

ЭВОЛЮЦИЯ ФОРМ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН

Н. Н. Чапаева, И. О. Маринкин, С. В. Айдагулова, А. А. Фирман

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Проанализированы клинические данные, полученные при комплексном обследовании, динамическом наблюдении и лечении в течение 7 лет 68-ми пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС). В начале наблюдения первичный АФС зарегистрирован у 37-ми пациенток; из них у 17-ти установлено выраженное в различной степени, но неуклонное прогрессирование заболевания с развитием вторичного АФС. Развитию тромбоза — основного клинического проявления АФС — предшествовало появление «малых» признаков заболевания: сетчатого ливедо, мигрени, патологии клапанов сердца, тромбоцитопении, геморрагического синдрома и признаков синдрома Рейно, которые следует расценивать как ранние признаки АФС и предпринимать своевременное назначение патогенетической терапии.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, клинические проявления, эволюция заболевания.

Чапаева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-39-24, e-mail: n.chapaeva@mail.ru

Маринкин Игорь Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 222-32-04, e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Айдагулова Светлана Владимировна — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-35-60, e-mail: a_sv@ngs.ru

Фирман Александр Александрович — студент 5 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, группа 23 ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: afirman@yandex.ru

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя различные формы акушерской патологии, венозные и/или артериальные тромбозы и другие системные проявления, патогенетически связанные с гиперпродукцией антител к фосфолипидам [1]. АФС относят к числу редких заболеваний — 0,05 % больных в общей популяции, при этом женщины страдают в 5 раз чаще, чем мужчины [4]. Тем не менее, АФС занимает первое место по частоте среди приобретенных тромбофилий и, в отличие от других протромботических состояний, например, дефицита белков C, S, антитромбина III и гипергомоцистеинемии, при которых возникновение тромбозов ограничено венозным или артериальным руслом, тромботический процесс при АФС является диффузным [3, 5]. Своеобразие АФС как тромбофилии также связано с наличием так называемых малых проявлений заболевания наряду с «большими» — тромбозами и акушерской патологией, которые в комплексе с циркуляцией антифосфолипидных антител рекомендуют считать классификационными критериями АФС [6].

В отношении роли «малых» проявлений АФС, в частности, сетчатого ливедо, неврологических расстройств, тромбоцитопении, трофических язв и других, существуют противоречивые мнения, несмотря на то, что взаимосвязь большинства из них с антифосфолипидными антителами считается доказанной [1, 2]. Но, по мнению некоторых экспертов международного общества тромбозов и гемостаза [7], включение «малых» признаков в критерии диагностики АФС может привести к снижению диагностической специфичности последних. Это подчеркивает роль проспективных исследований пациентов с «малыми» проявлениями АФС. Не менее важным аспектом изучения АФС и ведения пациентов является вопрос «первичного» (ПАФС) и «вторичного» АФС (ВАФС), поскольку фундаментальные основы тромбоза одинаковы и не зависят от ассоциации с другим аутоиммунным заболеванием.

Цель исследования — изучить клинические проявления АФС в динамике 7-летнего наблюдения и лечения пациенток с выделением ранних маркеров заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные, полученные при комплексном обследовании 68-ми пациенток с АФС в возрасте $47,0 \pm 9,2$ года и ретроспективном анализе их медицинской документации. В динамике наблюдения проведены общеклинические, лабораторные, функциональные и инструментальные исследования, в том числе определение антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта, антител классов M и G к кардиолипину) и антител к нативной и денатурированной ДНК. Комплексное обследование включало в себя развернутую диагностику нарушений системы гемостаза, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и другие методы. Результаты обработаны с помощью пакета стандартных программ Excel for Windows; при использовании критерия Стьюдента различия между группами считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Результаты исследования. Диагноз АФС основан на повторном (с интервалом не менее 12 нед) выявлении антифосфолипидных антител в сыворотке крови: антител к кардиолипину — у 25-ти (37 % пациенток) и волчаночного антикоагулянта — у 56-ти (83 %) с колебаниями титров в период 7 лет. В соответствии с диагностическими

критериями АФС [1, 3] в начале наблюдения первичный АФС (ПАФС) установлен у 37-ми пациенток, вторичный АФС (ВАФС) в сочетании с системной красной волчанкой (СКВ) — у 27-ми и АФС в сочетании с волчаночноподобным синдромом — у четырех женщин. Развитие СКВ сопровождалось детекцией антител к нативной и денатурированной ДНК.

