

УДК 616.005.06

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Е.В. Малышева

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; респираторные заболевания; легочные васкулопатии. Изучены и приведены современные данные об антифосфолипидном синдроме (АФС), включающие определение, биологические субстраты, патогенез, клинические формы и признаки, лабораторные критерии. Отмечена взаимосвязь легочных проявлений АФС с рядом заболеваний легких: хронической обструктивной болезнью, бронхиальной астмой, пневмонией и др.

Еще в начале XX в. исследователей привлек факт обнаружения в крови больных сифилисом особых антител, реагирующих на липиды [1–2]. В дальнейшем подобные антитела также обнаружили у больных аутоиммунными заболеваниями и у перенесших хронические инфекции. Собственно антифосфолипидный феномен был впервые описан в 1985 г. G.R.V. Hughes [3] и обозначен как клинико-лабораторный комплекс в 1986 г. [4]. В настоящий момент *антифосфолипидный синдром* (АФС) представляет собой системное нарушение гемостаза, сопровождающееся гиперпродукцией антител к отрицательно заряженным фосфолипидам, со склонностью к тромбообразованию на фоне тромбоцитопении и, как следствие, полиорганной заинтересованностью.

Общим отличительным признаком *фосфолипидов* (ФЛ) является наличие остатка фосфорной кислоты, который образует сложноэфирную связь с гидроксильной группой *sn*-С-3 глицерина. Остаток фосфорной кислоты может образовывать сложноэфирную связь с гидроксильными группами *аминоспиртов* (холин, этаноламин или серин) или *полиспиртов* (инозитол). При взаимодействии с глицерином двух остатков фосфатидовой кислоты образуется *дифосфатидилглицерин* (кардиолипин) – фосфолипид внутренних мембран митохондрий. *Лизофосфолипиды* образуются из фосфатидовой кислоты при ферментативном отщеплении одного из ацильных остатков.

Фосфатидилхолин (ФХ) – широко распространенный фосфолипид клеточных мембран. В *фосфатидилэтаноламине* (ФЭА) вместо остатка холина содержится этаноламин, в *фосфатидилсерине* (ФС) – остаток серина, в *фосфатидилинозите* (ФИ) – остаток циклического многоатомного спирта миоинозита. Его производное – *фосфатидилинозит-4,5-дифосфат* – важный в функциональном отношении компонент биологических мембран. При ферментативном расщеплении (фосфолипазой) он образует два вторичных мессенджера – *диацилглицерин* (ДАГ) и *инозит-1,4,5-трифосфат* (ИФ₃).

Наряду с отрицательно заряженной фосфатной группой в некоторых фосфолипидах, например в ФХ и ФЭА, присутствуют положительно заряженные группировки. За счет уравнивания зарядов эти молекулы в целом **нейтральны**. Напротив, в ФС один положительный и один отрицательный заряды, имеющиеся в остатке се-

рина, дают суммарный **отрицательный** заряд, а ФИ (без дополнительных группировок) в целом заряжен **отрицательно** за счет фосфатной группы [5].

Результаты ряда авторов свидетельствуют о том, что *антифосфолипидные антитела* (аФЛ) преимущественно реагируют с **отрицательно** заряженными молекулами ФС, ФИ и другими соединениями (сосудистый гепарансульфат протеогликана, хондроитинсульфатный компонент тромбомодулина). Очевидно, эта «нацеленность» неслучайна, ведь фосфолипиды способны проявлять биологическую активность. Так, установлено, что ряд рецепторов клеток (рецепторы инсулиновые, факторов роста и др.) обладают протеинкиназной активностью, а в роли кофактора протеинкиназ выступают ФИ, ФС и реже ФЭА [6]. ФИ-опосредованный путь передачи сигнала приводит не только к активации транскрипции в клетке, но и к трансформации мембранных белков узнавания (рецепторы), адгезии и ряда важных ферментов [7].

