

Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее

Т.М. Решетняк

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Татьяна
Магомедалиевна
Решетняк
t_reshetnyak@yahoo.com

Contact: Tatiana
Magomedaliyeva
Reshetnyak
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 03.09.12

Антифосфолипидный синдром (АФС) как отдельный симптомокомплекс описан в 1985 г. и характеризуется рецидивирующими тромбозами сосудов любого калибра и локализации, а также акушерской патологией, проявляющейся рецидивирующим синдромом потери плода. Клинические проявления АФС тесно связаны с наличием в крови определенных аутоантител – антифосфолипидных антител (аФЛ), к которым по современным критериям относятся антитела к кардиолипину (аКЛ) – иммуноглобулины G (IgG) и M (IgM), антитела к β_2 -гликопротеину (анти- β_2 ГП1) IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт (ВА) [1, 2]. В ФГБУ «НИИР» РАМН исследования по изучению АФС проводятся с 1986 г. Они включают изучение клинических проявлений и вариантов течения АФС, разработку чувствительных и специфических диагностических маркеров, внедрение их в практическую деятельность; исследование механизма формирования симптомокомплекса (связи воспаления и процессов атеротромбоза), а также предикторов сосудистых осложнений [1, 3–9]. Эта работа позволила выявить факторы риска (ФР) тромбоза и потери беременности, разработать стандарты ведения больных с АФС [6, 7, 10].

Обследование более 1000 больных с различными системными ревматическими заболеваниями позволило охарактеризовать клинические проявления вторичного АФС, развивающегося на фоне этих заболеваний, и выделить больных с тромбозами и/или с акушерской патологией без признаков другого заболевания (первичный АФС). Частота развития АФС при системной красной волчанке (СКВ) была наиболее высокой и составляла 44%, что подтвердило существование субтипа СКВ с АФС. При ревматоидном артрите (РА) АФС выявлялся лишь в 4% случаев, хотя проходящее повышение уровней аФЛ выше среднеположительных уровней (>40 Ед/мл) отмечалось у 24% больных. В 54% случаев АФС был вторичным и развивался на фоне СКВ (84%), РА (4%), системных васкулитов (5%), аутоиммунного тиреоидита (2%), анкилозирующего спондилоартрита (3%), псориатической артропатии (4%) [6, 7]. Выделение первичного АФС как приобретенного антитело-индуцированного тромбоза позволило понять причину раз-

личных тромбозов, которые ранее расценивались как тромботическая болезнь. Следует отметить, что среди больных как вторичным, так и первичным АФС преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:5, но при первичном варианте оно равнялось 1:3,8, т. е. вовлечение лиц мужского пола отмечалось несколько чаще, чем при вторичном АФС. В основном больные были молодого репродуктивного возраста: 25% – от 15 до 20 лет, 38% – от 21 года до 30 лет, 18% – от 31 года до 40 лет, 12% – от 41 года до 50 лет, 5% – до 15 лет, и 2% больных были старше 51 года.

Клинические проявления АФС при первичном и вторичном вариантах не различались. В то же время наличие АФС при СКВ ухудшало прогноз последней. Наличие тромбоцитопении и гемолитической анемии при первичном АФС ассоциировалось с последующей его трансформацией во вторичный. Наиболее тяжелое течение АФС, независимо от его варианта, отмечалось на фоне тромбоцитопении. Дебют АФС с сугубо акушерской патологией отмечался у 18% женщин, при этом у 12% из них первым признаком заболевания было выявление во время беременности ложноположительной реакции Вассермана. Число случаев потери беременности в различные сроки гестации колебалось от 3 до 18 [7].

Мужской пол, тромбоцитопения и значительная длительность СКВ являются прогностически неблагоприятными признаками, которые повышают вероятность рецидива тромбозов. 15-летняя выживаемость для больных СКВ с АФС составила 72%, а для больных первичным АФС – 78%. В 20% случаев летальный исход был связан с инфекцией, в 18% – с высокой активностью СКВ, в 27% – с развитием катастрофического АФС (КАФС). Описан КАФС, характеризующийся быстрым развитием полиорганной недостаточности. Проведение немедленного интенсивного лечения позволило улучшить выживаемость этих больных [7].

