



УДК 616.831-005.4:616-097

Б.Б. Адильбекова

НАО «Медицинский университет Астана», г.Нур-Султан

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, характеризующийся рецидивирующим тромбозом, рецидивирующими самопроизвольными абортами, тромбоцитопенией и повышенными уровнями антифосфолипидных антител (IgG или IgM). Обычно это связано с заболеваниями соединительной ткани.*

*Антифосфолипидные антитела – гетерогенная группа аутоантител, обнаруживаемых с помощью иммуноанализов и функциональных тестов на коагуляцию. Антигенными мишенями являются отрицательно заряженные фосфолипиды и сывороточные фосфолипид-связывающие белки. Последние антитела часто связаны с тромбозом, потерей плода и другими клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома. Эти антитела считаются этиологически важными при синдроме, хотя точные патогенные механизмы все еще не определены.*

*Предлагаемые механизмы включают опосредованное антителами вмешательство в гомеостаз коагуляции, активацию тромбоцитов и эндотелиальных клеток и иммунный ответ Т-клеток на сывороточные фосфолипид-связывающие белки. Основой терапии является антикоагуляция и антиагрегация, тогда как иммуносупрессия неэффективна.*

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, клинико-диагностические критерии, лечение

Антифосфолипидный синдром - это аутоиммунное заболевание, характеризующееся антифосфолипидными антителами и, по крайней мере, одним клиническим проявлением, наиболее частым из которых является венозный или артериальный тромбоз и рецидивирующая потеря плода [1-7]. Синдром возникает изолированно - первичный антифосфолипидный синдром [8, 9] или в связи с заболеваниями соединительной ткани (вторичный антифосфолипидный синдром), в частности, системная красная волчанка [10].

В 1906 году Wassermann идентифицировал сыворотку от пациентов с сифилисом, которые реагировали с экстрактами сифилитических тканей [11]. Тест на реакцию Wassermann первоначально был приписан реакционной способностью антител против антигенов, полученных из *Treponema pallidum*, пока не было обнаружено, что использование нормальных тканей человека и животных дает аналогичные результаты. Только в 1941 году Pangborn выделил кардиолипин (дифосфатидилглицерин) из сердца крупного рогатого скота, определив его как антигенный компонент теста на реакин [12]. Впоследствии сочетание кардиолипина, лецитина и холестерина легло в основу теста на сифилис и является тестом в лаборатории исследования венерических заболеваний [13].

В 1952 году Moore и Mohr определили два обстоятельства, при которых мог иметь место ложноположительный результат серологического теста на сифилис [14]. Временные реакции сопровождались острыми вирусными инфекциями и вакцинацией, тогда как постоянные (> 6 месяцев) реакции были связаны с аутоиммунными расстройствами, такими как системная красная волчанка, синдром Шегрена и ревматоидный артрит.

В 1952 году Conley и Hartman сообщили о случаях двух пациентов с геморрагическими расстройствами, у которых было продление времени протромбина в дополнение к ложноположительному результату серологического теста на сифилис. Это было первоначальное описание «антикоагулянта волчанки», обнаруженного продления фосфолипид-зависимого теста коагуляции *in vitro*. Последующая работа подтвердила, что антикоагулянт волчанки был обусловлен биологическим ложноположительным результатом серологического теста на сифилис [15] и, как это ни парадоксально, был связан с тромбозом *in vivo* [16], а не с кровоточащим диатезом.

И наконец, в 1983 году Harris и его коллеги описали радиоиммунологический анализ на антитела к антикардиолипину, который был значительно более чувствительным, чем предыдущие анализы связывания или анализы функциональной

коагуляции [17]. Эта разработка и последующее преобразование в иммуноферментный анализ (ИФА) [18], значительно облегчили последующие клинические и эпидемиологические исследования и описание антифосфолипидного синдрома. Термин «антифосфолипидный синдром» впервые предложен английским ревматологом G. Hughes в 1986 г., в связи с чем в англоязычной литературе его иногда обозначают как синдром Hughes.

### Эпидемиология

Распространенность АФС составляет на 100 тыс. человек от 20 до 50 случаев, а заболеваемость — примерно 5 случаев на 100 тыс. человек в год. АФС обычно возникает у молодых пациентов и людей среднего возраста, при этом 85 % заболевших находятся в возрастном диапазоне АФС около 35 лет, чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1). Соотношение между мужчинами и женщинами может варьировать в зависимости от формы заболевания (1:3,5 — при первичном АФС и 1:7 — при вторичном, связанном с СКВ). Антифосфолипидные антитела выявляются у 50% пациентов с СКВ [19,20,21], 30% лиц с инсультами/инфарктами в возрасте до 50 лет, 10–20% пациентов с венозными тромбозами [22,23]. В то же время они могут быть обнаружены (в низком титре) и у практически здоровых людей [24,25], особенно в пожилом возрасте. АФС может носить как спорадический, так и наследственный характер.

