

Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Диссертационного совета)

Решетняк Т.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк;
t_reshetnyak@yahoo.com

Contact: Tatiana Reshetnyak;
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 30.09.16

В статье приведены достижения, связанные с исследованием антифосфолипидного синдрома, с момента его описания по настоящее время, т. е. за последние 30 лет, в мире и в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; системная красная волчанка; тромбозы; генетические тромбофилии, акушерская патология.

Для ссылки: Решетняк Т.М. Исследования, посвященные антифосфолипидному синдрому, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» – основные достижения (к 40-летию Диссертационного совета). Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):614-627.

STUDIES DEVOTED TO ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AT THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY: MAIN ACHIEVEMENTS (ON THE OCCASION OF THE 40th ANNIVERSARY OF THE DISSERTATION BOARD) Reshetnyak T.M.

The paper presents achievements associated with the study of antiphospholipid syndrome from its description to the present time, i.e. over the last 30 years, worldwide and at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Key words: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; systemic lupus erythematosus; thromboses; genetic thrombophilia; obstetric pathology.

For reference: Reshetnyak T.M. Studies devoted to antiphospholipid syndrome at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology: Main achievements (on the occasion of the 40th anniversary of the Dissertation Board). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):614-627 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-614-627>

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода – СПП), связанный с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ). К последним, согласно диагностическим критериям, отнесены: антитела к кардиолипину (аКЛ) IgG или IgM, и/или волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta 2$ -ГП1). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям [1, 2].

История изучения аФЛ начинается задолго до выделения симптомокомплекса. В начале XX в. была разработана лабораторная диагностика сифилиса: с помощью антигенов тканевых экстрактов в реакции фиксации комплемента в сыворотке больных сифилисом выявлялись антитела, названные «реагинами» [3, 4]. С 1938 г., когда в США начали проводиться массовые скрининги на

сифилис, особенно во время Второй мировой войны, было замечено, что около 50% лиц с положительными тестами реакции Вассермана не имели признаков данного заболевания [5]. Специфический тест на сифилис – реакция иммобилизации бледных трепонем – у них был отрицательным, что послужило поводом для введения термина «биологическая ложноположительная реакция Вассермана» (ЛПРВ). Впоследствии оказалось, что лица, у которых ЛПРВ сохранялась более 6 мес (хроническая ЛПРВ), склонны к развитию системной красной волчанки (СКВ), тиреоидита Хашимото и других аутоиммунных заболеваний [6].

Но интерес к АФС как к клинической проблеме фактически появился в 60-х годах прошлого века. К этому времени были описаны случаи тромбоза у больных с удлинением времени свертывания крови в различных фосфолипид-зависимых тестах [7, 8]. Ранние работы E.J. Bowie и соавт. [7], D. Alarcon-Segovia и P.J. Osmundson [8] лег-

ли в основу дальнейших исследований не только ревматологов и гематологов, но и других специалистов, официально признавших существование своеобразного симптомокомплекса, ассоциированного с аФЛ. Следующий этап изучения АФС начался в 1975 г. G.R.V. Hughes, работая на о. Ямайка, отметил, что у больных с так называемой «карибско-ямайкинской нейроропатией» острая менингомиелопатия часто сопровождалась ЛПРВ. Это позволило W.A. Wilson и G.R.V. Hughes [9] предположить иммунологическую основу заболевания. Основные этапы изучения АФС в мировой практике приведены в табл. 1. В 1977 г. E.A. Johansson и соавт. [10] впервые был описан «периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с СКВ» и проявляющийся рецидивирующим венозным тромбозом, геморрагической капиллярнопатией с циркулирующим антикоагулянтом и ЛПРВ. И только в 1985 г. G.R.V. Hughes и E.N. Harris выделяют антикардиолипидный синдром, или синдром аФЛ-антител [11–13]. Позже эти же авторы отдают предпочтение более широкому названию – АФС [14]. Описание в 1990 г. кофактора аКЛ, а затем и выявление при этом симптомокомплексе антител к плазменным белкам или факторам свертывания крови послужило поводом для появления еще одного названия – «антифосфолипид/кофакторный синдром» [15–17]. В 1994 г. на VI международном симпозиуме по аФЛ было предложено называть АФС синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, который впервые описал его и внес наибольший вклад в разработку этой проблемы [18, 19]. В американской литературе можно встретить еще одно название АФС – «синдром черного лебедя; syndrome of the black swan». Тем не менее большинство исследователей предпочитают термин АФС. Y. Shoenfeld в 2003 г. предложил из-за полиорганного поражения называть АФС системным – по аналогии с СКВ. Еще один важный этап – исследования этиологии АФС. В 2005 г. группе авторов (Y. Shoenfeld, M. Blank, R. Cervera, J. Font, E. Raschi, P.-L. Meroni) за вклад в изучение этой проблемы была присуждена премия Европейской антиревматической лиги (EULAR). Им удалось продемонстрировать, что образование патогенных аФЛ связано с молекулярной мимикрией патогенов и β 2-ГП1 [20, 21].