Особенно большой интерес представляет связь между синтезом аФЛ и *апоптозом* (программированной гибелью клеток). Напомним, что основная черта клеточного апоптоза – асимметрия фосфолипидной мембраны с экспонированием отрицательно заряженного фосфолипида фосфатидилсерина (ФС), который, как и кардиолипин, является мишенью для антифосфолипидных антител (аФЛ). Экспонирование ФС на внешней мембране клеток является самым ранним проявлением клеточного апоптоза, предшествующим фрагментации ДНК и нарушению целостности мембраны. Постепенная утрата мембранной асимметрии и блокировка перехода мембранного ФС в наружный слой характерны для процессов старения клеток [8]. Известно, что при активации тромбоцитов экспонирование ФС ассоциируется с активацией свертывания. В клеточной мембране ФЛ образуют двойной слой с выраженной асимметрией. Отрицательно заряженные ФЛ создают поверхность, на которой происходит сборка ферментных комплексов двух основных звеньев коагуляционного каскада. В одном из них (теназный комплекс) фактор X активируется комплексом факторов IXа и VIIа, а в другом – протромбиназная реакция – происходит конверсия протромбина в тромбин ферментным комплексом, состоящим из фактора Xа и Va (протромбиназный комплекс). Взаимодей-

ствие факторов IXa, Xa и протромбина с липидной поверхностью происходит посредством образования кальцийзависимого мостика между остатками гамма-карбоксиглутаминовой кислоты этих белков и отрицательно заряженными полярными группами ФЛ. Связывание с липидной поверхностью приводит к увеличению локальной концентрации и эффективного расположения коагуляционных факторов, что способствует максимальной скорости протекания реакции. Любые вещества, мешающие сборке этих комплексов на фосфолипидной поверхности, в т. ч. антитела к ФЛ, способны повышать уровень образования тромбина и нарушать свертывание крови [4, 9–10]. Отрицательно заряженные фосфолипиды принимают участие в фактор VIII- и фактор IXa-зависимой активации фактора X на эндотелиальных клетках (ЭК), а анексин V полностью ингибирует эту реакцию. Подвергнутые апоптозу ЭК обладают способностью увеличивать скорость активации фактора X, что ассоциируется с повышенным экспонированием ФС. Сходным образом увеличение экспозиции анионных фосфолипидов на мембране моноцитов сопровождается повышением активности протромбиназного комплекса. Имеются данные о том, что эндотоксинстимулированные ЭК и тканевые факторы, экспрессируемые моноцитами в процессе развития апоптоза, проявляют прокоагулянтную активность, а стимулы, подавляющие активность тромбомодулина и гепарансульфата (провоспалительные цитокины, эндотоксины, гипоксия, гомоцистеинемия), обладают способностью индуцировать апоптоз ЭК. В недавних исследованиях было показано, что аФЛ обладают способностью связываться с поверхностью ЭК, подвергнутых апоптозу, и сами индуцируют процесс апоптоза ЭК, причем связывание аФЛ с находящимися в апоптозе клетками зависит от присутствия $\beta 2$ -ГП1. Все эти данные свидетельствуют о том, что аФЛ-индуцированное нарушение нормальных механизмов апоптоза ЭК может иметь важное значение в развитии нарушений свертывания крови при антифосфолипидном синдроме.

Важную роль в процессе взаимодействия аФЛ с ЭК играет $\beta 2$ -ГП1. При антифосфолипидном синдроме отмечена достоверная корреляция между обнаружением антифосфолипидных антител, антиэндотелиальных антител и антител к $\beta 2$ -ГП1. Установлено, что $\beta 2$ -ГП1 может экспрессироваться на мембране ЭК, а *in vitro* $\beta 2$ -ГП1 индуцирует связывание аФЛ с ЭК. При этом $\beta 2$ -ГП1-зависимое связывание аФЛ и ЭК приводит к активации эндотелия: гиперэкспрессии молекул адгезии (Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1), увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия. О роли $\beta 2$ -ГП1 свидетельствует тот факт, что поликлональные и моноклональные антитела к $\beta 2$ -ГП1 *in vitro* индуцируют экспрессию Е-селектина (ELAM-1) на мембране ЭК и секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) и простагландина E2. Таким образом, аФЛ *in vitro* имитируют активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), обладающих выраженной прокоагулянтной активностью [10].