### Этиология

Одним из этиологических факторов АФС является воздействие факторов внешней среды. Особенно пусковым механизмом у некоторых лиц может играть инфекция (лепра, туберкулез, стафилококковые, стрептококковые инфекции, Q-лихорадка и др.), вирусные инфекции (гепатит С, инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, ВИЧ, и др.), а также факторы, связанные с более высоким риском тромбоза, включают в себя предыдущий анамнез тромбоза [26] и наличие антикоагулянта волчанки [27]. Чем выше уровень антикардиолипидных антител, тем выше риск тромбоза [28,29]. Традиционные факторы риска для тромбоза, как беременность и хирургические процедуры, также увеличивают риск у пациентов с антифосфолипидными антителами [30].

Патогенез Механизмы *in vivo*, ответственные за тромбоз и потерю плода у пациентов с АФС, остаются неизвестными, хотя было выявлено несколько потенциальных путей патогенеза. Не-

смотря на то, что многие пациенты с АФС имеют аутоиммунную патологию, тромбоз при АФС не сопровождается гистологическими признаками воспаления в стенке сосуда, однако при АФС присутствует воспалительный ответ эндотелиальных клеток, моноцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и комплемента [31]. АФА являются гетерогенной группой аутоантител, которые в значительной степени взаимодействуют с фосфолипид-связывающими белками плазмы крови. К фосфолипид-связывающим плазменным белкам в первую очередь относится  $\beta$ 2-гликопротеин I ( $\beta$ 2-ГПИ), а также протромбин, тромбомодулин, кининогены, антитромбин III, белок С, белок S, аннексин I, II и V [32].

Во-первых, антифосфолипидные антитела могут мешать функционированию каскада коагуляции, приводя к состоянию прокоагулянта [33]. Например, путем включения ингибирования путей активированного белка С и антитромбина III, ингибирования фибринолиза и активацию тканевого фактора.  $\beta$ 2-гликопротеин I может функционировать в качестве антикоагулянта *in vivo* [34], и, таким образом, антитела, которые нацелены на молекулу, могут вмешиваться в эту систему. Другие белки, которые важны для регуляции коагуляции, такие как протромбин, белки С и S, аннексин V, также могут быть мишенью для антифосфолипидных антител [33]. Наконец, есть доказательства того, что антифосфолипид может ингибировать связывание аннексина V с поверхностями прокоагулянта [35,36].

В некоторых зарубежных исследованиях изучалось специфическое взаимодействие между антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I и функцией эндотелиальных клеток *in vitro*. Прямое связывание  $\beta$ 2-гликопротеина I с поверхностью эндотелиальных клеток облегчается отрицательным зарядом на поверхности эндотелиальных клеток, повышенной поверхностной экспрессией отрицательно заряженного фосфатидилсерина во время апоптоза и тем фактом, что аннексин II действует как рецептор для связывания  $\beta$ 2-гликопротеин I к культивируемым эндотелиальным клеткам [37]. Таким образом, связывание антифосфолипидного антитела с поверхностью эндотелиальных клеток зависимым от  $\beta$ 2-гликопротеином I приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется повышением регуляции молекул адгезии клеточной поверхности и повышенной секрецией интерлейкина-6 и простагландинов [38,39]. Поскольку активированные эндотелиальные клетки



способствуют коагуляции, это может быть важным патогенным механизмом. Существуют также доказательства того, что антифосфолипидные антитела способствуют активации и агрегации тромбоцитов.

По результатам экспериментальных данных (опыты на животных) подтверждается патогенная роль антифосфолипидных аутоантител, особенно тех, которые специфичны для  $\beta 2$ -гликопротеина I, как в генерации тромбоза, так и в возникновении потери плода. Также имеются доказательства того, что вирусные и бактериальные пептиды могут стимулировать выработку антифосфолипидных антител у животных и способствовать тромбозу и гибели плода [40,41].

В некоторых работах предполагается прямая роль клеточных иммунных механизмов в антифосфолипидном синдроме. Мононуклеарные клетки периферической крови пролиферируют в ответ на нативный человеческий  $\beta 2$ -гликопротеин I, и супернатанты клеточных культур из мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированные  $\beta 2$ -гликопротеином I, демонстрируют преобладание продукции интерферона- $\gamma$  [42], которая потенциально может активировать эндотелиальные клетки.