Изучение антифосфолипидного синдрома в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

В России изучением системы гемостаза при ревматических заболеваниях (ревматоидном артрите и СКВ), которая приводила к парадоксальным изменениям гемокоагуляции, занялись в начале 80-х годов XX в. В работе Т.В. Сайковской (табл. 2) под руководством академика РАМН В.А. Насоновой, несмотря на отсутствие определения аФЛ, у 25% из 106 больных СКВ были выявлены тромбозы различной локализации, что в некоторых случаях ассоциировалось с парадоксальным явлением – гипокоагуляцией в тестах свертывания крови.

К 1985 г. относятся первые работы по изучению АФС в России, которые проводились в Институте ревматологии АМН СССР совместно с лабораторией иммунологии Всесоюзного научного кардиологического центра (ВКНЦ), Всесоюзным научно-исследовательским центром по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР и Институтом неврологии АМН СССР. В лаборатории

ревмозндокринологии Института ревматологии РАМН (руководитель – проф. З.С. Алекберова) было налажено исследование ВА, а в лаборатории иммунологии ВКНЦ (руководитель – проф. Е.Л. Насонов) – исследование аКЛ иммуноферментным методом (ИФМ). Для количественной оценки и стандартизации в ИФМ были использованы позитивные стандартные сыворотки с известной концентрацией различных изотипов аКЛ, любезно предоставленные E.N. Harris (США) для лаборатории иммунологии ВКНЦ. В декабре 1985 г. в «Медицинском реферативном журнале» выходит первый обзор по этой проблеме, авторами которого были З.С. Алекберова и Л.З. Прудникова [22]. В 1987 г. в журнале «Клиническая медицина» была опубликована работа Е.Л. Насонова и соавт. «Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение» [23] и в 1989 г. в этом же журнале – обзор по АФС [24].

С 1985 г. российские ученые начали анализировать частоту аФЛ при СКВ, а также сосудистые нарушения у пациентов с СКВ и аФЛ [24–26]. В эти же годы появляются отечественные работы, посвященные изучению связи между акушерской патологией (СПП) и аФЛ [23, 27–29]. В диссертационной работе Л.З. Прудниковой «Клиническое значение волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину у больных системной красной волчанкой», выполненной под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова, была проанализирована акушерская патология у 49 позитивных и 27 негативных по аФЛ женщин с СКВ. Рецидив СПП при СКВ достоверно чаще выявлялся у аФЛ-позитивных, чем у аФЛ-негативных женщин с СКВ: в 113 и 4 случаях соответственно. Кроме того, было обследовано 100 женщин, наблюдавшихся во Всесоюзном научно-исследовательском центре по охране здоровья матери и ребенка МЗ СССР по поводу спонтанных выкидышей и внутриутробной гибели плода. Общее число СПП на 100 женщин составило 334 случая: 188 – в I, 101 – во II и 45 – в III триместре гестации. У 28% женщин были выявлены аФЛ, у 13 из них – сочетание ВА и аКЛ. При детальном обследовании у 13 из 28 женщин с аФЛ и акушерской патологией была впервые диагностирована достоверная СКВ, у оставшихся 15 наличие аФЛ в крови, СПП и (у части) периферических тромбозов, сетчатого ливедо при отсутствии других заболеваний позволило верифицировать первичный АФС (ПАФС). Эти исследования акушерской патологии при АФС были первыми в России. Их результаты впервые были опубликованы в 1989 г. в журнале «Клиническая медицина» [29]. В 1989 г. появляются и другие публикации, посвященные клиническим проявлениям АФС. К ним относятся описание тромботических осложнений у больных с аФЛ на фоне СКВ и без нее, неврологических проявлений у этих больных, а также первая серия работ по течению беременности у женщин с аФЛ [29–32]. Эти исследования были отражены в трех листовках ВДНХ СССР.

