

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ: 2006 ГОД

Е.Л. Насонов,  
Т.М. Решетняк

ГУ Институт ревматологии  
РАМН, Москва

**Контакты:** Насонов Евгений Львович sokrat@irramn.ru

Симптомокомплекс, характеризующийся рецидивирующими венозными и/или артериальными тромбозами и потерей плода, а также тромбоцитопенией, развивающийся на фоне гиперпродукции антифосфолипидных антител (аФЛ), называется антифосфолипидным синдромом (АФС) [1]. аФЛ, основными типами которых являются волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к кардиолипину (аКЛ) — это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с широким спектром антигенных детерминант фосфолипидов или фосфолипидсвязывающих белков (I<sub>2</sub>-гликопротеин I и др.). Поскольку в основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов (включая аорту), спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен. В рамках АФС описаны поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, ЖКТ, акушерская патология и др.

АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин невынашивания беременности. Характерной особенностью АФС является более высокий риск рецидивирования тромбозов, чем в общей популяции паци-

ентов с тромботическими нарушениями. Тромбозы развиваются примерно у трети пациентов с аФЛ (частота первого тромбоза 1%) и рецидивируют при отсутствии приема антикоагулянтов (в 10–30% случаев).

Выделяют вторичный АФС, связанный с системной красной волчанкой (СКВ) или каким-либо другим ведущим заболеванием, и первичный АФС, рассматриваемый как самостоятельная нозологическая форма [2]. Однако поскольку первичный АФС может быть вариантом дебюта СКВ, постановка достоверного диагноза возможна только в процессе достаточно длительного наблюдения за пациентами. Отдельную форму представляет собой так называемый катастрофический АФС, который может развиваться в рамках как вторичного, так и первичного АФС и характеризуется распространенным тромбозом, часто приводящим к полиорганной недостаточности и гибели пациентов, несмотря на лечение [3].

Для диагностики АФС используют международные критерии (табл. 1), основанные на сочетании клинических и лабораторных показателей [4]. Тем не менее, дифференциальная диагностика АФС является сложной проблемой и должна проводиться с чрезвычайно широким спектром врожденных или приобретенных «тромбофилических» заболеваний

Таблица 1. Предварительные критерии АФС

### Клинические критерии

#### Тромбоз сосудов

Один или более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. За исключением тромбоза поверхностных вен, тромбоз должен быть подтвержден с помощью ангиографии, доплеровского исследования сосудов или морфологически. При морфологическом исследовании признаки тромбоза должны наблюдаться в отсутствие выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки

#### Акушерская патология

- (а) Один или более эпизодов необъяснимой гибели морфологически нормального плода до 10 нед беременности, или
- (б) Один или более эпизодов преждевременной гибели морфологически нормального плода до 34 нед беременности в связи с выраженной преэклампсией или эклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью, или
- (в) Три и более необъяснимых последовательно развивающихся спонтанных аборта до 10 нед беременности при исключении анатомических и гормональных нарушений у матери и хромосомных нарушений у матери и отца

### Лабораторные критерии

- аКЛ классов IgG или IgM в сыворотке в средних или высоких титрах, определенные по крайней мере дважды на протяжении 6 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода, позволяющего выявлять β<sub>2</sub>-гликопротеинзависимые антитела
- ВА, выявляемый в плазме по крайней мере дважды на протяжении 6 нед стандартизованным методом, включающим следующие этапы:
  - (а) Удлинение фосфолипидзависимого свертывания крови при использовании скринингового теста (определение активированного частичного тромбопластинового времени, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела, протромбиновое время, текстариновое время)
  - (б) Отсутствие нормализации времени свертывания крови по данным скрининговых тестов при смешивании с нормальной, лишенной тромбоцитов плазмой
  - (в) Нормализация удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов
  - (г) Исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина)

Таблица 2. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать АФС

Заболевание	Локализация тромбоза		
	венозный	венозный и артериальный	артериальный
Дефицит или патология факторов свертывания	Резистентность к активированному белку С (лейденский фактор V). Дефицит белков C и S, AT III. Мутация гена протромбина		
Нарушение лизиса сгустка	Дефицит плазминогена и тканевого активатора плазминогена	Дисфибриногемия. Дефицит ингибитора активатора плазминогена типа I	
Метаболические нарушения	Гипергомоцистеинемия		
Дефекты тромбоцитов	Индукцированная гепарином тромбоцитопения. Миелопролиферативные заболевания. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия		
Стаз крови	Имобилизация. Хирургические операции. Застойная сердечная недостаточность		
Повышение вязкости крови	Эритроцитоз и эритремия. Макроглобулинемия Вальденстрема. Серповидно-клеточная анемия. Острый лейкоз		
Поражение сосудистой стенки	Васкулит		Атеросклероз
Другие	Злокачественные опухоли. Прием контрацептивов. Беременность и послеродовой период. Нефротический синдром. Рассеянный склероз	Артериальная гипертензия. Сахарный диабет. Хроническое воспаление	