### Клиника

Клиническая картина для первичного или вторичного АФС почти идентична, но при вторичном АФС протекает на фоне основного заболевания. Сосудистый тромбоз и патология беременности являются двумя характерными признаками АФС. Кроме основных проявлений, клиническая картина заболевания включает дополнительные признаки, которые нельзя объяснить исключительно протромботическим состоянием, из-за низкой специфичности они не позволяют сами по себе классифицировать пациента, как имеющего АФС и не были включены в число основных классификационных критериев [43]. К «некритериальным» симптомам относятся мигрень, хорез, эпилепсия, легочная гипертензия, фиброзирующий альвеолит, поражение клапанов сердца, миокардиопатия, livedo reticularis, артрит, почечная патология, тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия [32]. Тромбоз сосудов у пациентов с АФС чаще проявляется в виде венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии с легочной гипертензией. В сравнении с венозным тромбозом, артериальный тромбоз встречается в меньшей степе-

ни, но его последствия более тяжелые и опасные для жизни, одним из следствием которого являются транзиторная ишемическая атака и инсульт. Также, клиническим проявлением может быть острый коронарный синдром, тромбоз печеночных артерий или вен печени (синдром Бадда-Кари), ишемия сосудов брыжейки или селезенки, крайне редко поражение поджелудочной железы и надпочечниковая недостаточность [44]. У пациентов с АФС характерны частые рецидивы тромбозов несмотря на проведение тромбопрофилактики, удельный вес которых у нелеченых пациентов составляет от 19 до 29 % в год. Такая ситуация чаще всего наблюдается при тройном позитивном профиле АФА [32].

Акушерские осложнения - риск потери беременности у женщин с антифосфолипидными антителами является наибольшим с 10-й недели беременности. Эти факты подтверждаются критериями Саппоро для акушерских проявлений антифосфолипидного синдрома [43], при которых пациент должен иметь 1 или более необъяснимых потерь в период до 34 недель беременности или 3 или более потерь в первые 9 недель беременности. Также имеются данные о том, что женщины с АФА имеют повышенный риск родить недоношенного ребенка из-за связанной с беременностью гипертензии и маточно-плацентарной недостаточностью [45].

Гематологические проявления, ассоциированные с антифосфолипидными антителами АФА часто определяются у пациентов с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), которая может быть первым проявлением заболевания более чем у 20 % пациентов с АФС [44]. Диагностически тромбоцитопения встречается почти у 30–40 % пациентов с АФС и обоснованно определение АФА у пациентов с ИТП. В сравнении с тромбоцитопенией аутоиммунная гемолитическая анемия у пациентов с АФС наблюдается реже, с распространенностью до 6–10 %, вероятнее, АФА могут принимать непосредственное участие в разрушении эритроцитов.

Наиболее частым кожным проявлением АФС является Livedo reticularis до 25 % пациентов [44], и зачастую livedo reticularis является независимым фактором риска артериального тромбоза. Другими кожными проявлениями при АФС, являются псевдоваскулитные поражения, акроцианоз, анетодермия (пятнистая атрофия кожи), поверхностный флебит, некротические язвы кожи и гангрена пальцев [32, 46].



Поражение клапанов сердца может присутствовать у трети пациентов с АФС и проявляться в виде утолщения клапанов (чаще митрального, реже – аортального), образование вегетаций (эндокардит Либмана-Сакса), что связано с одним и тем же патологическим процессом. Поражение клапанов обычно протекает бессимптомно, но возможно развитие их дисфункции в виде регургитации, формирование стеноза в редких случаях. Со стороны легких у пациентов с АФС могут быть внутриальвеолярные кровоизлияния, острый респираторным дистресс-синдром и фиброзирующий альвеолит [32, 46].

Неврологические расстройства при АФС относятся к числу наиболее распространенных проявлений. Первое описание заболевания, сделанное G. R. Hughes, включало патологию нервной системы [47]. Предполагается возможность АФА напрямую связываться с нервными тканями, тем самым нарушая их функцию. В дополнение к тромбо-окклюзионным нарушениям мозгового кровообращения, другие неврологические проявления также могут быть ассоциированы с АФС. К ним относятся хроническая головная боль или мигрень, эпилепсия, хорея, нарушения зрения, миелопатия и когнитивная дисфункция [32, 46].

