

ХРОНИКА

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА (По материалам 10-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам)

Т.М. Решетняк

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

10-й Международный конгресс по антифосфолипидным антителам (аФЛ) прошел с 29 сентября по 3 октября 2002 г в Италии (Сицилия, Таормина). На Конгрессе присутствовало более 400 участников из 40 стран. Конгресс начался с обсуждения наиболее актуальных тем – диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома (АФС). Специальный выпуск журнала "Lupus" (№7 за 2003 г.) посвящен Конгрессу, в котором опубликованы 17 дополнительно отобранных коротких презентаций.

Еще один аспект, обсуждавшийся на Конгрессе (кроме диагностики и терапии АФС), со слов Y. Shoenfeld, – системная природа АФС. Первоначально с 1983г. этот симптомокомплекс включал в себя триаду признаков: рецидивирующие тромбозы, венозные и/или артериальные, рецидивирующий синдром потери плода, тромбоцитопению, обычно умеренную, в сочетании с наличием в крови аФЛ. К последним относили волчаночный антикоагулянт (ВА) и/или антикардиолипиновые антитела (аКЛ). Докладчиком было подчеркнуто, что истекшие 20 лет изучения АФС характеризуются удивительными фактами, сделавшими этот синдром в своем роде уникальным в истории изучения медицины. Описанный в рамках системной красной волчанки (СКВ) как вторичный вариант примерно у 40% больных, за последние менее чем 18 лет он был охарактеризован и как первичный АФС. Этот синдром становится одной из наиболее часто встречающейся патологией человека, например, 20-30% тромбозов глубоких вен происходят из-за наличия АФС. Аутоиммунные аспекты и патогенетическая роль аФЛ документированы и ясно очерчены. Спонтанные и экспериментальные модели АФС описаны и применены для лучшего понимания патогенеза и развития новых терапевтических подходов. В настоящее время вместо двух классических аутоантител (ВА и аКЛ) синдром ассоциируется с широким спектром аутоантител: антитела к различным фосфолипидам (фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и т.д.), антипротромбиновые антитела, анти-тромбоцитарные, антиэндотелиальные, антитела к аннексину V, к окисленным липопротеинам низкой плотности, антитела к липопротеинам (а) и другим. Гипертония из-за стеноза почечной артерии; эпилептиформный синдром, хорея, мигрень, развитие деменции в результате поражения центральной нервной системы; анетодермия и ливедо как проявления вовлечения кожи; различные симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (клапанные, ишемические нарушения) – вот лишь часть полисиндромной картины АФС. Автором предложено добавить к названию синдрома слова "системный" – САФС (системный синдром Hughes') по аналогии с СКВ. Системные проявления АФС могут быть более понятными, по сравнению с подобными при СКВ, из-за повсеместного существования в организме аутоантигенов, например, негативно заряженных фосфолипидов, которые содержатся в любой клеточной мембране. Полиорганный симптомокомплекс АФС может быть объяснен наличием патогенных аутоантител с различным механизмом действия. К ним могут быть отнесены:

1. Гиперкоагуляция (инсульты, инфаркты, тромбофлебиты): увеличение секреции тканевого фактора; повышенная экспрессия молекул адгезии эндотелиальными клетками и подавление выработки простациклина
2. Гипервозбудимость нейронов (эпилепсия)
3. Антигормональный эффект (плацентарная недостаточность и гибель эмбриона)
4. Антицитокиновый эффект (интерлейкин 3) (потеря плода)
5. Индукция апоптоза (например, клетки плаценты)
6. Быстрое повышение окисленных липопротеидов низкой плотности (раннее развитие атеросклероза)
7. Активация системы комплемента (некроз плаценты)

В докладе E.N Harris., S. Pierangeli., A.E. Gharavi "АФС – неразгаданная тайна" подводились итоги изучения АФС. Было подчеркнуто, что, хотя прошло почти 2 десятилетия со времени широкого признания АФС, остается много пробелов в отношении лабораторной диагностики, изучения патогенеза, клинических проявлений и лечения. Отмечено, что, интерпретация эквивалентных лабораторных тестов у пациентов с клиническим синдромом остается проблематичной. Требуется решения вопрос, какое место в подтверждении АФС должно занимать определение антител к бета 2 гликопротеину I (анти- β -ГП1), суммарных аФЛ или IgA аКЛ.