По данным анамнеза, средний возраст начала заболевания составил $32,5 \pm 10,4$ года. В дебюте АФС наиболее часто отмечены привычное невынашивание беременности — у 24-х (35 %) пациенток, артериальные тромбозы — у 21-й (31 %), венозные тромбозы — у 15-ти (22 %), небактериальный тромботический эндокардит — у восьми (12 %). Диагноз АФС был установлен через $9,0 \pm 7,6$ года от начала заболевания.

У 53-х (78 %) пациенток в среднем за 11 лет до развития манифестных клинических проявлений АФС выявлялись «малые» признаки АФС. Самыми частыми «ранними» проявлениями АФС были и самые распространенные — мигрень или мигреноподобные головные боли (19 из 53-х пациенток) и сетчатое ливедо (у 13-ти). У семи человек выслушивались сердечные шумы, и эхокардиографически диагностированы пролапс и/или утолщение створок митрального клапана с незначительной митральной регургитацией. Кроме того, у 16-ти пациенток имели место повышенная кровоточивость по петехиально-пятнистому типу, у девяти — признаки синдрома Рейно и у четырех — синкопальные состояния. В трех случаях зарегистрирована тромбоцитопения, при этом можно полагать, что ее распространенность, как и поражения клапанов, были более частыми, но не задокументированными.

Геморрагический синдром, как и другие «малые» проявления АФС, у пациенток не были связаны с приемом антикоагулянтов и других препаратов, влияющих на систему гемостаза, так как учитывались только проявления, предшествующие постановке диагноза АФС и назначению соответствующей терапии.

В течение 7-летнего периода наблюдения отмечено отчетливое увеличение частоты всех основных клинических проявлений АФС (табл. 1).

Таблица 1

Динамика частоты клинических проявлений АФС, n = 68

Клинические проявления	Начало наблюдения		Окончание наблюдения	
	Абс.	%	Абс.	%
Сетчатое ливедо	44	65	51	75
Мигрень	39	57	40	59
Привычное невынашивание беременности	28	41	29	43
Поверхностный тромбофлебит	22	32	24	35
Ишемический инсульт	18	27	20	30
Транзиторные ишемические атаки	10	15	18	26
Легочная гипертензия	9	13	17	25
Ишемическая офтальмопатия	8	12	10	15
Легочная эмболия	5	7	7	10
Трофические язвы	5	7	7	10
Тромбоз глубоких вен	4	6	5	7

У 25-ти пациенток (36 %) наблюдались повторные тромбозы. Рецидивирование тромбозов достоверно чаще встречалось при ВАФС (60 против 26 %, $p < 0,05$), что связано с суммированием ряда тромботических факторов: циркуляция антифосфолипидных антител, активность основного заболевания, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, интеркуррентные инфекции как осложнения глюкокортикоидной терапии. У 15-ти (22 %) пациенток с АФС возникли дополнительные клинические маркеры заболевания: сетчатое ливедо, мигрень, энцефалопатия, легочная гипертензия, подногтевые геморрагии.

В начале наблюдения ПАФС имел место у 37-ми пациенток, из них у восьми в течение 7 лет возникли волчаночноподобные проявления, у пяти — СКВ и у четырех — смешанное заболевание соединительной ткани. В целом, за период наблюдения с 40 до 52 % возросло количество пациенток, страдающих ВАФС (табл. 2). Кроме того, у двух пациенток развился катастрофический АФС (КАФС) — редкое и опасное для жизни осложнение в виде острой полиорганной недостаточности вследствие окклюзии мелких сосудов с множественными тромбозами мелких и средних сосудов на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

Таблица 2

Эволюция форм антифосфолипидного синдрома в течение 7 лет, n = 68

Формы антифосфолипидного синдрома (АФС)	Начало наблюдения		Окончание наблюдения	
	Абс.	%	Абс.	%
Первичный АФС	37	54	20	30
АФС в сочетании с волчаночноподобным синдромом	4	6	12	18
Вторичный АФС	27	40	36	52
В том числе катастрофический АФС	0	0	2	3

Заключение. Наличие у пациенток антифосфолипидных антител ассоциировано не только с артериальными и венозными тромбозами и привычным невынашиванием беременности, но и с «малыми», или «дополнительными», клиническими проявлениями. Наличие «дополнительных» признаков подчеркивает уникальность АФС как тромбофилии; при этом не ясно, лежит ли в их основе тромбоз, поскольку антитромботическая терапия неэффективна в отношении данных проявлений [6].

