

IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор

Н.В. Середавкина, 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: Наталия Валерьевна Середавкина
nseredavkina@iramn.ru

Contact:
Nataliya Seredavkina
nseredavkina@iramn.ru

Поступила 22.10.13

В статье представлен краткий обзор материалов IX Европейского форума по антифосфолипидным антителам, состоявшегося в мае 2013 г. в Кракове (Польша). Задачей форума является координация проведения многоцентровых проектов по изучению антифосфолипидных антител (аФЛ) – как клинических, так и фундаментальных исследований, основанных на сотрудничестве между европейскими странами. Основная цель – стимулировать исследования по всем аспектам аФЛ, облегчить обмен информацией между учреждениями, привлечь к участию в научных разработках по данной проблеме многие центры из разных стран. На заседаниях рассматривались в основном вопросы стандартизации диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (АФС), в первую очередь, серологические маркеры (их специфичность и чувствительность, связь с клиническими проявлениями), а также некритериальные проявления АФС; кроме того, обсуждались вопросы терапии.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; диагностические критерии.

Для ссылки: Середавкина НВ, Решетняк ТМ. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):115–121.

THE IX EUROPEAN FORUM ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES. A BRIEF REVIEW. N.V. Seredavkina, T.M. Reshetnyak

The article presents a brief review of the proceedings of the IX European Forum on antiphospholipid antibodies held in May 2013 in Krakow (Poland). The aim of the Forum is to coordinate multicenter projects focused on antiphospholipid antibodies (aPL), both clinical and fundamental research, based on cooperation between the European countries. The main purpose is to stimulate research into all aspects of aPL, to facilitate the exchange of information between institutions, and to involve many centers in different countries into scientific research on this issue. The issues of standardization of the diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome (APS), primarily serological markers (their specificity, sensitivity and correlation with clinical manifestations), as well as non-critical manifestations of APS, were considered at the meeting. In addition, the therapy problems were discussed.

Keywords: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; diagnostic criteria.

For references: Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A brief review. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):115–121.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-115-121>

В мае 2013 г. в Кракове (Польша) прошел IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам (European Forum on Antiphospholipid Antibodies – APA-Forum). Он представляет собой неправительственную некоммерческую организацию, место пребывания которой определяется по расположению одного из генеральных координаторов, и в настоящее время им является Клиническая больница Барселоны.

Задачей форума является координация проведения многоцентровых проектов по изучению антифосфолипидных антител (аФЛ) – как клинических, так и фундаментальных исследований, основанных на сотрудничестве между европейскими странами. Основная цель – стимулировать исследования по всем аспектам аФЛ, облегчить обмен информацией между учреждениями; привлечь к участию в научных разработках по данной проблеме центры из разных стран. Для изучения взаимосвязи между различными аспектами антифосфолипидного синдрома (АФС) необходимо сотрудничество врачей различных специальностей, включая

терапевтов, ревматологов, иммунологов, ангиологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, а также других специалистов, имеющих отношение к больным с тромбозами (кардиологов, неврологов, дерматологов и т. д.). В задачи форума также входят организация научных совещаний и семинаров, продвижение промышленных инноваций. В настоящее время существует около 40 продолжающихся многоцентровых проектов, которые аккумулируют данные по различным аспектам АФС [1].

На заседаниях рассматривались в основном вопросы стандартизации диагностических критериев АФС, в первую очередь серологические маркеры (их специфичность и чувствительность, связь с клинической картиной), а также проявления АФС, не включенные в диагностические критерии (тромбоцитопения, поражение клапанов сердца, сетчатое ливедо и др.), кроме того, обсуждались вопросы терапии.