В это же время в Институте ревматологии совместно с лабораторией иммунологии ВКНЦ изучалось клиническое значение различных изотипов аКЛ у больных СКВ. Это исследование проводилось в рамках диссертационной работы «Клиническое значение различных изотипов антител к кардиолипину при системной красной волчанке» В.Ю. Ковалева под руководством проф. Е.Л. Насонова и к.м.н. С.К. Соловьева (1989–1992). Со-

Таблица 1 Исторические аспекты исследования АФС [19]

Годы, авторы	Предмет исследования
1906 г. А. Wassermann и соавт., 1907 г. К. Landsteiner и соавт.	Разработаны серологические тесты для диагностики сифилиса (нетрепонеменные). В сыворотках больных сифилисом обнаружены антитела (реагины)
1940 г.	При скрининговых исследованиях на сифилис выявлена ЛПРВ
1941 г. М.С. Pangborn и соавт.	Основной компонент, с которым реагируют антитела в реакции Вассермана, – отрицательно заряженный фосфолипид (кардиолипин), но для его агглютинации необходима смесь других липидов (фосфатидилхолина и холестерина)
1950 г. С.Р. Rein G.H. Konstant J.E. Moore, C.F. Mohr	Существование двух видов ЛПРВ: острая – при длительности <6 мес, характерная для инфекций (не сифилиса), и хроническая – при длительности >6 мес
1952 г. С.Л. Conley, R.C. Hartman	Описание двух больных СКВ с циркулирующим антикоагулянтом свертывания крови
1954 г. J.L. Beaumont	Связь между циркулирующим антикоагулянтом и СПП; описана пациентка с циркулирующим антикоагулянтом и с 7 случаями потери плода
1955 г. J.E. Moore, W.B. Lutz	Наиболее часто ЛПРВ встречается при аутоиммунных заболеваниях, особенно при СКВ, выявляясь в 30–40% случаев
1955 г. S.L. Lee, M.A. Sanders	Циркулирующий антикоагулянт может быть адсорбирован из плазмы крови фосфолипидами
1957 г. А.В. Laurell, I.M. Nilsson	Ингибитор свертывания крови ассоциируется с ЛПРВ
1959 г. А. Loeliger	Протромбин – кофактор циркулирующего антикоагулянта
1963 г. E.J.W. Bowie и соавт.	Наличие циркулирующего антикоагулянта в крови при СКВ сопровождается увеличением частоты тромботических осложнений (8 больных)
1965 г. D. Alarcon-Segovia, P.J. Osmundson	«Периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с СКВ» и проявляющийся рецидивирующим венозным тромбозом, геморрагической капилляропатией с циркулирующим антикоагулянтом и ЛПРВ
1972 г. D.I. Feinstein, S.I. Rapoport	Циркулирующий антикоагулянт назван «волчаночным» антикоагулянтом (ВА)
1974 г. E.A. Johansson, A. Lassus	ВА выявляется у 1/3 больных с ЛПРВ
1975 г. I.M. Nilsson	Описание случая СПП у здоровой женщины с ВА. В плаценте были выявлены очаги некроза, фибриноидные отложения и множественные инфаркты
1975 г. W.A. Wilson, G.R.V. Hughes	Острая менингомиелопатия и ЛПРВ
1977 г. А. von Felten и соавт.	аФЛ – причина тромбоцитопении и тромбоцитопатии
1978 г. D.M.Grennan и соавт.	Децидуальная васкулопатия у больных СКВ
1980 г. P. Thiagarajan и соавт.	IgM моноклональные антитела перекрестно реагируют с отрицательно заряженными фосфолипидами
1980 г. E.N. Harris и соавт.	Разработка иммунологических методов исследования аКЛ
1980 г. J.P. Soulier, M.C. Boffa L.O. Carreras и соавт.	Описание триады признаков: наличие ВА, тромбоцитопении, СПП
1985 г. E.N. Harris и соавт.	Связь между аФЛ и тромбозами при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре
1986 г. G.R.V. Hughes и соавт.	Описан новый клинико-лабораторный симптомокомплекс (антикардиолипиновый или антифосфолипидный синдром)
1987 г. G.R.V. Hughes и соавт.	Диагностические критерии АФС
1988 г. R.A. Asherson	Введен термин «первичный антифосфолипидный синдром»
1990 г. M. Galli и соавт. E. Matsuura и соавт. H. McNeil и соавт.	Выявление кофактора для связывания аКЛ с кардиолипином (β2-ГП1, аполипопротеин Н)
1991 г. M.H. Rosove	Ретроспективная оценка исходов АФС и анализ терапии
1992 г. R.A. Asherson	Введен термин «катастрофический антифосфолипидный синдром»
1992 г. D. Alarcon-Segovia и соавт.	Предложение выделения достоверного, вероятного, сомнительного АФС при СКВ
1999 г. W.A Wilson и соавт.	В г. Саппоро созданы предварительные международные критерии АФС
2002 г.	Консенсус по терапии тромбозов, клапанной патологии
2005 г. Y. Shoenfeld и соавт.	Премия EULAR за работу «этиология АФС». Патогенные аФЛ могут быть вызваны механизмом молекулярной мимикрии. Молекулярная мимикрия между патогеном и β2-ГП1 может быть причиной АФС
2006 г. S. Myakis и соавт.	Обновленные международные критерии АФС
2006 г. R.A. Asherson	Микроангиопатический АФС, «пре»-АФС или вероятный АФС