Большое значение имеет уточнение характера поражения сосудистого русла. По данным гистологического исследования биоптатов кожи и мышцы охарактеризована «васкулопатия» при АФС; воспалительные изменения обычно вторичного характера

и не носят выраженной лейкоцитарной инфильтрации. Определение типа сосудистого повреждения необходимо как для понимания механизма развития тромбозов, так и для выбора адекватного лечения. Наличие васкулита обычно требует применения иммуносупрессивной терапии. Назначение этих же препаратов при васкулопатии может быть не только неэффективным, но и вредным в связи с их побочным действием, тогда как антикоагулянты и микродозы аспирина дают благоприятный эффект [11].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови является наиболее чувствительным показателем интенсивности воспаления и сопутствующего повреждения (некроза) ткани. Совсем недавно повышение концентрации СРБ, определяемого с использованием высокочувствительных методов (вчСРБ), было отнесено к ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Развитие атеросклероза может способствовать возникновению окклюзии при АФС, и аФЛ могут быть одним из ФР возникновения атеротромбоза. Вызывая активацию эндотелиальных клеток и моноцитов (источников провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли – ФНО α , интерлейкинов – ИЛ – 1 и 6), аФЛ могут запускать воспалительный каскад на гемодинамически уязвимых участках (в местах бифуркации) артерий, тем самым индуцируя эндотелиальную дисфункцию – начальный этап атеросклеротического процесса [12–14]. Несмотря на отсутствие гистологических признаков воспаления, в крови пациентов с АФС отмечено повышение уровня острофазовых показателей, таких как вчСРБ, фибриноген и др. [1, 5, 15, 16]. Ускоренное развитие атеросклероза может быть причиной возникновения тромбоза, а также его рецидива [17, 18].

Рецидивы тромбозов достоверно ассоциировались с генетическими тромбофилиями: мутациями в гене II фактора свертывания крови, V фактора свертывания крови. Частота артериальных тромбозов ассоциировалась с наличием аллеля 4G в гене ингибитора активатора плазминогена [19].

Лечение антикоагулянтами с антитромбоцитарными препаратами и без них в сочетании с аминохинолиновыми препаратами является стандартом в терапии АФС. Применение гепаринов у женщин с АФС во время беременности способствует вынашиванию и успешному родоразрешению. В лечении резистентных форм АФС, а также КАФС в настоящее время используются генно-инженерные биологические препараты [20–23].

На 13-м Международном конгрессе по аФЛ, состоявшемся в Галвестоне (Техас, США), специальной комиссией были подведены предварительные итоги клинических исследований АФС [22].

По результатам этих работ эксперты сформулировали следующие положения:

1. Позитивный тест на волчаночный антикоагулянт (ВА) – лучший предиктор аФЛ-ассоциированных тромбозов, чем другие маркеры АФС, при условии выполнения исследований согласно директивам [24].
2. Вероятность тромбоза возрастает при повышении уровня аКЛ и анти- β_2 ГП1 в иммуноферментном анализе, а также в том случае, когда они представлены классом IgG [25].

3. Позитивность по трем маркерам аФЛ (ВА, аКЛ, анти- β_2 ГП1) ассоциируется с более высоким риском тромбоза, чем наличие одного или двух из этих маркеров [25].

4. Транзиторное повышение уровня аФЛ, как правило, ассоциируется с инфекцией или другими нарушениями, не связанными с АФС, поэтому для подтверждения диагноза АФС необходимо зафиксировать стойкое повышение этого показателя (повторное исследование их уровней не менее чем через 12 нед) [2].

5. Вероятность тромбоза у аФЛ-позитивных пациентов возрастает с увеличением числа ФР тромбоза (тех же, что и для общей популяции) [26].

Пока не установлено, развивается ли связанный с АФС тромбоз непрерывно или возникает эпизодически: являются ли воспаление и активация комплемента взаимно усиливающими компонентами в различных клинических аФЛ-ассоциированных проявлениях; в чем заключаются сходство и различие причин потери беременности и тромбозов; чем различаются причины и механизмы формирования артериальных и венозных тромбозов.

На сегодняшний день отсутствуют исследования, объясняющие механизм развития КАФС. Возможны две версии: с одной стороны, экстенсивный тромбоз может быть следствием продолжающейся окклюзии, повышенной выработки тромбина, снижения фибринолиза и потребления естественных антикоагулянтов [27, 28]. С другой стороны, полиорганное повреждение при КАФС может быть обусловлено развитием синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) в результате чрезмерного выделения цитокинов из ишемических и некротических тканей [29–31].

Данные Международного регистра КАФС пока не позволяют понять причины его возникновения. Распределение по возрасту, полу, связи с СКВ, профилю аФЛ у больных классическим АФС и КАФС сопоставимо [28]. С патофизиологической точки зрения КАФС является тромботическим микроангиопатическим состоянием, характеризующимся диффузной тромботической микроваскулопатией. Подобные нарушения могут возникать и при таких заболеваниях, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия, HELLP-синдром, послеродовая почечная недостаточность и преэклампсия. Тромботическая микроангиопатия, сопровождающаяся наличием аФЛ в крови, описана при всех перечисленных выше состояниях, что позволило сформулировать концепцию «микроангиопатического антифосфолипид-ассоциированного синдрома» [29, 30]. Однако источник и патогенетический потенциал аФЛ у таких больных остаются неизвестными; предполагается, что аФЛ могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток, которое приводит к катастрофическим исходам [30, 31]. Своевременная идентификация больных АФС с высоким риском развития КАФС, а также выявление и лечение преципитирующих факторов могут иметь большое значение для предотвращения катастрофических эпизодов у больных с аФЛ [22, 32]. К числу таких факторов относятся прекращение приема антикоагулянтов или низкое международное нормали-