В своем докладе R. Cervera (один из координаторов форума) [2] подвел итоги проекта «Евро-фосфолипид» (Euro-

phospholipid project), многоцентрового проспективного исследования, которое началось в 1999 г. В исследование были включены 1000 больных АФС из 13 исследовательских центров Европы. Полученные данные позволили охарактеризовать основные клинические и иммунологические проявления в дебюте и эволюции АФС. Результаты продемонстрировали возможность выделения более однородных подгрупп по клиническим проявлениям. Пациенты с АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ) имели более частые эпизоды артрита, сетчатого ливедо, тромбоцитопении и лейкопении. У женщин с АФС преобладали артрит, сетчатое ливедо и мигрень, поскольку у них чаще встречалась СКВ. У мужчин чаще регистрировались инфаркт миокарда, эпилепсия и артериальные тромбозы ног. Отмечены различия клинических проявлений АФС в зависимости от возраста. Дебют АФС в детском возрасте ассоциировался с хореоформными гиперкинезами и тромбозом яремной вены, тогда как в старшем возрасте преобладали мужчины со стенокардией, инсультами, и у них реже выявлялось сетчатое ливедо. Отмечено, что количество тромбозов за 5 лет наблюдения (медиана наблюдения 6 лет) было намного меньше, чем их кумулятивное число в начале исследования. Частота тромбоза глубоких вен голени за истекшие 5 лет была 2,2%, тогда как вначале она составляла 38,9%. Случаи катастрофического АФС за истекшие 5 лет зарегистрированы в 0,9% случаев, и смертность от него составила 55,6% (5 из 9). Общая смертность за 5 лет составила 5,3%, что немного выше, чем в европейской когорте больных СКВ (4,5%) за тот же период [2].

В соответствии с диагностическими критериями диагноз АФС может быть установлен при наличии одного клинического признака (тромбоз или потеря плода) и одного из серологических маркеров: IgG или IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG или IgM антител к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 -ГП1) либо волчаночного антикоагулянта (ВА), выявляемых дважды с промежутком 12 нед [3]. В зависимости от числа позитивных тестов на аФЛ больные АФС стратифицируются по следующим категориям: I — выявление более чем одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa — только ВА; IIb — только аКЛ; IIc — только β_2 -ГП1. Для включения в число серологических маркеров АФС других показателей, таких как антитела к протромбину, комплексу протромбин-фосфатидилсерин, аннексину и др., требуются дальнейшие исследования, поскольку на сегодняшний день их значимость не доказана. Это относится и к IgA-аКЛ, IgA- β_2 -ГП1 [4].

Среди главных тем ведущее место занимали серологические маркеры, обсуждались разновидности аутоантител и типы иммуноглобулинов. P. Meroni [5] подчеркнул, что аутоантитела являются значимым инструментом для подтверждения диагноза и классификации аутоиммунных заболеваний. Надежность и гармонизация их тестирования до сих пор остаются существенной проблемой. Внутренние разновидности аналитики и реагентов, так же как и гетерогенность техники, являются основной причиной расхождений результатов тестов. Снижение надежности тестирования аутоантител ведет к ошибкам в диагностике и связано с дополнительными затратами на подтверждающие тесты. Стандартизация лабораторных методов должна затрагивать все этапы исследований и определение аналитики, преаналитическую стадию, пути калибровки [5].