Р е д а к ц и о н н а я   с т а т ь я

и синдромов, причем некоторые из них могут сочетаться с АФС (табл. 2).

При АФС наблюдаются многочисленные «псевдосиндромы», которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др. [5–7].

АФС следует заподозрить при наличии:

- тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении, акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска этих патологических состояний;
- необъяснимого тромбоза у новорожденных;
- некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами;
- повышенного активированного частичного тромбопластинного времени при скрининговом исследовании.

Наиболее полная характеристика клинических проявлений АФС представлена в международном многоцентровом исследовании (Euro-Phospholipid

Project), включавшем 1000 пациентов с достоверным диагнозом АФС в 20 ведущих клинических центрах Европы (табл. 3 и 4) [8]. Сходные данные о частоте и спектре клинических проявлений АФС получены и нами в результате длительного наблюдения 189 пациентов (табл. 5).

Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1). Это заболевание обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составило 7,5:1, а при первичном АФС — 3,5:1. Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой: у 53,1% обследованных пациентов был выявлен первичный АФС, у 46,9% — вторичный.

Характерной особенностью АФС является высокий риск рецидивирования венозных и артериальных тромбозов. При этом 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.

Как уже отмечалось, иногда АФС может проявляться острой рецидивирующей коагулопатией, часто в сочетании с васкулопатией, затрагивающей многие жизненно важные органы и системы — так называемый катастрофический АФС. R.A. Asherson представил подробную характеристику 115 пациентов с катастрофическим АФС [9]. Эти больные были описаны различными авторами за последние 5 лет. Среди пациентов было 84 женщины, 31 мужчина, средний возраст больных составлял 39 лет. У 3 пациентов катастрофический АФС развился в возрасте до 16 лет, у 9 — в возрасте старше 60 лет. В целом катастрофический АФС у 46% пациентов развился на фоне первичного АФС, у 40% — на фоне вторичного АФС, связанного с СКВ.

Установлено, что основным фактором, связанным с развитием катастрофического АФС, является инфекция, роль которой отмечена у 30 пациентов. Следующим по значению фактором были хирургические операции. Реже развитие катастрофического АФС было связано с отменой антикоагулянтов или приемом некоторых лекарственных препаратов.

Поскольку катастрофический АФС развивается очень редко, разработка стандартизованных классификационных (диагностических) критериев катастрофического АФС — очень сложная задача. Недавно были

Таблица 3. *Первые клинические проявления АФС у 1000 пациентов*

Проявление	Ч а с т о т а	
	абс.	%
Тромбоз глубоких вен	317	31,7
Тромбоцитопения (<100 000/мкл)	219	21,9
Сетчатое ливедо	204	20,4
Инсульт	131	13,1
Тромбофлебит подкожных вен	91	9,1
Тромбоэмболия легочных сосудов	90	9
Спонтанные аборт	83	8,3
Транзиторные ишемические атаки	70	7
Гемолитическая анемия	66	6,6
Язвы кожи	39	3,9
Эписиндром	34	3,4
Псевдоваскулитное поражение кожи	26	2,6
Инфаркт миокарда	28	2,8
Потеря зрения	28	2,8
Гангрена пальцев рук и ног	19	1,9

представлены предварительные классификационные критерии, согласно которым выделяют 2 диагностические категории — достоверный катастрофический АФС и вероятный катастрофический АФС (табл. 6).

Таким образом, изучение АФС продолжает оставаться одной из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем, для решения которой необходимо объединение усилий специалистов различных областей медицины — ревматологов, кардиологов, невропатологов, акушеров-гинекологов, иммунологов.

**Н О В О С Т И   Н А У К И**

**Яркий свет и мелатонин как средства коррекции циркадных ритмов**

Возможно, наилучшим решением для тех, кто страдает от сбоя суточных ритмов организма, будут рекомендации, предлагаемые отделением поведенческих функций чикагского медицинского центра Университета Раш (Behavioural Sciences Department at Rush University Medical Centre in Chicago).