Распространенность АФС в популяции неизвестна. АФЛ обнаруживаются в сыворотке у 2–4 % (в высоком титре – менее чем у 0,2 %) пациентов, чаще пожилого, чем молодого возраста. АФЛ иногда обнаруживаются у больных воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С

и др.), у пациентов со злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.). Необходимо отметить, что нередко выявляемое на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций повышение уровня аФЛ (как правило, транзиторное) редко сопровождается развитием тромботических осложнений. Это связывают с различиями в иммунологических свойствах аФЛ при АФС и инфекционных заболеваниях: у больных с АФС формируются $\beta 2$ -ГП1-зависимые антикардиолипидные антитела. Ряд вирусных инфекций (вирус Эпштейн–Барр, вирус герпеса и т. д.) способствуют повышению титра антител к ФЛ, поэтому для достоверности диагноза АФС требуется наблюдение и контроль клинико-иммунологических показателей тромбоза в динамике [11–12]. Заболевание чаще развивается в молодом возрасте, чем в пожилом, описано у детей и даже у новорожденных. В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин. Однако среди больных первичным АФС отмечается увеличение доли мужчин. Клинические проявления АФС развиваются у 30 % больных с ВА и у 30–50 % больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG и АКЛ. АФЛА обнаружены у 21 % больных молодого возраста, перенесших ИМ, и у 18–46 % перенесших инсульт, у 12–15 % женщин с рецидивирующими спонтанными абортными, примерно у трети больных СКВ. В случае обнаружения аФЛ при СКВ риск развития тромбозов увеличивается до 60–70 %, а при их отсутствии – снижается до 10–15 % [13].

Выделяют следующие основные формы АФС [14]:

- АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС);
- АФС у больных с волчаночно-подобными проявлениями;
- первичный АФС;
- «катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия/васкулопатия) с острым мультиорганным тромбозом;
- другие микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром);
- HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность);
- ДВС-синдром;
- гипопротромбинемический синдром;
- «серонегативный» АФС.

Критерии диагностики АФС, которые были сформулированы в октябре 1998 г. на VIII международном симпозиуме, *делятся на клинические и лабораторные. Клинические признаки АФС разнообразны и зависят от локализации невоспалительной тромботической васкулопатии сосудистого русла.*

Клинические критерии АФС:

1. Сосудистые тромбозы.

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза сосудов малого диаметра, в любых тканях или органах. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. При гистологическом исследовании тромбоз

должен быть представлен значительными изменениями сосудистой стенки невоспалительного характера.

2. Заболевания беременных:

а) один или более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й или позже неделе нормальной беременности, причем нормальная морфология плода должна быть документирована данными ультразвукового сканирования или непосредственным исследованием плода;

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода к 34-й или ранее неделе беременности вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности;

в) три или более необъяснимых последовательных аборта до 10-недельного срока беременности. При этом без патологических или анатомических аномалий и/или гормональных нарушений у матери, причем хромосомные причины должны быть исключены у отца и матери.

Лабораторные критерии АФС:

1. Умеренный или высокий уровень антител к КЛ класса IgG и/или IgM в крови в двух или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, измеренных путем стандартного и иммуноферментного метода (ИФА) для β 2-ГП-I-зависимых антител к КЛ.

2. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в двух или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель.

Достоверный АФС диагностируется при наличии, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного критерия [15].