Патофизиологические аспекты АФС в настоящее время выяснены не полностью. P.G. de Groot [6] в докладе, посвященном патофизиологии АФС, подчеркнул, что АФС является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся тромбозом артериального и/или венозного русла, а также такими осложнениями, как потеря беременности в сочетании с наличием аФЛ. Ясно, что эти аутоантитела не направлены против негативно заряженных фосфолипидов, но они вместе с белками плазмы связывают такие фосфолипиды. Наиболее известным антигеном является белок плазмы крови β_2 -ГП1. АФС — интригующий синдром; трудно понять, как присутствие аутоантител против β_2 -ГП1 усиливает риск развития тромбоза и акушерской патологии (потери плода). Функции этого плазменного белка в организме известны недостаточно, так как те индивидуумы, у которых его нет, не имеют каких-либо фенотипических особенностей. Тем не менее эти аутоантитела, выделенные из крови больных АФС, в мышинных моделях являются причиной тромботических проявлений и акушерской патологии. Экспериментальные модели поддерживают гипотезу о необходимости «вторичного удара» для реализации тромботического потенциала у лиц с подобными аутоантителами. В экспериментальных работах *in vitro* и *in vivo* было показано, что β_2 -ГП1 в комплексе с антителами может связывать и активировать различные клетки, включая эндотелиальные, моноциты, тромбоциты, т. е. клетки, участвующие в гемостатическом балансе. β_2 -ГП1 после взаимодействия с антителами связывается с рецепторами, присутствующими на клеточной мембране, которые могут опосредовать передачу сигнала для реализации тромботического потенциала. В настоящее время идентифицированы различные рецепторы, которые могут служить медиаторами β_2 -ГП1-индуцированной активации клеток. Интересно, что в моделях АФС на мышах наличие функционального или абсолютного недостатка большинства указанных рецепторов приводило к снижению тромбообразования. Вероятно, все эти рецепторы могут быть задействованы в развитии тромботических осложнений. Значение каждого из них в развитии артериального, венозного или плацентарного тромбоза, а также микроангиопатии *in vivo* не установлено. Не исключено, что *in vivo* клетки, участвующие в гемостазе, используют разные рецепторы для взаимодействия с β_2 -ГП1. В большинстве исследований не обнаружено взаимосвязи между различными локализациями тромбозов и какими-либо специфическими рецепторами.

ВА — более значимый предиктор тромботических осложнений и потери беременности, чем изолированная позитивность по аКЛ и β_2 -ГП1; наиболее высокий риск потери беременности имеют женщины с позитивностью ко всем трем видам антител. P. de Groot [7] рекомендует начинать диагностический поиск именно с исследования ВА и при его позитивности проводить определение остальных маркеров АФС. В 1983 г. Научный комитет по стандартизации Международного общества тромбозов и гемостаза (Scientific Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis — SSC ISTH) сформулировал основные принципы определения ВА, которые в дальнейшем неоднократно дополнялись и пересматривались [8–11]. Одновременно с ISTH проблемой стандартизации методов исследования ВА занимались еще несколько ведущих мировых гематологиче-

ских организаций – Британский комитет стандартов в гематологии [12] и Королевская коллегия патологов Австралии [13].

В ближайшем будущем под эгидой Института клинической лабораторной стандартизации (Clinical Laboratory Standardization Institute – CLSI) будут опубликованы новые методические рекомендации по правилам забора и хранения образцов крови, а также выполнению основных этапов теста на ВА (скрининговый тест, смешанный тест, подтверждающий тест, расчеты окончательных результатов) при различных методах проведения исследования и интерпретации результатов. Несмотря на общность принципов, сформулированных SSC и CLSI, между ними существует ряд различий (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями SSC для определения ВА используются только АЧТВ и время свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела (время свертывания с ядом). Это связано с тем, что АЧТВ и время свертывания с ядом являются наиболее часто используемыми тестами, результаты которых обладают наименьшей вариабельностью. Разбавленное протромбиновое время не рекомендуется применять из-за вариабельности реагентов тромбопластина, КВС – из-за низкой воспроизводимости; из-за отсутствия доступных коммерческих реактивов практически не используются другие змеиные яды. В соответствии с рекомендациями CLSI АЧТВ и время свертывания с ядом применяются в качестве скрининговых тестов первой линии, а для дальнейшей диагностики можно использовать и другие тесты [7].

Чтобы минимизировать вариабельность результатов АЧТВ, SSC в качестве активатора ВА рекомендует рассматривать только диоксид кремния, который обеспечивает максимальную чувствительность теста [14, 15]. Напротив, по данным CLSI, возможен любой активатор, так как конечный исход зависит от структуры фосфолипидов.