Авторы подчеркнули, что значительное внимание в отношении патогенеза до настоящего времени было уделено взаимодействию аФЛ с эндотелиальными клетками, а важность активации тромбоцитов, ингибции протеина С или связи антител с окисленными липопротеидами не были оценены полностью. Нет ответа на целый ряд вопросов: почему у некоторых пациентов развиваются множественные тромбозы различных локализаций, как, например, при катастрофическом АФС. Границы клинических проявлений требуют более точного определения. Подчеркнуто, что механизм тромбозов при АФС включает распознавание аФЛ антигена на клеточной поверхности (таких как эндотелиальные клетки – ЭК), приводящее к трансдукции сигнала и изменению клеточной активности. Активация клетки может проявляться продукцией молекул адгезии ЭК и усилением прокоагулянтной активности (эксперессия тканевого фактора) на моноцитах или ЭК. В своем докладе авторы привели обзорные данные о влиянии аФЛ на ЭК с акцентом на экспрессию молекул адгезии и тканевого фактора. Эти данные могут помочь в разработке новых альтернативных методов лечения, кроме применения варфарина, побочные действия которого известны. Внимание исследователей привлекают статины, которые обладают противовоспалительным, антикоагулянтным, антипролиферативным и иммунорегуляторным действием. Снижение смертности и заболеваемости при применении статинов для профилактики кардиоваскулярных нарушений при коронарной болезни сердца и инсультах нельзя полностью объяснить

снижением уровня холестерина крови. Другие механизмы действия статинов включают уменьшение экспрессии молекул адгезии на моноцитах и взаимодействия лейкоцит-эндотелиальная клетка, ингибирование функции тромбоцитов и экспрессии тканевого фактора мононуклеарами, снижение выработки ЭК воспалительных цитокинов, снижение фибринолитической активности крови и иммуномодуляцию за счет экспрессии антигена II класса главного комплекса гистосовместности. Необходимо понять значение таких проявлений, как сетчатое ливедо или хорея, для предсказания будущего тромбоза или потери беременности и соответствующего лечения этих пациентов. Неразрешенным остался вопрос о необходимости лечения больных с высокими позитивными уровнями аФЛ без тромбоза в анамнезе. Какой препарат должен быть применен в подобных ситуациях и в каких дозах? Каким образом следует вести пациентов, у которых, несмотря на адекватную терапию варфарином, развиваются рецидивирующие тромбозы? Какова истинная эффективность терапии внутривенным иммуноглобулином для профилактики потерь беременности, связанных с АФС? Затронутые авторами вопросы являются актуальными, так как их решение важно для понимания и лечения этого необычного заболевания.

Специальная секция 30 сентября была посвящена катастрофическому антифосфолипидному синдрому (КАФС). Во вступительном слове председатель секции J.C. Piette (Франция) предложил в честь автора, впервые описавшего этот вариант АФС, называть его синдромом Asherson. От группы авторов R.A.Asherson изложил международное согласительное утверждение по классификации КАФС. Было подчеркнуто, что термин КАФС использован для определения формы АФС, развивающейся в сжатые сроки с формированием полиорганной недостаточности. Больные с КАФС имеют общие проявления: а) клинические симптомы полиорганного поражения за короткий период времени; б) гистологические признаки окклюзии многих мелких сосудов (в редких случаях крупных); в) лабораторное подтверждение наличия аФЛ, обычно в высоких уровнях. В большинстве случаев развития КАФС триггерами являются инфекции. КАФС довольно редкое осложнение, имеет место примерно у 1% больных АФС и, несмотря на проводимую терапию, в 50% случаев заканчивается смертельным исходом. Автором были представлены предварительные классификационные критерии КАФС (табл. 1).

Согласно приведенным классификационным критериям, достоверный КАФС в ранее описанных в литературе случаях мог быть диагностирован у 51% больных и у 35% - вероятный КАФС. Был приведен последовательный алгоритм диагностики КАФС (рис. 1).

Несмотря на отсутствие оптимальных схем терапии КАФС, R.A.Asherson доложил основные направления, разработанные группой авторов. Эта тактика включает три четко очерченных пункта: а) лечение любого сопутствующего фактора (например, при инфекциях - антибиотики, при некрозе - ампутация любого некротического органа); б) высокая осведомленность о больных с АФС, которым предстоит оперативное вмешательство или инвазивные процедуры; в) предотвращение и лечение текущих тромбоцических осложнений и подавление чрезвычайного цитокинового "шторма" (рис. 2). Анализ сопутствующих факторов КАФС у 80 больных, представленных в литературе ранее, показал, что 35% приходилось на инфекции, 13% - на хирургические и инвазивные вмешательства, по 8% - на прекращение терапии антикоагулянтами/низкие показатели МНО и неопластические заболевания, 6% - на патологию беременности, 5% - на вспышку СКВ, 3% - на прием оральных контрацептивов. У 35% больных сопутствующий фактор не был идентифицирован.