Патология почек при АФС основные поражения почек обусловлены стенозом почечных артерий или вен, а также окклюзией мелких сосудов почек (нефропатия, ассоциированная с АФС). Нефропатия может быть острой (тромботическая микроангиопатия, связанная с вовлечением капилляров клубочков) или хроническая (окклюзии артериол и фокальная кортикальная атрофия). У пациентов с АФС в сочетании с СКВ необходимо выполнить биопсию почки для того, чтобы отличить воспалительное поражение от тромботического и выбрать соответствующий способ лечения (антикоагулянтную или иммуносупрессивную терапию). Наиболее частые клинические проявления поражений почек при АФС — артериальная гипертензия (часто тяжелая, не поддающаяся коррекции), протеинурия различной степени выраженности, гематурия и почечная недостаточность [32, 46].

Менее чем в 1 % всех случаев АФС может развиваться тяжелый, опасный для жизни вариант,

определенный как катастрофический АФС (КАФС) [44, 47]. Он также известен как синдром Ашерсона (Asherson's syndrome), поскольку был впервые описан R. A. Asherson. КАФС характеризуется быстрым началом, тромбозом сосудов мелкого калибра в нескольких органах, обычно связанный с микроангиопатией, что приводит к острой полиорганной недостаточности со смертельным исходом более 50 % у нелеченных пациентов [47]. В соответствии с предварительными классификационными критериями, предложенными в 2003 г., диагноз определенного КАФС правомочен в том случае, если имеются доказательства мультисистемного вовлечения органов ( $\geq 3$ ), развившегося менее чем за 1 неделю с окклюзией мелких сосудов, подтвержденной при морфологическом исследовании, и наличие АФА. Хотя этиология и патогенез КАФС пока неизвестны, было высказано предположение, что отдельные или множественные триггеры (например, инфекция, хирургические вмешательства и прекращение терапии) могут выступать в качестве факторов ускорения эндотелиального повреждения, приводящего к гиперпродукции цитокинов и развитию системного воспалительного ответа.

### Диагностика

Ранняя диагностика АФС имеет решающее значение, поскольку своевременно начатое лечение может снизить смертность и уменьшить клинические проявления заболевания. Однако из-за клинической вариабельности АФС в сочетании с отсутствием стандартизации диагностических тестов имеется гиподиагностика этого заболевания [48]. В 1999 г. после семинара экспертов в Саппоро (Япония) были созданы предварительные классификационные критерии АФС. В 2004 г. в Сиднее (Австралия) на 11 интернациональном конгрессе по АФА эксперты предложили некоторые изменения предыдущих критериев, такие как включение антител к  $\beta 2$ -ГПІ. Классификационные критерии были разработаны для идентификации пациентов с АФС в исследовательских целях [49], но они могут быть также полезны клиницистам для диагностики этой патологии (таблица 1).



Таблица 1

### КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ АФС

<p><i>Клинические критерии</i></p> <p>1. Сосудистый тромбоз Один (или более) клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. Наличие тромбов должно быть подтверждено методами визуализации или доплеровским исследованием, или патогистологически, за исключением тромбоза поверхностных вен. При подтверждении диагноза патогистологическим исследованием, тромбоз должен присутствовать без существенной выраженности воспаления в стенке сосуда.</p>
<p>2. Патология беременности (а) Один или более случаев необъяснимой смерти морфологически нормального плода на 10-й или более неделе беременности, при наличии нормальной морфологии плода, зарегистрированной при ультразвуковом исследовании или прямым обследованием, или (б) Одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности по причине: (а) эклампсии или тяжелой преэклампсии, определенной согласно стандартным критериям, или (б) очевидных признаков фетоплацентарной недостаточности, или (с) Три или более необъяснимых следующих друг за другом спонтанных аборт до 10-й недели беременности, при исключении анатомических или гормональных отклонений у матери и хромосомных аномалий у отца и матери.</p> <p><i>Пациенток, имеющих более чем один тип патологии беременности, настоятельно рекомендуется стратифицировать в а, b или с группу.</i></p>
<p><i>Лабораторные критерии</i></p> <p>1. Антикардиолипиновые антитела IgG и (или) IgM изотипов в сыворотке или плазме крови, присутствующие в среднем или высоком титре (более 40 GPL или MPL, или более 99 перцентилей, или более среднего значения + 3SD для 40 здоровых лиц), выявленные в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа. 2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови, выявленный в 2 или более случаях в течение 12 недель методом, соответствующим указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза (Научная подкомиссия по волчаночному антикоагулянту/фосфолипид-зависимым антителам). 3. Антитела к <math>\beta 2</math> гликопротеину I IgG и (или) IgM изотипов, выявленные в сыворотке или плазме крови в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендованными методиками.</p> <p>Диагноз определенного антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии одного из клинических критериев и одного из лабораторных критериев в том случае, если первое лабораторное исследование выполнено в течение 12 недель от момента клинических проявлений.</p>

На основании лабораторных критериев рекомендуется классифицировать пациентов с АФЛС в одну из следующих категорий:

I: Наличие более чем одного лабораторного критерия (в любой комбинации).