Эксперты SSC считают, что последовательность тестов (*скрининговый* → *смешанный* → *подтверждающий*), которая была представлена в первых трех опубликованных соглашениях этого комитета, не подлежит обсуждению. CLSI предлагает новую последовательность тестов: *скрининговый* → *подтверждающий* → *смешанный*. В дан-

ном случае отдается предпочтение распознаванию анти-телами фосфолипидов, избыток которых демонстрирует возможный дефицит факторов свертывания. Это и есть новая парадигма в тестах на ВА, предложенная CLSI. Новые рекомендации созданы на основе переработанных и дополненных классических рекомендаций SSC. Рекомендации также предписывают не выполнять изолированное исследование ВА и интерпретировать полученные данные только в комбинации с результатами иммуноферментного исследования (ИФИ) других ауто-антител. Одним из нерешенных вопросов определения ВА остается уточнение оптимальной пороговой величины, которая свидетельствует, присутствует ли ВА в клинически значимой концентрации [7]. В докладе молодого сотрудника этой же лаборатории [16] были представлены результаты исследования ВА в тестах КВС и времени свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела у больных с частичным или полным дефицитом факторов свертывания крови и у 5 больных, получавших варфарин. Результаты исследования позволяют говорить об отсутствии необходимости выполнения подтверждающих тестов при исследовании ВА, поскольку значения названных выше фосфолипид-зависимых тестов свертывания были увеличены во всех случаях.

Для лабораторной диагностики АФС были предложены два новых иммунологических маркера: антитела к домену (D) 1 β_2 -ГП1 (аD1- β_2 -ГП1) и антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ). Известно, что β_2 -ГП1 состоит из пяти доменов. Существуют данные, что различные субпопуляции β_2 -ГП1 могут обладать различным патогенетическим потенциалом. Антитела к D4/5 были выявлены у пациентов с атеросклерозом, но не у больных с тромбозами. Антитела к D1 ассоциируются с тромбозами и, следовательно, более специфичны для АФС [17–22].

Вопрос, являются ли аФС/ПТ серологическими маркерами АФС, остается открытым. аФС/ПТ часто выявляются при СКВ, не меняют уровень антигенов, активность протромбина, и их присутствие коррелирует с проявлениями АФС. Включая аФС/ПТ в число критериев АФС, мы можем достигнуть лучших диагностических результатов, более точной оценки риска тромбоза [2].

Таблица 1 Общие принципы определения волчаночного антикоагулянта, предложенные SSC ISTH и CLSI [7]

SSC	CLSI
Только АЧТВ и время свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела	Скрининговые тесты первой линии: АЧТВ и время свертывания плазмы с разбавленным ядом гадюки Рассела
Не рекомендуется использовать разбавленное протромбиновое время, КВС, другие змеиные яды	Не исключается использование данных тестов в качестве методов второй линии
Активатор АЧТВ: диоксид кремния (силика)	Без ограничений (любой)
Базовый интервал среднего значения ± 3 SD	Базовый интервал среднего значения ± 2 SD
Последовательность тестов: скрининговый → смешанный → подтверждающий	Последовательность тестов: скрининговый → подтверждающий → смешанный
Результаты выражаются в отношении к нормальной объединенной плазме	Результаты выражаются в качестве среднего значения базового интервала
Нет четких указаний	Подтверждающий тест не должен проводиться тем же методом, что и скрининговый
Нельзя использовать термин «сомнительный»	Разрешено использовать термин «неопределенный»
Используется термин «негативный»	Используется термин «не определяется»

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время, КВС – каолиновое время свертывания.

V. Pengo [23] подчеркнул, часто классификационные критерии не соответствуют диагностическим. На практике диагноз АФС часто выставляется на основании только одного позитивного теста (остальные два либо не исследованы, либо негативны). По последним данным, изолированная позитивность по аКЛ ($\alpha\beta_2$ -ГП1 и ВА негативны) не ассоциируется с тромбозами [24–26]. В докладе V. Pengo в связи с этим вновь предложены диагностические варианты АФС: достоверный, вероятный и маловероятный.