Проблеме диагностики и лечения КАФС были посвящены и стендовые доклады, в которых авторы приводили описания случаев с этим тяжелым вариантом АФС. Н. Amital и соавт. (Израиль) в докладе "Ампутация ноги - возможная терапевтическая роль при КАФС" привели ана-

Рисунок 1

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АФС

Очевидность вовлечения органов, систем и/или тканей и Одновременное развитие проявлений, указывающих на полиорганное поражение, или в промежутке времени менее 1 недели* и

Лабораторное подтверждение наличия аФЛ**



Примечание: При наличии поражения более 3 органов/систем/тканей и морфологического подтверждения окклюзии малых сосудов вероятный КАФС следует диагностировать: *если развитие третьего эпизода окклюзии имеет место в течение более недели и менее месяца, несмотря на терапию антикоагулянтами, ** если наличие аФЛ в крови, по крайней мере, в последние 6 нед не могло быть подтверждено из-за смерти больного, никогда не обследованного на аФЛ ранее до развития КАФС.

Таблица 1

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Признаки:

1. Очевидность вовлечения трех или более органов, систем и/или тканей*
2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в период менее недели
3. Подтверждение морфологически окклюзии сосудов, по крайней мере, одного органа или ткани**
4. Серологическое подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта или антикардиолипидных антител)***

Определенный катастрофический АФС

- Наличие всех 4-х признаков

Вероятный катастрофический АФС

- Все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа, системы и/или ткани
- Все 4 признака, за исключением отсутствия серологического исследования, по крайней мере, 6 недель тому назад из-за смерти больного, который никогда не исследован на наличие в крови аФЛ до развития КАФС
- 1,2 и 4 признака
- 1,3 и 4 признака и развитие третьего случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию

Примечание: *Обычно клиническая очевидность окклюзии сосудов подтверждается инструментально, когда это возможно. Вовлечение почек определяется повышением уровня креатинина крови на 50%, артериальная гипертензия (>180/100 мм рт ст и/или протеинурия более 0,5 г/сут.)

**Морфологическое подтверждение наличия тромба мелких сосудов может быть представлено наряду с сосуществованием признаков васкулита

***Если у больного ранее не верифицировался АФС, лабораторное подтверждение должно быть представлено наличием аФЛ в двух исследованиях с промежутком времени не менее 6 нед (не обязательно во время тромбоза).

Рис. 2

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АФС



Примечание: *Принимая во внимание исключение других ангиопатических синдромов (главным образом, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гепарин-индуцированную тромбоцитопению).

** Плазмаферез с возмещением свежесамозамороженной плазмы и особенно показан при выявлении шистотом (фрагментированных эритроцитов).

Из 4 случаев: 1 женщины и 3 мужчин в возрасте 49, 56, 47 и 52 лет соответственно. Только у одного больного (мужчины 52 лет) начало заболевания ассоциировалось с развитием КАФС, у остальных длительность АФС составила 16, 15 лет и один год. У всех четырех пациентов с КАФС после острой окклюзии сосудов ног развилась тяжелая инфекция нижних конечностей, рефрактерная к антибактериальной, иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии. На фоне лихорадки у троих больных выявлялись признаки поражения почек с развитием почечной недостаточности; из-за тромбозов легочной артерии имелись признаки дыхательной недостаточности; у одного больного - асептический менингит, у другого - левосторонний гемипарез из-за сосудистых окклюзий в церебральных артериях. Два пациента, которые подверглись билиateralной ампутации по поводу тяжелой инфекции нижних конечностей, выжили после КАФС, в то время как два неоперированных больных скончались во время госпитализации. Авторы подчеркнули запусковую роль инфекции в развитии КАФС. Устранение по жизненным показаниям очагов инфекции, резистентных к проводимой терапии, по их мнению, может радикально улучшить прогноз и исход заболевания у подобных больных.

Доклад D. Erkan и соавт. был посвящен анализу результатов длительного наблюдения за выжившими больными, которые перенесли КАФС. Особый интерес представляло лечение, назначенное пациентам после катастрофического эпизода, и то, имели ли пациенты дальнейшие эпизоды тромбозов и повторное развитие КАФС. Связавшись с авторами описаний случаев КАФС, докладчики узнали, что 63 из 130 пациентов (48%) умерли непосредственно в период их описания. Далее им удалось дополнительно получить сведения о 53 из 67 оставшихся больных (78%). У 19% из них, несмотря на проводимую терапию, в сроки от 4 до 19 лет вновь проявились симптомы АФС. 13% больных умерли в процессе дальнейшего наблюдения: 3 - скоропостижно из-за полиорганного повреждения; 1 - в результате миелофиброза через 15 лет после первого случая КАФС; 1 - через 4 года в результате тромботического осложнения во время операции; 1 - в результате легочного кровоизлияния/инфаркта через 7 лет и 1 - от пневмонии через 1 год после первых проявлений КАФС.