вершается и модифицируется методика определения аКЛ. Авторами при исследовании 100 донорских сывороток было выявлено, что средний уровень IgG-, IgM-, IgA-аКЛ в них составлял 3,7 GPL; 3,8 MPL и 0,151 единицы оптической плотности соответственно. Была определена верхняя граница нормы уровня аКЛ для доноров. При оценке позитивности по аКЛ использовались соответствующие международные рекомендации. Оказалось, что 63% больных СКВ были позитивны по антителам к фосфатидилхолину и содержание последних коррели-

ровало с уровнем аКЛ. В сыворотках крови аКЛ-позитивных больных изотипическая характеристика аКЛ была следующая: 75% – IgG, 61% – IgM и 36% – IgA. При исследовании авидности аКЛ оказалось, что пациенты с высокоавидными аКЛ более подвержены риску развития АФС. В это же время проводятся исследования аКЛ у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [33]. Значение различных видов аФЛ, а также изотипов иммуноглобулина обсуждается и в настоящее время.

Таблица 2 Исследования АФС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

№	Исполнитель, годы	Руководители	Название работы
1	Т.В. Сайковская, 1982–1985	Академик РАМН В.А. Насонова	«Хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом»
2	Л.З. Прудникова, 1986–1990	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Клиническое значение волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину у больных системной красной волчанкой»
3	В.Ю. Ковалев, 1989–1992	Проф. Е.Л. Насонов, к.м.н. С.К. Соловьев	«Клиническое значение различных изоформ антител к кардиолипину при системной красной волчанке»
4	О.И. Близнюк, 1986–1989	Проф. М.М. Иванова, проф. Ф.И. Тодуа	«Диагностика и клиническая характеристика поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке по данным длительного наблюдения и обследования с помощью компьютерной томографии и других методов обследования»
5	В.И. Елубаева, 1989–1993	Проф. Э.С. Мач, проф. З.С. Алекберова	«Клинико-инструментальная оценка состояния периферических сосудов у больных системной красной волчанкой»
6	И.В. Травкина, 1989–1993	Проф. М.М. Иванова, проф. Е.Л. Насонов	«Клинико-иммунологическая и магнитно-резонансная томографическая характеристика поражения центральной нервной системы (ц.н.с) у больных СКВ»
7	Н.М. Кошелева, 1990–1994	Проф. З.С. Алекберова, проф. Д.И. Макацирия	«Системная красная волчанка и беременность: мониторинг активности заболевания и антифосфолипидного синдрома»
8	Т.М. Решетняк, 1990–1994	Проф. З.С. Алекберова, член-корр. РАМН, проф. А.А. Кубатиев	«Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом»
Монография: Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва–Ярославль; 1995. 161 с.			
9	Н.Г. Ключкина, 1991–1995	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Антифосфолипидный синдром у мужчин с системной красной волчанкой»
10	М.М.М. Аль-Згул, 1993–1997	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Сравнительная характеристика антифосфолипидного синдрома у женщин и мужчин с системной красной волчанкой»
11	Т.В. Попкова, 1995–1997	Проф. З.С. Алекберова, проф. Е.Л. Насонов	«Липид-белковый спектр крови при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»
12*	Т.М. Решетняк, 1994–1999	Научный консультант – проф. З.С. Алекберова	«Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза»
13*	С.Г. Раденска-Лоповок, 1994–2001	Академик РАМН проф. В.А. Насонова	«Клинико-морфологическая характеристика микроциркуляторного русла при некоторых ревматических заболеваниях»
14	Т.Л. Тихонова, 2000–2003	Д.м.н. Т.М. Решетняк, научный консультант – проф. Э.С. Мач	«Факторы риска тромбозов при антифосфолипидном синдроме»
15	Е.В. Герасимова, 2000–2003	Проф. З.С. Алекберова, научный консультант – к.м.н. И.А. Собенин	«Взаимосвязь аутоиммунных и липидных нарушений у больных системной красной волчанкой»
16	И.А. Дорошкевич, 2000–2003	Д.м.н. Т.М. Решетняк, д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок	«Клинико-эндоскопическая и морфологическая характеристика состояния слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»
Монография. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 379 с.			
17	И.Е. Широкова, 2000–2004	Д.м.н. Т.М. Решетняк	«Значение гипергомоцистеинемии при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»
18	Д.В. Решетняк, 2001–2004	Проф. Е.Л. Насонов	«Значение растворимых молекул адгезии при антифосфолипидном синдроме»
19	Л.В. Кондратьева, 2003–2006	Д.м.н. Т.М. Решетняк	«Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома»
20	Т.А. Панафидина, 2004–2007	Д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Л. Насонов	«Клиническое значение традиционных факторов риска и маркеров воспаления в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой»
21	А.Е. Ильина (2003–2006)	Д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Л. Насонов	«Кардиоваскулярная патология при системной красной волчанке у мужчин»
21*	Е.Н. Александрова, 2008	Научный консультант – академик РАМН проф. Е.Л. Насонов	«Имунологическая характеристика антифосфолипидного синдрома»
22	Н.В. Середавкина, 2005–2008	Проф. Е.Л. Насонов	«Маркеры воспаления и кардиоваскулярная патология при антифосфолипидном синдроме»
23	С.И. Хузмиева, 2004–2008	Проф. З.С. Алекберова, проф. Ф.А. Петрухин	«Системная красная волчанка: течение и исходы гестации»
23	И.Б. Штивельбанд, 2005–2009	Проф. Т.М. Решетняк	«Динамика сосудистых нарушений у больных антифосфолипидным синдромом»
24	Е.В. Острякова, 2009–2012	Проф. Т.М. Решетняк, проф. Л.И. Патрушев	«Сосудистые осложнения и система фибринолиза при антифосфолипидном синдроме»