Было предложено выделить достоверный тромботический и/или акушерский АФС, диагноз которого может быть установлен при одновременном выявлении трех маркеров (ВА, IgG или IgM аКЛ >99 перцентилей, IgG или IgM $\alpha\beta_2$ -ГП1 >99 перцентилей) и наличии доказанного венозного/артериального тромбоза и/или потери плода. В пользу достоверного АФС также свидетельствуют следующие факты: 1) возраст моложе 50 лет; 2) ничем не спровоцированный венозный тромбоземболизм (ВТЭ) либо ВТЭ в необычном месте или в микроциркуляторном русле; 3) патология на поздних сроках беременности (гибель плода, эклампсия/тяжелая преэклампсия или плацентарная недостаточность); 4) IgG-изотип аФЛ; 5) высокопозитивные аКЛ или $\alpha\beta_2$ -ГП1 и стойко позитивный ВА.

Наличие двух типов аФЛ (IgG или IgM аКЛ >99 перцентилей и IgG или IgM $\alpha\beta_2$ -ГП1 >99 перцентилей в одном и том же изотипе) и доказанного венозного/артериального тромбоза и/или потери плода служит основанием для верификации диагноза вероятного тромботического и/или акушерского АФС.

Маловероятный тромботический и/или акушерский АФС может быть диагностирован у пациентов с изолированной позитивностью по ВА, аКЛ или $\alpha\beta_2$ -ГП1 (класси-

фикационные категории IIa, IIb и IIc) и с доказанным венозным/артериальным тромбозом и/или потерей плода. В данном случае исключению АФС способствуют: 1) возраст пациента старше 60 лет; 2) нестойкий ВА или низкопозитивные уровни аКЛ или $\alpha\beta_2$ -ГП1; 3) наличие IgM-изотипа аФЛ. Клиническое значение низкопозитивных уровней аФЛ до настоящего времени остается неясным. Изолированная аКЛ-позитивность чаще диагностируется у пациенток с синдромом потери плода, но не у больных с тромбозами. Синдром потери плода и ВТЭ должны рассматриваться как отдельные единицы в единой когорте больных АФС. В группе пациентов с изолированной аФЛ-позитивностью необходимы дальнейшие исследования [23].

Современные представления о патогенезе АФС включают тромботические и нетромботические механизмы развития аФЛ-опосредованного поражения (табл. 2), и это позволяет обсуждать целый ряд новых потенциальных целей для лекарственных препаратов [27]:

- BlyS (стимулятор В-лимфоцитов),
- BAFF-R (рецептор фактора, активирующего В-клетки),
- взаимодействие аФЛ,
- активация комплемента,
- апоптоз клеток трофобласта,
- активация тромбоцитов,
- тканевый фактор,
- ФНО α ,
- ИЛ3,
- sFlt-1 (растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа 1-го типа),
- естественные киллеры,

Таблица 2 аФЛ-опосредованные патогенетические механизмы [27]

Тромботические
<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование активности протеина С (вплоть до достижения резистентности к протеину С) • Ингибирование активности кофактора протеина S / ингибирование активности антитромбина III • Усиление экспрессии тканевого фактора в моноцитах и эндотелиоцитах • Ингибирование ингибитора тканевого фактора / ингибирование активности тканевого активатора плазминогена • Снижение синтеза простациклина эндотелиоцитов • Повышение синтеза фактора Виллебранда • Индукция активации и агрегации тромбоцитов • Нарушение защитного экрана аннексина 5 • Ингибирование активности β_2-ГП1 • Снижение уровня тромбомодулина • Усиление образования и доставки макрочастиц • Синтез провоспалительных цитокинов
Нетромботические
<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточная инвазивность трофобласта • Нарастание апоптоза клеток трофобласта и снижение уровня человеческого хорионического гонадотропина β • Повышение уровней фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1β, снижение уровня ИЛ3 • <i>In situ</i> классический и альтернативный пути активации комплемента • Повышение уровней Fc- и C4-зависимых протеинов • <i>In situ</i> выработка анафилоксинов, особенно C3/C5a-индуцируемых нейтрофилов / активация моноцитов и гиперэкспрессия тканевого фактора • Низкий уровень C3- и C4-компонентов комплемента в периферической крови • Нарастание концентрации воспалительных клеток, особенно макрофагов, нейтрофилов и, возможно, децидуальных клеток – естественных киллеров (NK-клеток)

- toll-подобные рецепторы класса 4/7,
- R.O.S. (активные формы кислорода),
- захват и активация моноцитов/перитонеальных макрофагов,
- HLA-G,
- регуляторные Т-клетки (CD4+CD25+FoxP3+)?
- HLA-C1/C2-NK-KIR?