Нарушение суточного ритма организма — это результат сбоя циркадных часов, (своего рода внутреннего таймера), который может полностью сорвать нормальное протекание таких функций организма, как пищеварение, гормональная секреция и, что наиболее заметно, сна. Яр-

кий свет и мелатонин давно уже применяются для коррекции циркадных ритмов организма, но в ходе исследования, проведенного у 25 здоровых лиц в возрасте от 19 до 45 лет, получены результаты, показывающие, что сочетание света и мелатонина имеет гораздо больший эффект, чем использование только яркого света. «Единственное обязательное требование — это прием мелатонина за пять часов до вашего обычного времени отхода ко сну, — говорит проф. Чармэйн Истмэн (Charmane Eastman), директор научно-исследовательской лаборатории биологических ритмов Университета Раш, возглавляющая исследование. — А чтобы не чувствовать чрезмерную сонливость, не сле-

дует превышать рекомендуемую нами минимальную дозу — 0,5 мг мелатонина».

Проф. Истмэн уточняет, что в эту схему можно вносить изменения в зависимости от того, является ли пациент «жаворонком» или «совой», а также от пункта назначения его поездки. И даже если путешественники не будут следовать схеме в течение целой недели, частичное применение поможет смягчить отрицательное воздействие на организм нарушения суточных ритмов.

Revell V.L., Burgess H.J., Gazda C.J. et al. Advancing human circadian rhythm with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. J Clin Endocrinol Metab.2006 Jan;91(1):54–9.

Таблица 4. Основные клинические проявления АФС\*

Частота > 30%	
Тромбоз глубоких вен конечностей Спонтанные аборт на ранних сроках беременности Тромбоцитопения	
Частота > 20%	
Сетчатое ливедо Мигрень Инсульт	
Частота > 10%	
Тромбоэмболия легочных артерий Транзиторные ишемические атаки Спонтанные аборт на поздних сроках беременности Утолщение/дисфункция клапанов сердца Гемолитическая анемия	
Частота > 1%	
Преэклампсия Эписиндром Язвы ног Преходящая слепота (amaurosis fugax) Инфаркт миокарда Эклампсия Тромбоз артерий нижних конечностей Тромбоз вен верхних конечностей Тромбоз артерий верхних конечностей Псевдоваскулитные поражения Гангрена пальцев рук и ног Кардиомиопатия Стенокардия Вегетации на клапанах Поражение почек** Мультиинфарктная деменция Некрозы кожи Аваскулярный некроз костей Легочная гипертензия Тромбоз подключичной вены Острая энцефалопатия Рестенозы после аортокоронарного шунтирования Поражение ЖКТ*** Тромбоз артерий сетчатки Инфаркт селезенки Легочный микротромбоз Нейропатия зрительного нерва	
Частота < 1%	
Транзиторная амнезия Тромбоз мозговых вен Церебральная атаксия Внутрисердечный тромбоз Инфаркт поджелудочной железы Синдром Аддисона Поражение печени**** Тромбоз вен сетчатки Кровоизлияния в ногтевое ложе Послеродовой кардиопульмональный синдром Другие типы поражения легких*****	
* Симптомы расположены по частоте.	****Синдром Бадда — Киари, тромбоз мелких почечных вен.
** Тромбоз клубочков, инфаркт почек, тромбоз почечных артерий, тромбоз почечных вен.	*****Острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСВ), легочные геморрагии, тромбоз легочной артерии.
***Ишемия пищевода и кишечника.	

Таблица 5. Клинические признаки АФС у 189 пациентов (собственные данные)

Признаки	Число больных абс.	%
Тромбозы	161	85,2
артериальные	29	15,3
венозные	61	32,3
артериальные и венозные	71	37,6
Спонтанные аборт* <sup>*</sup>	115/81	70,4
Тромбоцитопения	98	51,6
Сетчатое ливедо	110	58,2
Поражение клапанов сердца	48	25,4
Хореоформные гиперкинезы	33	17,5
Эписиндром	48	25,4
Поперечный миелит	7	3,7
Мигрень	167	88,4
Асептические некрозы костей	19	10,1

\* Спонтанные аборт: в числителе — число женщин со спонтанными абортами в анамнезе; в знаменателе — число женщин, имевших беременности на фоне заболевания; в колонке % — процент женщин со спонтанными абортами.