Функциональные нарушения после перенесенного случая КАФС имели 15% больных: 3 пациента - тяжелую сердечную недостаточность; 2 - терминальную стадию почечной недостаточности, требующую проведения гемодиализа, 1 - тяжелые нарушения ритма сердца; 1 - хроническую почечную недостаточность; у 1 больного сохранились нарушения походки и зрения.

C. Noronha и соавт. (Португалия) представили в стендовом сообщении "СКВ и АФС: иногда катастрофическая комбинация" описание 19-летней больной, у которой через 3 года от начала заболевания на фоне удовлетворительного состояния развился флеботромбоз бедренной и подколенной вены. В дебюте заболевания, кроме иммунологических признаков СКВ, выявлялись повышенные уровни IgG-аКЛ и антитела β -2 гликопротеину I. В последующем на ЭхоКГ обнаружена выраженная митральная и умеренная трикуспидальная недостаточность, что явилось причиной развития тяжелой сердечной недостаточности. Кроме того, в течение последующих 4 месяцев обострения заболевания появились симптомы поражения почек, и был диагностирован активный диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Приведенный случай, по мнению авторов, продемонстрировал сложность ведения больных СКВ с вторичным АФС при вовлечении многих органов и необходимость мультидисциплинарного подхода. Авторы подчеркнули роль АФС в развитии поражения клапанов сердца.

Несколько заседаний Конгресса были посвящены патогенетическим аспектам АФС. J.E. Salmon и соавт. (США) в механизме потери плода привели данные об активации комплемента как необходимом процессе для аФЛ индуцированного повреждения ткани. На мышинных моделях АФС, где одним беременным мышам вводился человеческий IgG, содержащий аФЛ, а другим - человеческий IgG без аФЛ, обнаружили подавление *in vivo* каскада комплемента, используя Crry-Ig ингибитор конвертазы компонента комплемента C3, который блокирует оба пути (классический и альтернативный) активации комплемента компонентом C3. У мышей, которым вводился человеческий IgG, содержащий аФЛ, исследование децидуальной оболочки на 8 сутки беременности выявило признаки фокального некроза, апоптоза, инфильтраты полиморфных нуклеаров и интенсивное отложение C3. Морфологические изменения децидуальной оболочки у мышей, которым вводился человеческий IgG без аФЛ, были минимальными. Введение мышам вместе с человеческим IgG, содержащим аФЛ, Crry-Ig ингибитора прерывало воспалительные процессы в децидуальной оболочке при отсутствии клеточных инфильтратов. Авторы подчеркнули, что результаты исследования не показали, активация какого из компонентов комплемента или рецепторов несет основную ответственность за плодные потери при АФС. Тем не менее они включили в этот список C3a и/или C5a, или C5b-9MAC. В заключение докладчик подчеркнул, что, хотя повреждение тканей при АФС многофакторное, активация комплемента необходима для клинической манифестации этого симптомокомплекса.

В докладе I.J. Mackie (США) "Активность ингибитора внешнего пути свертывания крови, индуцируемого тканевым фактором (TFPI), и антитела к TFPI в АФС" подчеркнул значение в механизме тромбозов при АФС нарушения в системе фибринолиза, который может быть иммуноопосредованным. Эти показатели определялись у 14 больных с АФС (11 с ПАФС и 3 с СКВ). У 5 пациентов отмечены нормальные значения активности TFPI и отсутствие антител к TFPI. Ни у кого из 5 пациентов с нормальной TFPI активностью не было в анамнезе тромбозов, в то время как у 4 пациентов с низкой активностью TFPI и в случаях, где был отмечен ингибирующий эффект их IgG (2 из которых также были с антителами к TFPI), имелись в анамнезе артериальные тромбозы. В механизме тромбозов при АФС в ряде сообщений обсуждались многие факторы; наличие антител к CD40 (P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт., Греция), приобретенная резистентность активированного протеина

С (F. Dawood и соавт., Англия), димеризация $\beta 2$ -гликопротеина I как необходимый фактор для связывания аФЛ эндотелиальными клетками (H.V. De Laat и соавт., Нидерланды).

Отдельная секция была посвящена антителам к протромбину (аРТ). Частоте выявления аРТ, их связи с другими аФЛ и клиническими проявлениями АФС был посвящен доклад G. Obermoser и соавт. (Австрия). В сообщении J. Arnout и соавт. (Бельгия) указывалось, что моноклональные антитела к фрагменту протромбина 2 подобны волчаночному антикоагулянту. J. Kaburaki и соавт. (Япония) у 97 больных СКВ и другими болезнями соединительной ткани исследовали иммуноферментным методом IgG или IgM аКЛ, IgG-аКЛ с $\beta 2$ -гликопротеин I зависимым связыванием, IgG анти-фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ) комплекс антител, IgG или IgM кининоген зависимые или независимые антифосфатидилэтаноламин (ФЕ) антитела. Частота IgG аКЛ, IgG $\beta 2$ -гликопротеин I зависимых аКЛ и ВА была 47%, 31% и 32% соответственно. В 31% случаев обнаруживались IgG анти-ФС/ПТ комплекс антител и IgG кининоген-зависимые антитела, которые ассоциировались во всех случаях с тромбозами и потерями плода.