В настоящее время для лечения АФС, в том числе и акушерского, зарегистрировано достаточно большое число препаратов (табл. 3), которое постоянно растет.

Обращают на себя внимание комплексный механизм действия фондапаринукса, его множественные патогенетические эффекты при АФС, что обуславливает преимущества препарата перед другими антикоагулянтами: уменьшение стимуляции антиген-презентирующих Т-клеток, инактивация С3/С4, блокирование расщепления комплекса фХа–С3, снижение апоптоза в трофобласте, активация процесса ангиогенеза, снижение экспрессии тканевого фактора [27].

V. Pengo [23] доложил о новом рандомизированном открытом проспективном исследовании эффективности и переносимости нового перорального антикоагулянта ривароксабана по сравнению с варфарином в первичной профилактике тромбозов у больных АФС, позитивных по всем трем классам аФЛ. Ривароксабан является ингибитором Ха-фактора, препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для профилактики как венозных, так и артериальных тромбозов. Было отмечено, что ривароксабан достоверно уменьшает риск геморрагического пропитывания при ишемическом инсульте, не требует лабораторного контроля и назначается один раз в день.

Критериями включения являются возраст 18–60 лет, наличие достоверного АФС согласно международным диагностическим критериям, позитивность по всем трем серологическим маркерам АФС, во избежание ложнопозитив-

ного варианта, все сыворотки будут проходить контрольное реисследование аФЛ в независимой лаборатории (Центр тромбозов г. Падуа, Италия). К критериям исключения относятся:

- клиренс креатинина <30 мл/мин по Кокрофту,
- текущая или запланированная беременность,
- прием ингибиторов протеаз (по поводу синдрома приобретенного иммунодефицита) или системных антимикотиков,
- крупные оперативные вмешательства или травма в течение 30 дней до рандомизации,
- клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в течение 6 мес до рандомизации,
- хронические геморрагические нарушения любой этиологии.

Исследование запланировано на 4 года, пациенты могут быть включены в исследование в течение первых 2 лет. Промежуточный анализ будет проведен через 2 года с момента рандомизации первого пациента. Чтобы принять участие в исследовании, необходимо связаться с руководителем исследования. Начало исследования – январь 2014 г., конец исследования – декабрь 2017 г.

Новая возможная последовательность терапевтических решений для лечения рефрактерного акушерского АФС включает следующие шаги.

Шаг 1. Низкие дозы аспирина минимум за 4 нед до гестации. Начать применение НМГ как можно быстрее – на ранних сроках беременности и заменить эноксапарин на тинзапарин или фондапаринукс. Добавить витамин D.

Шаг 2. Шаг 1 + гидроксихлорохин или низкие дозы преднизолона (10–15 мг/сут).

Шаг 3. Шаг 1 + гидроксихлорохин + низкие дозы преднизолона и/или пентоксифиллин.

Шаг 4. Добавить ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб).

Шаг 5. Добавить ВВИГ.

Таблица 3 Влияние лекарственных препаратов на патогенетические механизмы при АФС

Эффекты при АФС	Препараты/молекулы	
↓ уровня свободных аФЛ	Гидроксихлорохин	Ритуксимаб, Белимумаб
↓ продукции аФЛ	НМГ / фондапаринукс/ВВИГ	
↓ стимуляции антиген-презентирующих Т-клеток		Абатацепт
↑ аннексин 5-экрана	Гидроксихлорохин	
Инактивация С3/С4	НМГ / фондапаринукс / гидроксихлорохин / ГК / ВВИГ	Экулизумаб
Блокирование расщепления комплекса фХа–С3	Фондапаринукс	
↓ агрегации тромбоцитов	Аспирин / гидроксихлорохин / дипиридамо	Абциксимаб
↓ апоптоза в трофобласте	НМГ / фондапаринукс	
↑ процесса ангиогенеза	Фондапаринукс / дипиридамо	
↓ экспрессии тканевого фактора	Фондапаринукс / дипиридамо / витамин D	Флувастатин / дефибротид / делязеп
Сокращение числа маточных НК-клеток	ГК / прогестерон / ВВИГ	
Блокирование ФНО α	Адалимумаб / пентоксифиллин / гидроксихлорохин	
Изменчивость Th1/Th2-клеток	ГК / гидроксихлорохин / пентоксифиллин	Флувастатин
Ингибирование Toll-like-рецепторов	Гидроксихлорохин / витамин D	