IIa: Присутствие только антикардиолипиновых антител.

IIb: Присутствие только волчаночного антикоагулянта.

IIc: Присутствие только антител к  $\beta 2$  гликопротеину I.

Критерии классификации пациентов с определенным антифосфолипидным синдромом, разработанные в 1998 г, обеспечивают основу

для включения пациентов с синдромом в протоколы исследований, а не руководство для диагностики синдрома у отдельных пациентов. Чтобы



выполнить «критерии Саппоро», пациенты должны иметь либо сосудистый тромбоз, либо потерю плода и продемонстрировать наличие антифосфолипидных антител, либо путем обнаружения антикардиолипидных антител, либо положительного антикоагулянта волчанки. Аутоантитела должны быть обнаружены по крайней мере 2 раза с интервалом в 6 недель, чтобы отличить устойчивые ответы аутоиммунных антител от переходных реакций, вызванных инфекцией или воздействием лекарств. Эти критерии классификации были оценены [49] и, имеют чувствительность 71% и специфичность 98%, что свидетельствует о высоком пороге включения.

Помимо своего диагностического значения АФА могут играть определенную роль в предска-

зании клинических осложнений при АФС (таблица 2). Присутствие волчаночного антикоагулянта в значительной степени ассоциировано с венозным тромбозом и инсультом, особенно у молодых пациентов, а также с потерями плода на 10-й неделе беременности. Антитела к кардиолипину имеют более низкое прогностическое значение, чем волчаночный антикоагулянт и чаще ассоциируются с патологией беременности, чем с тромбозом. Было замечено, что риск осложнений, связанных с АФС, повышается с увеличением числа АФА. Самый высокий риск тромбоземболии и патологии беременности наблюдается в случае тройного положительного результата определения АФА (то есть присутствия антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и антител к  $\beta 2$ -ГП1).

Таблица 2

#### КАТЕГОРИИ РИСКА ТРОМБОЗА, СВЯЗАННЫЕ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

АФА с высоким профилем риска	Положительный волчаночный антикоагулянт Тройная позитивность (волчаночный антикоагулянт + антитела к кардиолипину + антитела к $\beta 2$ гликопротеину I) Изолированные постоянно положительные антитела к кардиолипину в среднем-высоком титре
АФА с низким профилем риска	Изолированные периодически позитивные антитела к кардиолипину и $\beta 2$ гликопротеину I

Также разрабатываются модели количественной оценки риска тромбозов и акушерских осложнений при АФС [5], основной задачей которой является выявление пациентов, имеющих более высокую вероятность развития новых тромбозов для своевременного их предотвращения. Глобальный показатель АФС (The global anti-phospholipid

syndrome score, GAPSS) помимо лабораторных показателей включает и другие показатели, такие как сердечно-сосудистые факторы риска [4,50]. Предполагается, что GAPSS позволит дать количественную оценку риска тромбоза и акушерской патологии у пациентов с АФС (таблица 3).

Таблица 3

#### ГЛОБАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА (GAPSS)

Факторы риска тромбоза		Числовое значение
Антифосфолипидные антитела	Антикардиолипин IgG/IgM	5
	Анти- $\beta 2$ -гликопротеин IgG/IgM	4
	Волчаночный антикоагулянт	4
	Комплекс антипротромбин/фосфатидилсерин IgG/IgM	3
Кардиоваскулярные факторы риска	Гиперлипидемия	3
	Артериальная гипертензия	1

Лечение Полная антикоагулянтная терапия - это краеугольный камень у пациентов с антифосфолипидным синдромом [32] и не показана

при отсутствии значимых клинических проявлений синдрома. При рассмотрении вариантов лечения для профилактики у пациентов с анти-



фосфолипидными антителами, но без тромбоза в анамнезе, есть предположение, что АСК (325 мг/сут) может снизить риск тромбоза у женщин с потерей плода в анамнезе. Кроме того, имеются данные о том, что гидроксихлорохин, который часто используется для лечения пациентов с системной красной волчанкой, может также обеспечить некоторую защиту от тромбоза при вторичном антифосфолипидном синдроме [32]. У пациентов, у которых, как известно, имеются антифосфолипидные антитела, обычно целесообразно избегать воздействия других прокоагулянтных факторов, таких как оральные контрацептивы, и минимизировать факторы риска развития атеросклероза, который сам по себе может способствовать внутрисосудистому тромбозу.