Таблица 6. Предварительные классификационные критерии «катастрофического» АФС

1. Поражение не менее 3 органов, систем и/или тканей\*
2. Одновременное развитие клинико-лабораторных нарушений в течение менее 1 нед
3. Гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в одном органе/ткани\*\*
4. Лабораторное подтверждение АФС, основанное на обнаружении аФЛ (ВА, и/или аКЛ, и/или аβ<sub>2</sub>-гликопротеин I)\*\*\*  
 Определенный катастрофический АФС:  
 наличие у больного всех 4 критериев  
 Вероятный катастрофический АФС:  
 все 4 критерия, но поражение только 2 органов, систем и/или тканей;  
 все 4 критерия, но в отсутствие лабораторного подтверждения наличия аФЛ в течение по крайней мере 6 нед. после получения положительных результатов первого исследования (вследствие ранней гибели пациентов, которым ранее не проводилось определение аФЛ);  
 1, 2 и 4-й критерии;  
 1, 3 и 4-й критерии в сочетании с развитием 3-го тромбоза за период более 1 нед, но менее 1 мес, несмотря на антикоагулянтную терапию

\* Обычно окклюзию сосудов подтверждают с помощью инструментальных методов (ангиография, доплеровское исследование). Подтверждением поражения почек служат повышение уровня креатинина на 50% от исходного, тяжелая системная артериальная гипертензия (>180/100 мм рт. ст.) и/или выраженная протеинурия (>500 мг/24 ч).

\*\* Должен присутствовать тромбоз, хотя не исключаются признаки васкулита.

\*\*\* Если у пациента ранее не был диагностирован АФС, для лабораторного подтверждения необходимо, по крайней мере, двукратное выявление аФЛ в течение 6 нед (необязательно во время ярких клинических проявлений) согласно классификационным критериям АФС [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987; 26 (suppl 2): 19 (abst).
2. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:366-374.
3. Asherson R. The catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). [http://www.rheuma21st.com/archives/report\\_iv\\_congibero\\_arg\\_asher-son.html](http://www.rheuma21st.com/archives/report_iv_congibero_arg_asher-son.html)
4. Wilson W.A., Gharavi A., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М. 2004.
6. Levine J., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
7. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М., 2003.
8. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019.
9. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International Consensus Statement on Classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.



## Уважаемые читатели!

# В Издательском доме «АБВ-пресс» готовится к печати книга «СЕМИНАР ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МАММОЛОГИИ»

Извещение	ООО «АБВ-пресс» получатель платежа		
	Расчетный счет 40702810200001012010		
	в ОАО КБ «Мастер-банк», Москва		
	наименование банка		
	Корреспондентский счет 30101810800000000337		
	ИНН 7729502234		КПП 772901001
	БИК 044585337		Код ОКПО 71989960
	Индекс		Адрес
	Ф.И.О.		
	Вид платежа		Дата
Книга «Семинар по клинической маммологии»			230 руб.
Кассир	Подпись плательщика _____		
Квитанция Кассир	ООО «АБВ-пресс» получатель платежа		
	Расчетный счет 40702810200001012010		
	в ОАО КБ «Мастер-банк», Москва		
	наименование банка		
	Корреспондентский счет 30101810800000000337		
	ИНН 7729502234		КПП 772901001
	БИК 044585337		Код ОКПО 71989960
	Индекс		Адрес
	Ф.И.О.		
	Вид платежа		Дата
Книга «Семинар по клинической маммологии»			230 руб.
Подпись плательщика _____			

### «СЕМИНАР ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МАММОЛОГИИ»

под редакцией академика РАН  
и РАМН профессора М.И.Давыдова  
и профессора В.П.Летягина  
(срок выхода – апрель 2006 г.).

**Стоимость книги – 230 руб.**

#### Как оформить заказ на книгу:

- Заполните бланк заказа, извещение и квитанцию.
- Перечислите деньги на указанный расчетный счет по приложенной квитанции либо используйте ее как образец.
- Отправьте заполненный бланк заказа и квитанцию об оплате по адресу:  
125047, Москва,  
2-я Тверская-Ямская ул.,  
д. 40/3, оф. 313,  
Издательский дом  
«АБВ-пресс».  
Тел./факс: 411 66 28  
или по e-mail:  
**wpr@netoncology.ru**

## Б Л А Н К   З А К А З А

Я заказываю книгу «СЕМИНАР ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МАММОЛОГИИ»

Ф.И.О. ....

Телефон .....

Адрес с почтовым индексом .....