Примечание. НМГ – низкомолекулярные гепарины, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГК – глюкокортикоиды.

До начала применения в общей практике приведенные рекомендации должны пройти апробацию в клинических исследованиях, в которых необходимо стратифицировать пациентов по уровню витамина D в крови, числу НК-клеток, содержанию компонентов комплемента, а также классам аФЛ, что позволит более точно определить, какой конкретно препарат нужно добавить к схеме аспирина + НМГ [27].

Некритериальные проявления АФС. На сегодняшний день АФС-нефропатия (АФСН) относится к некритериальным проявлениям АФС и остается плохо диагностируемой. Вероятным объяснением может служить то, что у больных «первичным» АФС редко проводится биопсия почек; предполагается, что такие пациенты имеют большее число осложнений во время биопсии, и большинство исследований чаще сфокусировано на иммунокомплексных гломерулонефритах, чем на микроваскулопатии почек [28]. Однако для выбора тактики лечения биопсия почек имеет ведущее значение. Клинические синдромы вовлечения почек при АФС включают стеноз почечных артерий, тромбоз почечных вен, инфаркт почки, артериальную гипертензию (от умеренной до тяжелой), АФСН – микроциркуляторное вазоокклюзивное поражение (острое и хроническое), хроническая болезнь почек на всех стадиях, нарастающий сосудистый тромбоз аллотрансплантата.

При АФСН сосудистое поражение может быть острым – тромботическая микроангиопатия почек (фибриновые тромбы в клубочках) – и/или хроническим, таким как волокнистая гиперплазия интимы артерий, тироидизация канальцев, фокальная кортикальная атрофия, кортикальная ишемия/инфаркт (атеросклероз, интерстициальный фиброз, канальцевая атрофия, организовавшиеся тромбы с реканализацией или без нее). По результатам биопсии почек в 31% случаев имеется тромботическая микроангиопатия почек, в 75% – волокнистая гиперплазия интимы и в 62% – фокальная кортикальная атрофия.

АФСН описана как при «первичном», так и при «вторичном» АФС на фоне СКВ, а также у аФЛ-позитивных пациентов с СКВ [29–31].

Диагноз акушерского АФС предполагает три ключевых момента [32]:

- 1) ассоциация аФЛ с патологией беременности и родов;
- 2) исходы беременности:
 - рецидивирующие потери плода – две и более, ранние (до 13 нед), поздние (после 24-й недели); ассоциация потери беременности на поздних сроках с ВА; ассоциация с ВА гораздо больше, чем с любыми другими аФЛ; отсутствие взаимосвязи между аФЛ-ГП1 и синдромом потери плода на ранних сроках,
 - поздние акушерские осложнения (преэклампсия, внутриутробная задержка роста, потеря плода на поздних сроках и отслойка плаценты);
- 3) некритериальные проявления.

Некритериальные проявления акушерского АФС делятся на две группы: клинические и лабораторные.

К *клиническим* некритериальным проявлениям относятся: два эпизода невынашивания, поздняя преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды на поздних сроках, две и более неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения. *Лабораторные* некритериальные проявления акушерского АФС включают:

- нестандартные аФЛ: антитела к аннексину 5, антифосфатидилсерину, аФС/ПТ или другие аФЛ,
- выявление аФЛ с промежутком <12 нед,
- аФЛ, выявленные однократно, особенно во время беременности,
- низкопозитивные аКЛ (<99 перцентилей).