Примечание. * – темы, по которым защищены диссертации на соискание степени доктора медицинских наук.

Работа В.И. Елубаевой «Клинико-инструментальная оценка состояния периферических сосудов у больных системной красной волчанкой» (1990–1993; руководители – профессора Э.С. Мач и З.С. Алекберова) была посвящена оценке состояния периферической сосудистой системы (артериальной и венозной) по данным ультразвукового (УЗ) дуплексного сканирования у больных СКВ и АФС и вкладу его в диагностику тромботических осложнений при АФС. Было включено 60 больных СКВ, из них 30 – с АФС и 30 – без АФС. Всем больным, кроме общепринятого обследования, были проведены исследование экстракраниальных сосудов и сосудов нижних конечностей методом УЗ дуплексного сканирования с компьютерной обработкой результатов, количественная оценка венозного кровообращения головного мозга. Снижение экстракраниального кровотока при СКВ с АФС встречалось чаще, чем при СКВ без АФС. У 1/3 больных с клиническими признаками тромбоза и тромбоза в анамнезе обнаруживались монофазный кровотоки и несостоятельность функции клапанного аппарата общей бедренной вены, что отражало наличие посттромботического синдрома.

Продолжением работы по мониторингу беременности в лаборатории ревматологии явилось исследование Н.М. Кошелевой «Системная красная волчанка и беременность: мониторинг активности заболевания и антифосфолипидного синдрома» (1990–1994) под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Д.И. Макацария. Преимущественное поражение СКВ женщин репродуктивного возраста и их желание иметь потомство определили интерес к проблеме беременности при данном заболевании.

Долгое время считалось, что беременность является фактором риска не только развития СКВ, но и ее обострения в ходе гестации и после родоразрешения, обуславливая в отдельных случаях летальный исход для больной. При этом доля плодных потерь у женщин с СКВ могла достигать 50%.

Успехи последних лет в совершенствовании диагностики СКВ, раннее и адекватное ее лечение улучшили прогноз заболевания, увеличили продолжительность жизни больных, что, в свою очередь, определило необходимость решения вопроса о возможности материнства при СКВ. Обнаружение в сыворотке крови 1/3 больных СКВ аФЛ обозначило новое направление в рассматриваемой проблеме, связанное с привычным невынашиванием беременности при СКВ с сопутствующим АФС [34].