В рамках АФС описаны следующие *формы легочной патологии* [16]:

- эмболия и инфаркт легких наблюдаются примерно у трети пациентов с рецидивирующим тромбозом глубоких вен голени [17–18] и нередко приводят к легочной гипертензии, а затем правожелудочковой недостаточности [19–20]. Иногда легочная гипертензия сочетается с изолированной недостаточностью трехстворчатого клапана [21];
- острый респираторный дистресс – синдром взрослых [22];
- внутриальвеолярные легочные кровоизлияния [23];
- тромбоз крупных и мелких легочных сосудов [24–25];
- фиброзирующий альвеолит [26];
- послеродовый кардиопульмональный синдром, характеризующийся высокой лихорадкой, плевритом, одышкой и легочными инфильтратами [27];
- рефрактерная невоспалительная легочная васкулопатия [28].

Таблица 1

Клинические проявления отдельных систем, ассоциирующиеся с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [13]

Осложнения	Частота аФЛ, %	Примечание
Кардиологические: клапаны сердца, коронарные артерии, мелкие артерии, окклюзия шунта	– 90 – при поражении створок клапанов сердца; – 20 – при инфаркте миокарда; – 33 – после аортокоронарного шунтирования	Инфаркт миокарда Кардиомиопатия
Кожные: сетчатое ливедо, инфаркты ногтевого ложа, язвы	50	Дилатация поверхностных вен Ишемия, гангрена Тромбозы артериол, венул дермы
Гематологические: тромбоцитопения, Кумбс-позитивная анемия	50	СКВ
Неврологические: инсульт, полинейромышечный комплекс, мигрень, деменция, судороги, синдром Гийена–Барре, хорея, поперечный миелит	от 40 до 50	Тромбозы крупных сосудов мозга Тромбозы мелких сосудов мозга
Глазные: атрофия зрительного нерва, тромбоз артерий и вен сетчатки	44	Инфаркты сетчатки Мягкие экссудаты вследствие окклюзии артериол сетчатки
Почечные: тромбоз артерий почек, злокачественная артериальная гипертензия	неизвестно	Почечная недостаточность
Костные: асептический некроз костей	неизвестно	–
Легочные: легочная гипертензия, тромбоз эмболия сосудов легких	неизвестно	–
Надпочечники: надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона	неизвестно	Тромбоз сосудов надпочечников
Акушерские: спонтанные аборт, внутриутробная гибель плода	30	Инфаркт плаценты
Сосуды конечностей: тромбозы глубоких вен, артериальные тромбозы	19	Легочные эмболии

Основное, достаточно хорошо изученное легочное проявление АФС – легочная тромбоэмболическая болезнь – практически не отличается от «обычной» тромбоэмболии у пациентов без аФЛ и может быть первым проявлением заболевания. Весьма характерны рецидивы легочных тромбозов. При АФС частота легочной гипертензии составляет 1,8–3,5 %, а частота обнаружения аФЛ у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией колеблется от 10 до 20 % [29–30].

Тем не менее, в доступной нам научной литературе практически не встречаются сведения об исследованиях АФС при наиболее распространенных бронхолегочных заболеваниях, таких как ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония и др. Недостаточное внимание к этой взаимосвязи, на наш взгляд, более чем необоснованно. Так, в работах J. Sauleda [31], посвященных доказательству аутоиммунной природы ХОБЛ, показано, что у 34 % пациентов с данной патологией были аномально высокие уровни титра антинуклеарных антител (ANA), что в 11 раз превышало аналогичные показатели в контрольной группе.