Особый интерес вызвали генетические аспекты АФС. От Европейской группы изучения АФС G.D. Sebastiani доложил о связи HLA-DRB1 аллеля с антикардиолипидными антителами и антителами к $\beta 2$ -гликопротеину I (по результатам исследования 577 больных СКВ из разных стран Европы). Антикардиолипидные антитела ассоциировались со следующими локусами – DRB1*1501, DRB1*2301, а антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I – с DRB1*0301 и DRB1*1901. Больные с сетчатым ливедо достоверно чаще были позитивны по DRB1*1401, с феноменом Рейно – по DRB1*2001.

Клиническим проявлениям АФС были посвящены доклады и стендовые сообщения. В секции, представлявшей системные проявления АФС, L. Praderio и соавт. (Италия) доложили результаты МРТ тазобедренных суставов в течение последних 3 лет у 183 пациентов. Из них 65 имели ПАФС, 58 СКВ без аФЛ и 60 СКВ с аФЛ. Пациенты старше 65 лет были исключены из исследования. У 5 из 183 пациентов развились асептические некрозы (в 3 случаях они были многочисленными). Наличие аФЛ у 3 из 5 больных СКВ с остеонекрозами позволяет обсуждать роль аФЛ в механизме развития этого осложнения.

A. Kessel и соавт. (Израиль) доложили о связи аФЛ в крови с внезапной сенсорной потерей слуха (ВСПС). Исследование включало 51 пациента с ВСПС и 35 здоровых добровольцев в течение периода свыше 3-х лет. Все участники были обследованы на содержание в крови аКЛ, и аКЛ-позитивные пациенты были проанализированы повторно через 3 месяца для определения персистенции аКЛ, а также наличия и персистенции антител к $\beta 2$ -гликопротеину I. Повышенные уровни аКЛ имели 16 (31%) пациентов, 6 из которых (12%) были также позитивными по антителам к $\beta 2$ -гликопротеину I. Три месяца спустя аКЛ определялись у 7 (14%) и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I у 4 пациентов. По мнению авторов отсутствие персистенции аКЛ более чем у половины пациентов наводит на мысль, что проходящее явление (например, инфекция) может запускать активность аКЛ. Тем не менее персистенция аКЛ, особенно в сочетании с антителами к $\beta 2$ -гликопротеину I, предполагает, что у некоторых пациентов ВСПС встречается среди редких симптомов АФС.

Ассоциации довольно редкой кожной патологии – первичной анетодермии (ПА) – с наличием в циркуляции аФЛ был посвящен доклад E. Hodak и соавт. (Израиль). Анетодермия – от греческого слова "anetos" – была описана в 1891г. Jadasson (в настоящее время выделяется тип – анетодермия Ядассона). Заболевание характеризуется образованием участков атрофии кожи – грыжевидных выпячиваний диаметром 1-2 см, округлых или овальных очертаний, с морщинистой поверхностью кожи. Гистологически отмечается уменьшение количества и фрагментацией элас-

тических волокон в дерме. Причины ПА остаются неизвестными, но имеются предположения о роли иммунных нарушений в этом эластолитическом процессе. Авторы проанализировали 9 последовательно поступавших больных с анетодермией на присутствие у них аутоиммунных нарушений, в том числе различных аутоантител, среди которых определяли и аФЛ. У 6 из них были выявлены аутоиммунные заболевания: болезнь Грейвса, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная склеродермия, тиреоидит Хашимото, гнездная алопеция. Кроме того, двое больных имели в анамнезе повторные потери плода, у одного отмечались рецидивирующие ишемические нарушения мозгового кровообращения и у одной рецидивирующий тромбофлебит. Все 6 больных, которые имели аутоиммунные заболевания, были позитивны по аКЛ и антителам к $\beta 2$ -гликопротеину I, и у 4-х из них выявлялся ВА. Достоверный АФС верифицирован у 4 из 9 больных с анетодермией. Среди других аутоантител наиболее часто определялся антиядерный фактор. Авторы на основании полученных данных предложили внести в список кожных проявлений АФС анетодермию.