Возникновение даже одного тромботического события у пациента с антифосфолипидными антителами указывает на пожизненную антикоагуляционную терапию, так как риск рецидива варьирует от 20% до 70%. Первоначальная терапия – гепарин (гепарин с низкой молекулярной массой), затем варфарин. По некоторым данным ретроспективных исследований отмечается, что варфарин значительно снижает частоту рецидивов артериального и венозного тромбоза при условии МНО поддерживается выше 2,0. Остается неясным, является ли более агрессивная антикоагуляция с МНО выше 3,0 более эффективной, чем соотношение 2,0–2,9, что является важным моментом, учитывая более высокий риск геморрагических осложнений, связанных с этим уровнем антикоагуляции [32]. Существуют данные, подтверждающие использование антикоагулянтов в профилактике акушерских осложнений антифосфолипидного синдрома. Большинство проспективных исследований показали, что гепарин плюс АСК в низких дозах более эффективен, чем один АСК, для предотвращения потери беременности у пациентов с антифосфолипидными антителами. Доза гепарина обычно составляет 5000 МЕ два раза в день, если нет тромбозоэмболических заболеваний в прошлом. Рекомендованная доза гепарина, используемая для предотвращения прерывания беременности в сроке 9 недель беременности, выше (7500–10000 Ед два раза в день) из-за риска развития тромбозоэмболии у матери. Общеизвестно, что обычный гепарин может быть заменен низкомолекулярным гепарином, который обладает преимуществом удобства приема один раз в день и снижает риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении и, возможно, осте-

опороза. Внутривенные инфузии иммуноглобулина не более эффективны чем низкие дозы АСК и гепарина в профилактике потери беременности (1–2 г / кг в разделенных дозах в течение 2–5 дней, назначаемых ежемесячно) у пациентов с АФА. Применение высоких доз преднизолона не предотвращают потерю плода и связано с повышенной материнской заболеваемостью, включая гестационный диабет, гипертонию и сепсис. Следует избегать варфарина, особенно после 6–12 недель беременности, из-за его тератогенных эффектов, а пациенты с предшествующим тромбозом, которые получают варфарин, должны быть переведены на гепарин или гепарин с низкой молекулярной массой [4, 34].

В настоящее время проходят оценку при патологии беременности, ассоциированной с АФС, гипохолестеринемический препарат правастатин и экулизумаб, целевой ингибитор белка комплемента C5 [46]. При КАФС требуется агрессивная комбинированная терапия с использованием полной дозы антикоагулянта (гепарина), ГКС в высокой дозе, циклофосфамида, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина. У пациентов с рефрактерным КАФС может быть использован ритуксимаб, анти-CD20 химерное моноклональное антитело [47]. Перспективным направлением в лечении КАФС является применение экулизумаба, гуманизированного моноклонального антитела против белка комплемента C5. При тромбоцитопении и анемии, связанных с АФС, обычно не требуются активные терапевтические вмешательства. В случае тяжелой тромбоцитопении или анемии ГКС являются первой линией терапии. Иммуносупрессивная терапия, внутривенный иммуноглобулин или ритуксимаб могут быть эффективными в случае рефрактерности к ГКС [5, 32]. Как правило, при поражении клапанов сердца лечение не требуется, но может быть рекомендовано антикоагулянтная терапия, если установлено наличие тромбов. Лишь у немногих пациентов развивается серьезное повреждение клапана, что требует его протезирования [5]. Лечение неврологических проявлений АФС, таких как хорей, миелит и рассеянный склероз включает ГКС, иммунодепрессанты и антикоагулянтную терапию. При хорее может быть использовано симптоматическое лечение на основе антидопаминергических препаратов или допамин-разрушающих агентов [4,5]. Пациенты с нефропатией должны получать антиагреганты или антикоагулянты вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего

фермента и (или) блокатора рецепторов к ангиотензину. При сочетании с волчаночным нефритом необходимо назначение иммуносупрессивной те-