Обострение хронической обструктивной болезни легких рассматривают как фактор риска глубоких тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Если такой пациент прикован к постели больше 3-х дней, имеет острую пневмонию на фоне дыхательной недостаточности, он входит в группу риска. При появлении жалоб на боли в нижних конечностях риск еще более увеличивается. У 9,7 % больных с обострением хронических обструктивных процессов в легких выявлен глубокий тромбоз вен нижних конечностей. В 1997 г. Y. Yang и соавт. [32] анализировали результаты аутопсий умерших от обострения хронической обструктивной болезни легких и обнаружили ТЭЛА мелких артерий в 89,9 % случаев (множественные поражения) и в 18,4 % – тромбозы проксимальных ветвей легочных артерий. Сама по себе летальность от обострения ХОБЛ составляла 8 % в течение срока госпитализации и 23 % в течение года после выписки из стационара, тромбоэмболизм оказался главной причиной такого роста летальности. Клиника обструктивных болезней легких в фазе обострения мимикрирует с клиникой ТЭЛА, диагностику зачастую осложняет правожелудочковая недостаточность. Эти факторы затрудняют адекватные исследования эпидемиологии и патофизиологии ТЭЛА у данной категории больных.

В исследованиях О.Т. Rutschmann [33], наоборот, указано, что, несмотря на серьезные клинические подозрения ТЭЛА (48 %) у больных с обострением ХОБЛ, только в 23 % случаев диагноз был подтвержден повышением концентрации Д-димеров, и в 6,2 % случаев были обнаружены характерные изменения при КТ легких. А проведение дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей только в 2-х случаях из 90 указало на глубокий тромбоз. Следовательно, у больных ХОБЛ доказан высокий риск развития ТЭЛА, а в практической медицине широко применяются прямые антикоагулянты при лечении обострений ХОБЛ 3–4 степени, но патогенетические механизмы данного осложнения еще достаточно не изучены. Не исключена и антифосфолипидная природа тромботических осложнений при ХОБЛ.

Резюмируя вышесказанное, приходим к выводу.

1. Фосфолипиды являются не только структурным компонентом биологических мембран, но и принимают непосредственное участие в качестве биологически активных веществ в ряде важнейших процессов, таких как апоптоз, иммунный контроль, гемокоагуляция, старение клетки и др.

2. Ряд патологических состояний человека ассоциированы с выработкой антител к фосфолипидам (АФС).

3. Присутствие аутоагрессии против ФЛ при бронхолегочной патологии очевидно, но мало изучено и не систематизировано.

4. Отсюда, исследование АФС у больных с патологией дыхательной системы является перспективным направлением в плане влияния на лечение и прогноз заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alarcon Segovia D. The antiphospholipid story // J. Rheumatology. 2003. № 10. P. 1893-1896.
2. Pangborn M.C. A new serologically active phospholipid from beef heart // Proc. Soc. Exp. Biol. 1941. № 48. P. 484-486.
3. Hughes G.R.V., Harris E.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome // J. Rheumatol. 1986. № 13. P. 486-489.
4. Hanly J.G. Antiphospholipid syndrome // CMAJ. 2003. V. 168 (13). P. 1675-1682.
5. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. 4-е изд. М.: Дрофа, 2005. 544 с.
6. Алесенко А.В. Функциональная роль липидов в экспрессии клеточных онкогенов // Успехи биол. химии. 1993. Т. 33. С. 85-105.
7. Cook R.M., Miller Y.E., Bunn P.A. Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging, and treatment // Curr. Probl. Cancer. 1993. V. 17. P. 69-141.
8. Любецкий А.В., Себякин Ю.Л. Проблемы структурного моделирования плазматических мембран на основе микросом: стабильность и направленный транспорт in vivo // Успехи биол. химии. 1994. Т. 34. С. 131-166.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 2-е изд., доп. М.: Ньюдиамед, 2001.
10. Heshmat N.M., El-Kerdany T.H. Serum levels of vascular endothelial growth factor in children and adolescents with systemic lupus erythematosus // Pediatr. Allergy Immunol. 2007. V. 18 (4). P. 346-353.
11. Avcin T., Cimaz R., Silverman E.D., Cervera R., Gattorno M., Garay S., Berkun Y., Sztajnbock F.R., Silva C.A., Campos L.M., Saad-Magalhaes C., Rigante D., Ravelli A., Martini A., Rozman B., Meroni P.L. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry // Pediatrics. 2008. V. 122 (5). P. 1100-1107.
12. Ravelli A., Martini A. Antiphospholipid syndrome in pediatrics // Rheum Dis. Clin. North Am. 2007. V. 3 (3). P. 499-523.
13. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004. С. 337-343.
14. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. [и др.] Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром // Терапевт. архив. 1993. № 3. С. 64.
15. Насонов Е.Л. Ревматология // Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 145-146.
16. Espinosa G., Cervera R., Font J., Asherson R.A. The lung in the antiphospholipid syndrome // Ann. Rheum. Dis. 2002. V. 61. P. 195-198.
17. Asherson R.A., Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung // J. Rheumatology. 1995. № 22. P. 62-66.
18. Brucato A., Baudo F., Barberis M. [et al.] Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome // J. Rheumatol. 1994. № 2. P. 942-944.
19. Asherson R.A., Oakley C.N. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. 1986. № 13. P. 1-5.
20. Luchi M.E., Asherson R.A., Lahita R.G. Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis: Association with antiphospholipid antibodies // Arthritis Rheum. 1992. V. 35. P. 700-705.
21. Turijansku A.A., Finkelman J.D., Vazquez B.M. Isolated tricuspid valve disease in antiphospholipid syndrome // Lupus. 1998. V. 8. P. 474-476.