Преэклампсия часто описывается при первичной и вторичной формах АФС. Но неизвестна частота преэклампсии как начального проявления АФС. Идентификация этих пациентов может улучшить прогноз и снизить смертность при беременности. R.A. Levy и соавт. (Бразилия) в когорте изначально здоровых 28 беременных пациенток, которые развили преэклампсию, и 30 пациенток с нормально протекающей беременностью (в качестве контроля) определили аКЛ в образцах сывороток. Возраст женщин и число беременностей в этих 2 группах были идентичными. Из 28 пациенток с преэклампсией 3 (10,7%) имели низкий уровень IgG аКЛ (15-35 GPL), 5 (17,8%) – средний или высокий уровень IgG аКЛ (>35 GPL), в то время как в контрольной группе было обнаружено 2 случая с низким и ни одного со средними или высокими уровнями. Ни один из протестированных образцов крови не был позитивным по IgM аКЛ. Авторы рекомендовали обследовать беременных женщин, имеющих аКЛ в низком уровне, каждые 4-6 месяцев. Тем, у кого обнаруживается персистенция аКЛ в умеренном или высоком уровне, должны назначаться, как минимум, антиагреганты и устранены дополнительные факторы риска тромбозов. Должно быть проведено проспективное мультицентровое исследование прогностической роли аКЛ за период гестации и возникновения преэклампсии, так же как роли положительного ВА и УЗИ маточной артерии на 22-24 неделях гестации.

При АФС может иметь место и HELLP синдром (гемолиз, возрастание уровня печеночных ферментов, низкие тромбоциты) J.C. Piette и соавт. (Франция) описали 8 женщин с АФС (3 были первородящими), которые развили HELLP синдром. В 4 случаях АФС был первичным и в 4 вторичным при СКВ. Средний возраст женщин – 30 лет. HELLP синдром развился во время 2-го триместра гестации в 3 случаях, в течение 3-го триместра – в 3 случаях и через день после родов – в 2 случаях. Главные проявления включали: гемолиз (4), увеличение трансаминаз (8), тромбоцитопению (8), гипертензию (6), суточную протеинурию $\geq 0,5$ г (7), ДВС (2), абдоминальные боли (5) и эпилептиформные судороги (2). В 2 случаях СКВ диагноз АФС был выставлен до беременности из-за артериальных (1) или венозных тромбозов (1). HELLP синдром включал АФС у остальных 6 женщин: 2 женщины с СКВ и бессимптомными аФЛ и 4 с ПАФС. В 3 случаях терапия во время беременности не проводилась. В 4 случаях с СКВ терапия была следующей: 5-30 мг/сут преднизолона в сочетании с гидроксихлоридином (2), аспирином (4) и гепарином (3) из-за наличия в анамнезе сосудистых тромбозов (2) или неблагоприятного исхода беременности (1). Беременности завершились смертью плода (2), преждевременными родами (4) и нормальными родами в срок (2). Четыре из шести новорожденных имели задержку развития. Родоразрешение пу-

тем кесарева сечения было проведено у 7 из 8 беременных. 2 из 4 женщин с ПАФС впоследствии имели нормальную беременность на фоне терапии гепарином с аспирином.

R.Foti и соавт. (Италия) привели описание женщины 65 лет с развитием хронической надпочечниковой недостаточности как проявления первичного АФС. Болезнь Аддисона была описана как редкое осложнение у пациентов с АФС, часто в ассоциации с СКВ или другими аутоиммунными нарушениями. Тем не менее болезнь Аддисона может развиваться у пациентов с ПАФС как результат кровоизлияния вследствие окклюзии сосудов надпочечников. Пациентка имела следующие жалобы: усталость, слабость, гипотонию, тошноту и рвоту, разлитую боль в животе и лихорадку в течение последних 2-х недель. При проведении ЭГДС не было выявлено патологии, при КТ обнаружилось увеличение обоих надпочечников. Диагноз болезни Аддисона основывался на симптомокомплексе и выявленных изменениях: уровень АКТГ 900 пг/л (при норме 6-46), уровень кортизола <5 нг/дл и после быстрого АКТГ стимулирующего теста не увеличился, низкий уровень плазменного альдостерона менее 5 пг/мл при норме 7,5-150 пг/мл. Больная была позитивна по ВА, уровни IgG аКЛ составляли 21,4 GPL (норма менее 5 GPL). Во время госпитализации у больной развился глубокий венозный тромбоз подвздошной и бедренной вен с распространением на нижнюю полую вену. Лечение гепарином в сочетании с заместительной терапией гидрокортизоном и флуоридгидрокортизоном привело к стабилизации состояния больной.