рапии. В рефрактерных случаях обсуждается применение внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба и экулизумаба [46].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McNeil HP, Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies / McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA // *Adv Immunol* – 1991. №49. - P.193 - 280.
2. Krilis SA, Hunt JE. Immunology of antiphospholipid antibodies. In: Panayi GS, editor / Krilis SA, Hunt JE // *Immunology of connective tissue diseases (Immunology and Medicine series)*. Boston: Kluwer Academic. - 1993. – P. 279-304.
3. Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies / Roubey RA // *Blood*. – 1994. №84. – P. 2854-2867.
4. Макаренко ЕВ. Антифосфолипидный синдром / Е. В. Макаренко // *Проблемы здоровья и экологии*. - 2017. - №4 (54). - С. 4-11.
5. Khamashta M. Antiphospholipid syndrome / M. Khamashta [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 30, № 1. — P. 133–148.
6. Shapiro SS The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome / Shapiro SS // *Annu Rev Med*. – 1996. - №47. – P. 533-553.
7. Nahass GT Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome / Nahass GT // *J Am Acad Dermatol* – 1997. – 36 (2 Pt 1). – P.149-168.
8. Asherson RA The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features / Asherson RA [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 1989. - №68. – P.366-374.
9. Alarcon-Segovia D. Primary antiphospholipid syndrome / Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J // *Rheumatol* – 1989. - №16. – P.482-488.
10. Myones BL The antiphospholipid syndrome: immunologic and clinical aspects. Clinical spectrum and treatment/Myones BL, McCurdy D//*J Rheumatol* – 2000-Vol.58, №27– P.20-28.
11. Wasserman A Eine serodiagnostische Reaction bei Syphilis / Wasserman A, Neisser A, Bruck C // *Deutsch Med Wöchenschr* – 1906. №32. – P.747.
12. Pangborn MC A new serologically active phospholipid from beef heart / Pangborn MC // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1941. - №48. – P.484-486.
13. Landsteiner K Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis / Landsteiner K, Muller R, Potzl O // *Wien Klin Wöchenschr* – 1907. №20. P.1565.
14. Moore JE Biologically false positive serologic tests for syphilis / Moore JE, Mohr CF // *JAMA* – 1952. - №150. – P.467-473.
15. Conley CL A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus/Conley CL, Hartman RC//*J Clin Invest* –1952.-№31.– P.621.
16. Bowie EJ. Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants / Bowie EJ, Thompson JHJ, Pascuzzi CA // *J Lab Clin Med* – 1963. - №62. – P.416.
17. Harris EN. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus / Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S [et al.] // *Lancet* – 1983. - №2. – P.1211-1214.
18. Harris EN. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders / Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, Hughes GR // *J Infect Dis* – 1988. - №157. – P.23-31.
19. Merkel PA. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases / Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP // *Am J Med* – 1996 - №101. – P.576-583.
20. Cervera R. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus / Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 1993 – Vol.72 - №2. – P.113-124.
21. Chopra N. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies / Chopra N, Koren S, Greer WL, Fortin PR, Rauch J, Fortin I [et al.] // *J Rheumatol* – 2002 - №29. – P.1683-1688.
22. Alarcon-Segovia D. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus / Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C,





- Cabiedes J // *Semin Arthritis Rheum* – 1992 - №21. – P.275-286.
23. Vianna JL. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients / Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A [et al.] // *Am J Med* – 1994 - №96. – P.3-9.
24. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective / Petri M // *Scand J Rheumatol* – 1996 - №25. – P.191-3.
25. Cervera R. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus / Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 1999 - №78. – P.167-175.
26. Schulman S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group / Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S // *Am J Med* - 1998 - №104. – P.332-338.
27. Wahl DG. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus — a meta-analysis / Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G // *Lupus* – 1997 - №6. – P.467-473.
28. Levine SR. IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study / Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ [et al.] // *Stroke* – 1997 - №28. – P.1660-1665.
29. Escalante A. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus / Escalante A, Brey RL, Mitchell BD Jr, Dreiner U // *Am J Med* – 1995 - №98. – P.559-565.
30. Erkan D. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome / Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD // *Rheumatology(Oxford)* – 2002 - №41. – P.924-929.
31. Arachchillage DRJ. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome / D. R. J. Arachchillage, M. Laffan // *Br. J. Haematol.* — 2017. — Vol. 178, - № 2. — P.181–195.
32. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment / S. Negrini [et al.] // *Clin. Exp. Med.* — 2017. — Vol. 17, № 3. — P. 257–267.
33. Levine JS. The antiphospholipid syndrome / Levine JS, Branch DW, Rauch J // *N Engl J Med.* – 2002. - №346. – P.752-763.
34. Ruiz-Irastorza G. Antiphospholipid syndrome / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376, № 9751. — P. 1498–1509.
35. Rand JH. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome — a possible thrombogenic mechanism / Rand JH, [et al.] // *N Engl J Med* – 1997. - №337. – P.154-160.
36. Rand JH. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a “lupus procoagulant” phenomenon / Rand JH [et al.] // *Blood* – 1998. - №92. – P.1652-1660.
37. Ma K. High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II / Ma K, Simantov R, Zhang JC, Silverstein R, Hajjar KA, McCrae KR // *J Biol Chem* - 2000. - №275. – P.15541-15548.
38. Del Papa N. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation / Del Papa N, [et al.] // *Arthritis Rheum* – 1997. - №40. – P.551-561.
39. Hanly JG. Beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibody binding to resting and activated cultured human endothelial cells / Hanly JG, Hong C, Issekutz A // *J Rheumatol* – 1996 - №23. – P.1543-1549.
40. Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo / Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Harris EN // *Arthritis Rheum* – 2002 - №46. – P.545-552.
41. Blank M. Bacterial induction of autoantibodies to b2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome / Blank M, [et al.] // *J Clin Invest* – 2002 - №109. – P.797-804.
42. Visvanathan S. Cellular immunity to beta 2-glycoprotein-1 in patients with the antiphospholipid syndrome / Visvanathan S, McNeil HP // *J Immunol* – 1999 - №162. – P. 6919-6925.

