед гестации при отсутствии гинекологической патологии и хромосомных нарушений
10. На приеме женщина 47 лет, беспокоят боли в суставах кистей и стоп, плечевых суставах. Из анамнеза: боли в суставах с 10 лет, ставился диагноз ревматизма, усиление болей в суставах в последние 5 лет, острофазовые показатели никогда не повышались, припухания и покраснения суставов не было. В 2000 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой среднемозговой артерии, с этого же времени развились эпилептические приступы от больших эпилептических припадков до птималей, получает противосудорожную терапию, наблюдается у эпилептолога. В анамнезе две беременности, двое срочных родов, беременности протекали без патологии. При осмотре: нормального питания (масса тела 57 кг, рост 160 см), синдром запястного канала справа, плечелопаточный периартрит, узелки Гебердена. Имеются интеллектуально-мнестические нарушения. Иммунологических нарушений в крови при обследовании не выявлено. Каков наиболее вероятный диагноз из ревматических заболеваний?
 - А. АФС
 - Б. СКВ
 - В. Ревматоидный артрит
 - Г. Остеоартроз распространенный
11. У больного с генерализованным древовидным ливедо на кожных покровах при обследовании выявлены ложнопозитивная реакция Вассермана и высокопозитивный ВА. Какой диагноз правомерен в данном случае?
 - А. СКВ
 - Б. Сифилис
 - В. Достоверный АФС
 - Г. аФЛ-ассоциированное сетчатое ливедо

Ответы — на с. 78