Значительное количество работ на Конгрессе были посвящены результатам длительного наблюдения, в отличие от прошлых конференций, где подобные случаи сообщались в единичных публикациях с небольшим числом наблюдений. Так, в докладе P.L. Meroni и соавт. (Италия) были представлены результаты 10 летнего наблюдения за 112 пациентами (10 муж и 101 жен) с волчаночным нефритом, из которых 31 (27%) больных были аФЛ-позитивным и 81 - аФЛ-негативным. В период наблюдения 25 аФЛ (+) пациентов перенесли один или более венозных или артериальных тромбозов против 5 у аФЛ (-). Из 14 женщин, имевших 1 или более беременностей, у 6 были потери плода против 2 из 22 аФЛ (-) женщин, которые в анамнезе имели беременности. В заключение было отмечено, что большинство пациентов с длительно текущим волчаночным нефритом и аФЛ имеют развернутую клиническую картину АФС и более серьезные проявления поражения почек.

Появились и результаты длительного наблюдения за больными с ПАФС. У 128 пациентов с ПАФС, которые соответствовали интернациональным критериям Саппоро из 4 различных клиник Англии, Мексики и Испании, были проанализированы клинические и серологические данные о развитии у них СКВ или какого-либо другого аутоиммунного заболевания. Пациенты лечились в данных центрах между январем 1987г и июлем 2001. Средняя длительность наблюдения была 9 лет (2-15 лет). Основные тромботические проявления включали: тромбоз глубоких вен ног - у 62 пациентов (48%), артериальные тромбозы - у 63 (49%), потери плода - в 177 случаях беременностей (55%) и легочная эмболия - у 37 (30%). Другими клиническими проявлениями были тромбоцитопения - у 48 (38%), сетчатое ливедо - у 47 (37%), мигрень - у 51 (40%) и поражение клапанов сердца - у 27 (21%). Серологическими находками были IgG аКЛ позитивность - у 83 пациентов (73%), IgM аКЛ - 21 (25%), ВА - у 46 (58%), антинуклеарный фактор - у 47 (37%), анти-ДНК у - 3 (2%) и Кумбс-позитивная реакция - у 5 (6%). В течение наблюдения при средней продолжительности болезни 2 года (от 1 года до 14 лет) у 11 пациентов (8%) развилась СКВ, у 6 (5%) волчаночно-подобный синдром и у 1 (1%) миастения. При проведении одновариационного анализа прогностическую значимость в отношении развития СКВ имело только наличие Кумбс позитивной реакции.

Кардиоваскулярные проблемы АФС, связанные с ранним развитием атеросклероза, также обсуждались на Кон-

грессе. M.Petri (США) доложила результаты наблюдения Хопкинской когорты из 1000 больных СКВ. У 10 % из них развились стенокардия и инфаркт миокарда. Кроме того, 17% пациентов имели бляшки сонных артерий без клинических проявлений (по данным УЗИ магистральных артерий). К факторам риска развития бляшек в магистральных сосудах (общей сонной) были отнесены: курение, поражение почек, ожирение, гипертония, диабет, повышение уровня общего холестерина. У 50 пациентов с СКВ с использованием спиральной КТ были выявлены кальцификаты в коронарных артериях, прогностическими факторами риска в этих случаях были: повышение холестерина ЛПВП ($p=0,01$) и липопротеина а ($p=0,02$). При проспективном анализе повышение Е-селектина и sICAM-1 в крови больных СКВ явились прогностически неблагоприятными факторами развития атеросклероза.

P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. (Греция) привели данные проспективного исследования частоты атеросклеротического поражения бедренных и коронарных артерий у женщин в менопаузе, которые были разбиты на 5 групп по 33 пациентки: с ПАФС, СКВ с/без АФС, РА и здоровые. Результаты исследования позволили сделать заключение, что пациентки с АФС и СКВ имеют достоверно больший риск образования атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях, что не связано с другими предрасполагающими к атеросклерозу факторами, такими как возраст, параметры липидного спектра или кумулятивная доза глюкокортикоидов.

Была доложена разработанная общими усилиями тактика ведения больных с проявлениями АФС. От группы авторов консенсуса по профилактике венозных тромбозов выступил P.L. Meroni (Италия). Общая тактика основывается на рекомендациях 6-ой согласительной конференции Американской Коллегии Торакальных Врачей: руководящие принципы анти тромботической терапии для предотвращения и лечения тромбозов.