Одновременно в этой же лаборатории под руководством проф. З.С. Алекберовой и член-корр. РАМН проф. А.А. Кубатиева была проведена работа Т.М. Решетняк «Клиническое значение тромбоцитопении при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом» (1990–1994). Как известно, тромбоцитопения встречается у 60% больных АФС, причем в 9% случаев – в дебюте заболевания. В связи с дискуссией о функциональном состоянии тромбоцитов при АФС в работе была исследована агрегация тромбоцитов у больных АФС с тромбоцитопенией и без нее, радиоиммунным методом определялось содержание продуктов метаболизма арахидоновой кислоты тромбоксана и простациклина [35]. Была показана достоверная ассоциация тромбоцитопении у больных СКВ с АФС с артериальными тромбозами, поражением центральной нервной системы (ЦНС), почек, клапанов сердца

и, в частности, с топикой поражения клапанов сердца. Аортальные пороки у больных СКВ с АФС ассоциировались с тромбоцитопенией. Была выявлена связь тромбоцитопении у больных СКВ с АФС со спонтанными выкидышами. В плазме крови больных СКВ наблюдалось повышение уровней продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (тромбоксана и простациклина), выявлено их повышение независимо от наличия АФС. При этом у больных СКВ с АФС повышение соотношения тромбоксан/простациклин являлось предиктором тромботических осложнений. Исследование функциональной способности тромбоцитов выявило повышение их агрегации у больных СКВ без АФС и снижение при СКВ с АФС, более выраженное на фоне тромбоцитопении. У больных СКВ с АФС и тромбоцитопенией сочетание последней с артериальными тромбозами и сниженной агрегацией тромбоцитов свидетельствовало о наличии в циркуляции «истощенных» тромбоцитов – тромбоцитопатии потребления. Возможно, больные АФС с тромбоцитопенией и тромбозами различной локализации, вошедшие в исследование, имели вариант микроангиопатический АФС, описанный Р.А. Asherson [19, 21].

Взаимосвязь АФС и СКВ обсуждается с момента описания симптомокомплекса. Поражение различных органов возможно как при СКВ, так и при АФС, это в первую очередь относится к ЦНС. В исследованиях поражения ЦНС при СКВ (1986–1989) описываются признаки, ассоциированные с аФЛ, в работах О.И. Близнюк, а затем И.В. Травкиной (руководитель – проф. М.М. Иванова) [36]. Работа И.В. Травкиной «Клинико-иммунологическая и магнитно-резонансная томографическая характеристика поражения центральной нервной системы у больных СКВ» (1993) была выполнена под руководством профессором М.М. Ивановой и Е.Л. Насонова. Одной из задач данной работы было определение клинического значения некоторых иммунологических показателей при поражении ЦНС у больных СКВ: аКЛ и антител к ганглиозидам и цереброзиду, антигена фон Виллебранда. Было обнаружено, что 35 из 70 обследованных больных СКВ имели признаки поражения ЦНС. Наличие в крови аКЛ при СКВ ассоциировалось с нарушением мозгового кровообращения, судорожным синдромом и хореоформными гиперкинезами. Ишемические изменения на МРТ были связаны с наличием аКЛ в крови и другими признаками АФС: венозными тромбозами и сетчатым ливедо [37].

Проблемы полового диморфизма при ревматоидном артрите и СКВ были в числе научных задач лаборатории ревматологии. Эта тематика была объектом исследования в работе Н.Г. Клюквиной «Антифосфолипидный синдром у мужчин с системной красной волчанкой» (1992–1995), выполненной под руководством профессором З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова. В ряде публикаций [38, 39] авторы представили развернутую клинико-лабораторную характеристику АФС у мужчин с СКВ. Частота АФС у них достигала 38%. Наряду с такими клиническими проявлениями АФС, как тромбозы, у этих больных чаще, чем у мужчин с СКВ без АФС, выявлялись мигрень, хорея, эпилепсия, поражение клапанов сердца и легочная гипертензия. Интересным представляется изучение возможности дебюта СКВ с признаков АФС. Этот вопрос пока остается спорным, особенно при дискуссии о правомерности выделения

ПАФС, который некоторые авторы считают вариантом СКВ. Изучение последовательности возникновения симптомов показало, что у больных с достоверным АФС его признаки имели место в дебюте заболевания и предшествовали появлению характерных клинических симптомов СКВ, которые развивались в среднем через $2,6 \pm 1,8$ года от момента манифестации АФС. Авторы в своих исследованиях отразили еще одну проблему в механизме тромбозов – роль антиэндотелиальных антител при АФС. Была отмечена ассоциация их гиперпродукции с повышенным уровнем IgG-аКЛ и нарастанием частоты АФС при сочетании их выявлении.