зованное отношение (МНО) [32]. Поэтому следует соблюдать особую осторожность в клинических ситуациях, когда больной с АФС вынужден прекратить прием антикоагулянтов, например при хирургических вмешательствах. Дискуссия по этому вопросу продолжается из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Пока нет единого мнения по вопросу о выборе наиболее приемлемого гепарина (фракционированного или низкомолекулярного), оптимального значения МНО после КАФС, начальных доз глюкокортикоидов (ГК) и темпа их снижения, эффективного протокола проведения плазмафереза, типов растворов при плазмообмене, а также дозы и длительности введения внутривенной формы человеческого иммуноглобулина [22, 23].

Необходимы многоцентровые исследования по многим аспектам АФС. В этих работах предлагается в первую очередь изучить следующие вопросы [22]:

I. Возможность прогнозирования развития КАФС у аФЛ-позитивных больных, включая:

1. Выявление подгруппы больных с повышенным риском осложнений.
2. Поиск специфических маркеров активации свертывания крови (протромботические маркеры) и маркеров активации тромбоцитов.
3. Разработка количественных методов оценки риска тромбоза при АФС.

II. Выбор оптимальной терапии для предотвращения рецидива тромбоза:

1. Возможность использования антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрель) для вторичной профилактики инсульта.
2. Особенности лечения стойко позитивных по аФЛ больных с тромбозами.
3. Выявление ФР рецидива тромбоза у женщин со стандартной терапией и достоверным АФС после родоразрешения.
4. Определение оптимальной степени гипокоагуляции при приеме варфарина у больных с венозными или артериальными тромбозами.
5. Целесообразность прекращения приема антикоагулянтов при тромбозах, не связанных с аФЛ.
6. Возможность прекращения приема антикоагулянтов у пациентов с АФС при исчезновении аФЛ.

III. Применение новых антикоагулянтов (Dabigatran etixilate [Pradaxa], Rivaroxiban [Xarelto] и Apisciban) для лечения АФС.

IV. Роль иммуномодуляторов и антифосфолипид-специфической таргетной терапии (гидроксихлорохина, статинов, анти-В-клеточной, анти-BLyS/BAFF и антицитокиновыми препаратами) в ведении аФЛ-позитивных больных с АФС.

V. Анализ данных долгосрочных наблюдений

1. Изучение ФР тромбоза, не связанного с аФЛ.
2. Поиск наиболее информативных методов и тестов определения аФЛ.

VI. Нетромботические проявления АФС:

1. Изучение связи процессов тромбообразования с тромбоцитопенией и другими некритеериальными признаками, такими как сетчатое ливедо, аваскулярный некроз костей и др.

2. Разработка методов лечения больных АФС с неврологическими проявлениями, не связанными с нарушениями мозгового кровообращения.

VII. Беременность и аФЛ:

1. Изучение клинических и биологических (профиль антител, генетический профиль, маркеры активации эндотелия и др.) предикторов неблагоприятного исхода беременности.
2. Сравнительное изучение механизмов развития различных неблагоприятных исходов беременности (преэклампсии, HELLP-синдрома, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов).

Создание Российского регистра тромбозов при ревматических заболеваниях позволит ответить на многие вопросы по ведению больных с тромбозами. В ходе этой работы необходимо учитывать рекомендации 13-го Международного конгресса по аФЛ, приведенные выше [22]. При сборе материала следует точно фиксировать имеющиеся у больного клинические проявления и профиль аФЛ.

Пациентов следует стратифицировать по профилю серологических маркеров:

I. Наличие более одного серологического маркера (в любой комбинации).

- II. а) позитивность только по ВА,
- б) позитивность по аКЛ (средние или высокие уровни),
- с) позитивность по анти- β_2 ГП1 (средние или высокие уровни).

• По возможности необходимо определять аФЛ по классу иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA или их комбинации).

• Необходимо регистрировать ФР тромбозов, поэтому больные должны быть стратифицированы по наличию ФР и провоцирующих факторов тромбоза, не связанных с аФЛ.

• Необходима стратификация по локализации тромбозов (артериальные, венозные, сочетанные, микроциркуляторного русла, характер акушерской патологии), другим некритеериальным признакам (сетчатое ливедо, поражение клапанов, тромбоцитопения, аваскулярные некрозы, неврологические проявления — хореоформные гиперкинезы, проявления, имитирующие рассеянный склероз, сосудистые головные боли по типу мигрени).