Следует учесть, что все приведенные выше клинические, диагностические и терапевтические рекомендации носят предварительный характер.

Конфликт интересов – нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meroni P. The updating on the APS-action. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
2. Cervera R. APS in Europe: lessons from the «Euro-Phospholipid Project». Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42(7):1309–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7%3C1309::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7%3C1309::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-F)
4. 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 Feb;4(2):295–306. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
5. Meroni P. The new initiatives on standardization. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
6. De Groot PG. APS pathophysiology; basic science and laboratory issues. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
7. De Groot PG. Standardization of APA-testing, a bridge too far? Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16-18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
8. Green D, Hougie C, Kazmier FJ, et al. Report of the Working Party on Acquired Inhibitors of Coagulation: studies of the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1983 Apr 28;49(2):144–6.
9. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 1991 Mar 4;65(3):320–2.
10. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995 Oct;74(4):1185–90.
11. 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. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and

- Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009 Oct;7(10):1737–40. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x. Epub 2009 Jul 17.
12. Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(1):47–58. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x. Epub 2012 Feb 8.
 13. Wong RC, Adelstein S, Gillis D, Favaloro EJ. Development of consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing. *Semin Thromb Hemost.* 2005 Feb;31(1):39–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-863804>.
 14. Tripodi A, Biasiolo A, Chantarangkul V, Pengo V. Lupus anticoagulant (LA) testing: performance of clinical laboratories assessed by a national survey using lyophilized affinity-purified immunoglobulin with LA activity. *Clin Chem.* 2003 Oct;49(10):1608–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/49.10.1608>.
 15. Arnout J, Meijer P, Vermylen J. Lupus anticoagulant testing in Europe: an analysis of results from the first European Concerted Action on Thrombophilia (ECAT) survey using plasmas spiked with monoclonal antibodies against human beta2-glycoprotein I. *Thromb Haemost.* 1999 Jun;81(6):929–34.
 16. Urbanus RT. Lupus anticoagulant measurement: to mix or not to mix. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
 17. Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Khamashta M. Autoantibodies to domain I of beta 2 glycoprotein I: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):313–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.05.006. Epub 2012 May 28.
 18. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2009 Nov;7(11):1767–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x. Epub 2009 Aug 19.
 19. De Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1540–5. Epub 2004 Oct 26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-09-3387>.
 20. Iverson GM, von Mühlen CA, Staub HL, et al. Patients with atherosclerotic syndrome, negative in anti-cardiolipin assays, make IgA autoantibodies that preferentially target domain 4 of beta2-GPI. *J Autoimmun.* 2006 Dec;27(4):266–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2006.09.007>. Epub 2006 Oct 31.
 21. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I, et al. Distinguishing features of anti-beta2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2002 Apr;87(4):599–605.
 22. Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, et al. Anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int Immunol.* 2002 Jul;14(7):823–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/14.7.823>.
 23. Pengo V. Classification criteria of thrombotic APS. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
 24. Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *Thromb Haemost.* 2008 Oct;6(10):1693–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03121.x. Epub 2008 Aug 1.
 25. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, et al. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *Br J Haematol.* 2002 Dec;119(4):1005–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03949.x>.
 26. Proven A, Bartlett RP, Moder KG, et al. Clinical importance of positive test results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Mayo Clin Proc.* 2004 Apr;79(4):467–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.4065/79.4.467>.
 27. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. Management of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
 28. Majdan M. Antiphospholipid syndrome nephropathy – diagnostic and management problems. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.
 29. Uthman I., Kamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Jun;35(6):360–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.01.001>.
 30. Tektonidou M. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)—APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Jun;36(2–3):131–40. DOI: 10.1007/s12016-008-8112-z.
 31. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Oct;25(10):3147–54. DOI: 10.1093/ndt/gfq356. Epub 2010 Jun 28.
 32. Cohen H, Arachchillage D. Diagnosis of obstetric APS. Proceedings of the 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies; 2013 May 16–18; Krakow, Poland. Krakow: Medycyna praktyczna; 2013.