Продолжением темы полового диморфизма при АФС явилась работа М.М.М. Аль-Згул «Сравнительная характеристика антифосфолипидного синдрома у женщин и мужчин с системной красной волчанкой» (1994–1997), также выполненная под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова. Впервые была представлена на основании сравнительного анализа характеристика вариантов течения и особенностей органных поражений у больных СКВ с АФС разного пола [39]. Отмечено, что как у женщин, так и у мужчин преобладало хроническое течение СКВ. Полисиндромная клиническая картина СКВ – более 8 признаков, согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для СКВ, – была характерна для женщин с СКВ и АФС. Описаны особенности спектра органных патологии вторичного АФС, обусловленные половым диморфизмом. Было показано, что тромбоцитопения достоверно чаще выявлялась у женщин. Достоверных различий частоты тромбозов не отмечено, однако установлены различия в локализации: у мужчин преобладали тромбозы коронарных артерий и глубоких вен голени; у женщин – тромбоз мозговых артерий и поверхностных вен голени. Среди других признаков, ассоциированных с выработкой аФЛ, у женщин преобладали: демения, мигрень, сетчатое ливедо и Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, а у мужчин – асептические некрозы костей и эписиндром. Следующая серия работ – изучение кардиоваскулярной патологии у мужчин в работе А.Е. Ильиной. Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) выявлялись у 45% мужчин с СКВ и АФС и у 20% – без АФС. Был определен суммарный коронарный риск, который был выше у мужчин с СКВ и АФС, чем без последнего.

Итоги клинических исследований, посвященных проблеме АФС, которые проводились в рамках научной тематики Института ревматологии РАМН, были отражены в диссертациях на соискание ученой степени доктора мед. наук Т.М. Решетняк «Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза» (научный консультант – проф. З.С. Алекберова) и С.Г. Раденска-Лоповок «Клинико-морфологическая характеристика микроциркуляторного русла при некоторых ревматических заболеваниях» (научный консультант – академик РАМН проф. В.А. Насонова). На большом клиническом материале была показана обоснованность выделения ПАФС в отдельную нозологию. При имевшейся схожести клинико-лабораторных проявлений, гематологические нарушения чаще выявлялись при АФС на фоне СКВ, при этом дебют заболевания с тромбоцитопенией был прогностическим признаком трансформации первичного АФС во вторичный. На основе исследования

биооптатов кожи и мышц больных СКВ с АФС, СКВ без АФС и ПАФС были обнаружены особенности повреждения микроциркуляторного русла при ПАФС, который рассматривался как естественная модель аутоиммунного тромбоза. Отмечено, что гистологическим проявлением АФС была васкулопатия. Признаки пролиферативного васкулита могли с ней сосуществовать или иметь вторичную природу – как проявление фонового заболевания.

В 1995 г. выходит первая монография под редакцией проф. Е.Л. Насонова «Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение)» [40]. Проводятся работы по изучению АФС в педиатрии [41]. В эти же годы выходит работа по оценке диагностических критериев АФС [42]. Затем, в 2004 г., – монография «Антифосфолипидный синдром» [1].

Дислипидотеидемии при СКВ стали объектом внимания исследователей с момента выявления на аутопсии у больных СКВ молодого возраста обширных «жировых» полос в магистральных артериях. Дислипидотеидемии при СКВ чаще являются вторичными, связанными с различными ее проявлениями – в первую очередь с поражением почек и васкулитом, что отражает и корреляция изменения липидного профиля крови с оценкой активности по шкале SLEDAI. По мнению ряда авторов, большинство случаев вторичных дислипидотеидемий при СКВ связаны с приемом глюкокортикоидов (ГК) [43–45]. Ранние работы З.С. Алекберовой под руководством проф. В.А. Насоновой были посвящены нарушениям липидного спектра крови у больных СКВ. Описание при СКВ симптомокомплекса, характеризующегося рецидивирующими сосудистыми окклюзиями, послужило новым толчком к обсуждению нарушений в липид-белковом спектре крови. Работа Т.В. Попковой «Липид-белковый спектр крови при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» (1994–1997), выполненная под руководством профессоров З.С. Алекберовой и Е.Л. Насонова, была логическим продолжением изучения как клинических проявлений АФС, так и липид-белкового спектра крови у этих больных. У больных СКВ с АФС была отмечена ассоциация повышенного уровня липопротеина (а) [ЛП(а)] с тромбозами, чаще – коронарных артерий. Гиперпродукция антител к окисленному липопротеиду низкой плотности была выявлена у 1/3 больных СКВ и ассоциировалась с повышенным уровнем аКЛ и язвенно-некротическим поражением кожи [46–49].

В этом же аспекте представляется важным раздел работы Е.В. Герасимовой (руководитель – проф. З.С. Алекберова), касающийся аутоиммунных и липидных нарушений у больных СКВ с АФС. У больных СКВ была выявлена ассоциация утолщения толщины комплекса интима–медиа (КИМ) по данным УЗ-исследования (УЗИ) с наличием АФС [50–52].