Авторами названы следующие специфические моменты, связанные со вторичной профилактикой венозных тромбозов:

1. Длительность лечения оральными антикоагулянтами (ОАК). Докладчиком были отмечены три ретроспективных исследования за период 1992 - 1997гг., которые определили рецидивы тромбозов за период наблюдения в 52, 69 и 51,8% случаев соответственно. Многие работы по этой проблеме, проведенные за последние годы, показали, что прием ОАК у больных АФС с венозными тромбозами должен быть более длительным по сравнению с периодом у аФЛ негативных больных с венозными тромбозами или ТЭЛА. Главным указанием является необходимость длительной, возможно пожизненной, терапии ОАК больных АФС с венозными тромбозами.
2. Интенсивность терапии ОАК. Этот вопрос, несмотря на ряд противоречивых ретроспективных исследований, остается открытым: использовать ли традиционную интенсивность терапии ОАК (международное нормализованное отношение - МНО 2,0-3,0), высокую интенсивность (МНО 3,0-4,0) или даже низкую интенсивность (МНО 1,5-1,9). Остается неясным вопрос об интенсивности терапии ОАК у аФЛ-негативных больных.
3. Стратификация (разделение на группы) больных. Было подчеркнуто, что более 20% больных с АФС имеют тромбоцитопению, увеличивающую число дополнительных факторов риска кровотечения, особенно у лиц с количеством тромбоцитов в периферической крови <50 000. Среди дополнительных факторов риска рецидива тромбозов автором отмечено наличие наследственных тромбофилий. Отмечена необходимость дальнейших проспективных исследований для идентификации больных АФС с высокими или низкими факторами риска рецидива тромбозов. Остается открытым и вопрос о необходимости продолжения

терапии ОАК у лиц, у которых отмечается спонтанное исчезновение аФЛ после длительного их существования.

4. Лабораторные проблемы. Наличие ВА может приводить к неправильному истинному отражению антикоагулянтного эффекта, и хотя подобные явления имели место у малого числа больных, тем не менее желательно использование различных тромбопластинов.

каким-либо одним препаратом. Хотя в случаях ведения больных с анамнезом артериальных тромбозов, в крови которых постоянно выявлялись средние или высокие уровни аФЛ, отмечалось улучшение состояния на терапии ОАК с МНО до 3,5.

Рекомендации по лечению заболеваний сердца при АФС (Committee consensus report) были доложены M.Lockshin. Так как утолщение клапанов сердца и вегетации на клапанах мо-

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС

Патология	Частота при ПАФС (%)	Частота при ВАФС (%)	Основание для данных	Рекомендации лечения
Вовлечение клапанов	35-50	35-50	Популяционные Эхо-КГ исследования	Профилактика инсультов для симптоматических больных, аспирин при отсутствии признаков
Окклюзия коронарных артерий	5	5,9	Популяционные исследования в основном при СКВ	Терапия атеросклероза и его факторов риска, при тромбозах - варфарин, аминохинолиновые, статины
Диастолическая дисфункция		23-32 при СКВ	Описания случаев	Нет рекомендаций
Внутрисердечные тромбы			Описания случаев	Варфарин, хирургическое лечение
Легочная гипертензия	1-3	4, без симптомов 14	Популяционные исследования	Варфарин, бонзетан, эпопростенол

В заключение автором отмечено, что решение о высокой интенсивности антикоагулянтного эффекта должно быть индивидуализированным на основе взвешивания факторов риска рецидива тромбозов и кровотечений.

От группы авторов по общему соглашению в терапии инсультов при АФС выступила R.L.Brey (США). Приведа обзорные данные о связи аФЛ с рецидивированием инсультов, докладчик остановилась и на тех, которые высказывали сомнения о наличии подобной ассоциации. Тем не менее, по мнению членов рабочей группы по выработке консенсуса терапии, большинство сообщений было в пользу того, что средние и высокие уровни аКЛ или ВА в крови являются фактором риска рецидива инсультов. Были коротко доложены данные APASS (Antiphospholipid Antibody in Stroke Study Group) и WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study), где в течение 2 летнего наблюдения сравнили риск рецидива инсультов у 882 больных на терапии варфарином в дозе, достаточной для достижения МНО от 1,4 до 2,8, и 890 больных, получавших 325 мг аспирина. Не получено убедительных данных о преимуществах лечения инсульта при АФС

гут быть субстратом эмболии, Комитет рекомендовал антикоагулянтную терапию (варфарин/гепарин) для больных с вальвулопатией, имеющих тромбоз эмболии. У больных без клинических проявлений могут использоваться для профилактики тромбозов антитромбоцитарные препараты. Мнение членов Комитета разошлось относительно приема глюкокортикоидов у больных АФС с клапанными поражениями, полезна ли эта терапия при остром воспалительном процессе в клапане? Однако все согласны, что дифференциация терапии может быть различной среди обратимых и необратимых рубцовых изменений клапанов и вегетаций. Были приведены резюмирующий список клинических проявлений кардиологической патологии при АФС (табл. 2) и рекомендации по ведению пациентов с этой патологией.

Таким образом, данный форум подвел итоги изучения АФС за предыдущие 20 лет и наметил планы на будущее.

Следующий 11 Конгресс состоится в 2004 году с 14 по 18 ноября в Австралии (Сидней), председателем будет S.A.Krilis.

Поступила 10.03.03