22. Ghosh S., Walters H.D., Joist J.H., Osborn T.G., Moore T.L. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome // *J. Rheumatol.* 1993. V. 20. P. 1406-1408.
23. Howe H.S., Boey M.L., Fong K.Y., Feng P.H. Pulmonary haemorrhage, pulmonary infarction and the lupus anticoagulant // *Ann. Rheum. Dis.* 1988. V. 47. P. 869-872.
24. Gertner E., Lie J.T. Pulmonary capillaritis, alveolar haemorrhage and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* 1993. V. 20. P. 1224-1228.
25. Maggiorine M., Knoblauch A., Schneider J. [et al.] Diffuse microvascular pulmonary thrombosis in primary antiphospholipid syndrome // *Eur. Resp. J.* 1997. V. 10. P. 727-730.
26. Savin H., Huberman M., Koh E. [et al.] Fibrosing alveolitis associated with primary antiphospholipid syndrome // *Br. J. Rheumatology.* 1994. V. 33. P. 977-980.
27. Kelion A.D., Cockroft J.R., Ritter J.M. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis // *Postgrad. Med. J.* 1994. V. 71. P. 233-235.
28. Kerr J.E., Poe R., Kramer Z. Antiphospholipid antibody syndrome presenting as a refractory non-inflammatory pulmonary vasculopathy // *Chest.* 1997. V. 112. P. 1707-1710.
29. Pangborn M.C. Isolation and of a serologically active phospholipid from beef heart // *J. Biol. Chem.* 1942. V. 143. P. 247.
30. Sandaval J., Amigo M.C., Barragan R. [et al.] Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension. Treatment with Thromboendarterctomy // *J. Rheumatol.* 1996. V. 23. P. 772-775.
31. URL: <http://thoracic.org/newsroom/press-releases/resources/111510-Saule-da.pdf>
32. Duan S., Yang Y., Li Xu, Liang Xi [et al.] Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Chin. Med. J.* 2010. V. 123 (12). P. 1510-1514.
33. Rutschmann O.T., Cornuz J., Poletti P.A. [et al.] Should Pulmonary Embolism be Suspected in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 121-125.

Поступила в редакцию 19 апреля 2012 г.

Agapova Yu.R., Gulin A.V., Malysheva E.V. ANTIPHOSPOLIPID SYNDROM AT BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

Modern data on antiphospholipid syndrome (APS), including the definition, biological substrates, pathogenesis, clinical forms and signs, laboratory criteria are studied and presented. The relationship of pulmonary manifestations of APS with a range of lung disease – chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pneumonia and other lung diseases are noted.

Key words: antiphospholipid syndrome; respiratory disease; pulmonary vasculopathy.