43. Miyakis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P.295–306.
44. Cervera R. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients / R. Cervera [et al.] // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46, № 4. — P.1019–1027.
45. Branch DW. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience / Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR // Obstet Gynecol – 1992 - №80. – P.614-620.
46. Erkan D. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights / D. Erkan [et al.] // Springer-Verlag GmbH. — 2017. — P. 371.
47. Rodriguez-Pintó I. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach / I. Rodriguez-Pintó, G. Espinosa, R. Cervera // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 30, № 2. — P. 239–249.
48. Brandt JT. 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 / Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I // Thromb Haemost – 1995. - №74. – P.1185-1190.
49. Gómez-Puerta J A. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome / J. A. Gómez-Puerta, R. Cervera // J. Autoimmun. — 2014. — Vol. 48–49. — P. 20–25.
50. Sciascia S. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score / S. Sciascia [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2013. — Vol. 52, № 8. — P.1397–1403.

*Б.Б. Адильбекова*

*АҚ «Астана медицина университеті» Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан*

## **ТЕРАПЕВТ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ АНТИФОСФОЛИПИДТІ СИНДРОМ (ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ)**

Антифосфолипидті синдром (АФС) - өздігінен түсік түсірумен, тромбоцитопениямен және антифосфолипидті антиденелердің (IgG немесе IgM) жоғары деңгейлерімен қайталанатын қайталанатын тромбозбен сипатталатын симптомокомплекс. Әдетте бұл дәнекер тінінің ауруларына байланысты.

Антифосфолипидті антиденелер-иммуноанализ және коагуляцияға функционалдық тестілер көмегімен анықталатын аутоантиденелердің гетерогенді тобы. Антигендік нысаналар теріс зарядталған фосфолипидтер және сарысулық фосфолипид-байланыстырушы белоктар болып табылады. Соңғы антиденелер тромбозбен, ұрықтың түсуімен және антифосфолипидті синдромның басқа да клиникалық көріністерімен жиі байланысты. Бұл антиденелер синдром кезінде этиологиялық маңызды болып саналады, бірақ нақты патогенді механизмдер әлі анықталмаған. Ұсынылған тетіктерге коагуляцияның гомеостазына жанама антиденелер араласуды, тромбоциттер мен эндотелиалды жасушаларды белсендіруді және Т-жасушалардың сарысулық фосфолипидке иммундық жауабын-байланыстырушы белоктарды қамтиды. Терапияның негізі антикоагуляция және антиагрегация болып табылады, ал иммуносупрессия тиімсіз.

**Түйінді сөздер:** антифосфолипидтік синдром, клиникалық-диагностикалық критерийлер, емдеу



*B. B. Adilbekova*

*"Astana Medical University" Nursultan , Kazakhstan*

## **ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN THE PRACTICE OF THE THERAPIST (LITERATURE REVIEW)**

Antiphospholipid syndrome is a symptom complex characterized by recurrent thrombosis, recurrent spontaneous abortions, thrombocytopenia and elevated levels of antiphospholipid antibodies (IgG or IgM). This is usually associated with connective tissue diseases.

Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of autoantibodies detected by immunoassays and functional coagulation tests. Antigenic targets are negatively charged phospholipids and serum phospholipid-binding proteins. Recent antibodies are often associated with thrombosis, fetal loss and other clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. These antibodies are considered etiologically important in the syndrome, although the exact pathogenic mechanisms are still not determined.

The proposed mechanisms include antibody-mediated intervention in coagulation homeostasis, activation of platelets and endothelial cells, and t-cell immune response to serum phospholipid-binding proteins. The mainstay of therapy is anticoagulation and antiaggregate, whereas immunosuppression ineffective.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, clinical diagnostic criteria, treatment