• Проспективные исследования должны включать контрольную группу аФЛ-негативных больных, сопоставимых по возрасту и полу.

• По возможности нужно исследовать маркеры активации гемостаза (тромбин, активацию тромбоцитов).

Большое внимание, которое в настоящее время уделяется АФС как в России, так и за рубежом, свидетельствует об актуальности этой проблемы и необходимости этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антифосфолипидный синдром. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2004;424 с.
2. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
3. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуоферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клин ревматол* 1995;4:35–9.
4. Насонов Е.Л., Ноева Е.А., Ковалев В.Ю. и др. Антитела к кардиолипину у больных с инфарктами миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология* 1992;32(5):32–4.
5. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Ч. II. Маркеры повреждения эндотелия, воспаления и активации клеточного иммунитета. *Науч-практич ревматол* 2010;5:67–74.
6. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. Клинико-иммунологические аспекты антифосфолипидного синдрома. *Вестн РАМН* 2003;7:31–4.
7. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Котельникова Г.П. и др. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти: результаты 8-летнего наблюдения. *Тер арх* 2003;5:46–51.
8. Решетняк Т.М., Лисицына Т.А. Остеонекрозы при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Cons med* 2003;5(8):455–7.
9. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома. *Клин мед* 2008;9:4–12.
10. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Мач Э.С. и др. Субклинические и клинические проявления атеросклероза при антифосфолипидном синдроме. *Тер арх* 2008;80(10):60–7.
11. Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Арх патол* 2002;1:54–7.
12. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новикова Д.С. и др. Клинико-иммунологическая оценка высокочувствительного метода определения С-реактивного белка при антифосфолипидном синдроме. *Науч-практич ревматол* 2007;1:9–15.
13. Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. С-реактивный белок при антифосфолипидном синдроме: связь с кардиоваскулярной патологией. *Науч-практич ревматол* 2009;4:11–9.
14. Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Александрова Е.Н. и др. Маркеры воспаления у больных с антифосфолипидным синдромом с кардиоваскулярной патологией. *Науч-практич ревматол* 2010;5:38–43.
15. Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Александрова Е.Н. и др. Фактор некроза опухолей α и растворимые рецепторы фактора некроза опухолей α (55 кДа) у больных антифосфолипидным синдромом с кардиоваскулярной патологией. Матер IV Всеросс конф по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием). М., 2009;460–1.
16. Саложин К.В., Фомичева О.А., Клюквина Н.Г. и др. Антиэндотелиальные антитела и поражение клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме: анализ патогенетических механизмов. *Клин мед* 1997;2:17–21.
17. Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Кузнецова Т.В. и др. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов бета 2-гликопротеина-1. *Биоорг хим* 1996;9:678–85.
18. Кастрикина И.С., Василенко И.А., Решетняк Т.М. Оценка тромбоцитарного звена гемостаза у больных с антифосфолипидным синдромом методом компьютерной фазометрии. *Вестн Росс ВМА* 2009;25(1; прил., ч. И):704.
19. Решетняк Т.М., Острякова Е.В., Середавкина Н.В. и др. Компоненты системы фибринолиза при антифосфолипидном синдроме. *Общ реаниматол* 2011;VII(2):23–8.
20. Кондратьева Л.В., Патрушева Н.Л., Патрушев Л.И. и др. Рецидивы тромбозов и геморрагические осложнения у больных с антифосфолипидным синдромом на фоне терапии варфарином и аспирином. *Тер арх* 2010;5:33–9.
21. Решетняк Т.М., Кондратьева Л.В. Антифосфолипидный синдром – можно ли прекращать терапию варфарином? *Практ врач* 2011;1:23–35.
22. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. D. Erkan and S.S. Pierangeli (eds), DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7 17, New York: Springer Science+Business Media, 2012.
23. Pengo V., Tripodi A., Reber G. et al. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737–40.
24. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237–42.
25. Rosendaal F.R. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1–6.
26. Espinosa G., Cervera R., Asherson R.A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis: a common link? *J Rheumatol* 2007;34:923–6.
27. Cervera R., CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the «CAPS Registry». *Lupus* 2010;19:412–8.
28. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.R. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530–43.
29. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;6:730–6.
30. Bucciarelli S., Cervera R., Espinosa G. et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev* 2006;6:72–5.
31. Kitchens C.S., Erkan D., Brandao L.R. et al. Thrombotic storm revisited: preliminary diagnostic criteria suggested by the Thrombotic Storm Study Group. *Am J Med* 2011;24:290–6.
32. Espinosa G., Cervera R. Clinical management of antiphospholipid syndrome-related thrombosis. *Autoimmunity* 2010;2:67–75.
33. Remondino G., Allievi A. Antiphospholipid antibodies and autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2010;2:38–44.