Динамическое наблюдение и лечение 68-ми пациенток с АФС при отсутствии или наличии дополнительного аутоиммунного процесса продемонстрировало в различной степени выраженное, но неуклонное прогрессирование заболевания. Развитию тромбоза — основного клинического проявления АФС — предшествовало появление «малых» признаков заболевания: сетчатого ливедо, мигрени, патологии клапанов сердца, тромбоцитопении, геморрагического синдрома и признаков синдрома Рейно, которые следует расценивать как ранние признаки АФС и предпринимать своевременное профилактическое назначение патогенетической терапии.

Список литературы

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов. — М. : Литтерра, 2004. — 440 с.

2. Антифосфолипидный синдром / Н. Н. Чапаева, А. А. Демин, А. В. Ефремов, Г. И. Непомнящих. — Новосибирск : СО РАМН, 2003. — 262 с.
3. Khamashta M. A. Hughes syndrome : Antiphospholipid syndrome / M. A. Khamashta. — London : Springer-Verlag, 2006. — 598 p.
4. Meroni P. L. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome / P. L. Meroni, C. Chighizola // Rev. Med. Intern. — 2012. — Vol. 33, Suppl 2. — P. A2—4.
5. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring / V. Pengo, A. Banzato, G. Denas [et al.] // Autoimmun. Rev. — 2012.
6. Rand J. H. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome / J. H. Rand, L. R. Wolgast // Hemat. Am. Soc. Hemat. Educ. Progr. — 2012.
7. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome / E. Toubi, I. Krause, A. Fraser [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2005. — Vol. 23, N 4. — P. 499–504.

EVOLUTION OF FORMS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AT WOMEN

N. N. Chapaeva, I. O. Marinkin, S. V. Aigadulova, A. A. Phirman

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (c. Novosibirsk)

The clinical data obtained at complex inspection, dynamic supervision and treatment during 7 years at 68 patients with antiphospholipid syndrome (APS) are analysed. Primary APS is registered at 37 patients in the beginning of supervision; the steady progressing of disease of various degree with secondary AFS is registered at 17 patients from them. Thrombosis progress that is the main clinical manifestation of APS was preceded by emergence of «small» symptoms of a disease: livedo reticularis, migraines, pathologies of heart valves, thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome and signs of Raynaud syndrome which should be regarded as early signs of APS and lead to pathogenetic therapy.

Keywords: antiphospholipid syndrome, clinical manifestations, disease evolution.

About authors:

Chapayeva Natalia Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of hospital therapy and clinical pharmacology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 355-39-24, e-mail: n.chapaeva@mail.ru

Marinkin Igor Olegovich — doctor of medical sciences, professor, head of obstetrics and gynecology chair, rector at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», work phone: 8 (383) 222-32-04, e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Aydagulova Svetlana Vladimirovna — doctor of biological sciences, professor, head of laboratory of cellular biology and fundamental bases of reproduction at CRSL SBEI HPE

«Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», work phone: 8 (383) 226-35-60, e-mail: a_sv@ngs.ru

Phirman Alexander Aleksandrovich — student of the 5th course of medical faculty at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», group № 23 SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: afirman@yandex.ru

List of the Literature:

1. Nasonov E. L. Antiphospholipid syndrome / E. L. Nasonov. — M: Litterra, 2004. — 440 P.
2. Antiphospholipid syndrome / N. N. Chapayeva, A. A. Dyomin, A. V. Efremov, G. I. Nepomnyashikh. — Novosibirsk: SB RAMS, 2003. — 262 P.
3. Khamashta M. A. Hughes syndrome : Antiphospholipid syndrome / M. A. Khamashta. — London : Springer-Verlag, 2006. — 598 p.
4. Meroni P. L. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome / P. L. Meroni, C. Chighizola // Rev. Med. Intern. — 2012. — Vol. 33, Suppl 2. — P. A2—4.
5. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring / V. Pengo, A. Banzato, G. Denas [et al.] // Autoimmun. Rev. — 2012.
6. Rand J. H. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome / J. H. Rand, L. R. Wolgast // Hemat. Am. Soc. Hemat. Educ. Progr. — 2012.
7. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome / E. Toubi, I. Krause, A. Fraser [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2005. — Vol. 23, N 4. — P. 499–504.