В рамках изучения КВЗ при ревматологической патологии в лаборатории системных ревматических болезней продолжается исследование факторов риска тромбоза и атеросклероза при АФС. В работе Т.А. Панафидиной и соавт. (2003–2007; руководитель – академик РАН проф. Е.Л. Насонов) показано, что среди больных СКВ КВЗ чаще встречаются у пациенток с АФС. При этом наиболее значимыми факторами риска КВЗ у пациенток с СКВ и АФС являлись возраст, артериальная гипертензия, дис-

липидемия, индекс повреждения органов, большая длительность СКВ и терапия ГК [53]. Работы по кардиоваскулярным аспектам АФС, значению аФЛ в развитии атеросклероза при АФС и других ревматических заболеваниях продолжаются и в настоящее время (руководители – академик РАМН проф. Е.Л. Насонов, д.м.н Т.В. Попкова).

С 2000 г. начата регистрация в базе данных больных АФС сопутствующих факторов риска тромбоза. Это представляется важным в плане проспективного наблюдения, тем более что по последним диагностическим критериям АФС рекомендуется стратифицировать больных в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска тромбоза. В работе Т.Л. Тихоновой (руководители – д.м.н. Т.М. Решетняк и проф. Э.С. Мач) «Факторы риска тромбозов при антифосфолипидном синдроме» были проанализированы эти данные. Среди наиболее распространенных экзогенных факторов риска тромбоза при АФС (курение, ожирение, употребление кофе, алкоголя и жирной пищи, гиподинамии, хирургического вмешательства, ятрогенных факторов) модифицируемыми оказались повышенная масса тела и малоподвижный образ жизни. Увеличение индекса массы тела ассоциировалось с венозными тромбозами. В отличие от других исследований по влиянию курения как фактора риска тромбоза, не было отмечено связи между фактом курения и тромбозом любой локализации. Среди ятрогенных факторов интерес вызывают гормонозаместительные препараты; в исследовании всего 9 женщин пользовались оральными контрацептивами и ни у кого из них не было эпизода тромбоза. В то же время факт приема ГК и длительность их применения у больных СКВ коррелировали с увеличением толщины КИМ и являлись факторами риска развития тромботического осложнения. Совместно с сотрудниками лаборатории генома человека (руководитель – проф. Л.И. Патрушев) Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова налажено исследование генетических тромбофилий у больных АФС. Исследовались мутации в генах протромбина *G20210A*, фактор *Leiden* (*G1691A* в V факторе свертывания крови), в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTTPФ*) *C6677T*. Было отмечено, что встречаемость фактора *Leiden* не отличалась от общепопуляционных значений европейских когорт, а мутация в гене протромбина выявлялась с той же частотой, что при венозных тромбозах в популяции. Мутации в гене *MTTPФ* обнаружены примерно у половины исследованных больных СКВ и АФС. Наличие мутаций в генах протромбина и *Leiden* у больных с аФЛ ассоциировалось с рецидивирующим течением тромбозов сосудов различной локализации и калибра. Дополнительными факторами риска венозных тромбозов при АФС были ожирение и гиподинамия, артериальных – аритмии и артериальная гипертензия [54–56]. Работа была представлена на II конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» и была награждена дипломом как лучшая по секции «Терапия». Изучение микроциркуляции у больных АФС обнаружило снижение перфузии кожи, которое ассоциировалось с артериальными тромбозами и сетчатым ливедо. В лаборатории продолжается изучение сочетания генетических тромбофилий при АФС. Помимо упомянутых генетических му-

таций, исследовался полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена 1 (*G4/G5* в гене *PAI-1*), ключевого компонента фибринолиза.

Исследования, посвященные АФС, проводились в сотрудничестве с научными центрами не только нашей страны (ВКНЦ, Институт неврологии, Центр по охране здоровья матери и ребенка, кафедра патофизиологии ЦИУВ), но и Польши (Институт ревматологии в Варшаве), в рамках международного сотрудничества (руководители – академики РАМН профессора В.А. Насонова и Е.Л. Насонов, проф. З.С. Алекберова, проф. Я. Забек). Совместно с польскими коллегами в сыворотке больных СКВ с АФС и без него, а также у больных ПАФС были исследованы различные виды аФЛ, а также антитела к более широкому спектру фосфолипидов: фосфатидной кислоте (аФК), фосфатидилглицеролу (аФГ), кардиолипину (аКЛ), фосфатидилсерину (аФС), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидилхолину (аФХ). Наиболее часто независимо от варианта АФС выявлялись аФХ, которые ассоциировались с гемолитической анемией. Антитела к другим фосфолипидам, но не к кардиолипину, выявлялись в половине случаев СКВ и у 1/3 больных ПАФС [57].

Совместно с голландскими учеными (R. Derksen, F. de Groot) было начато изучение анти-β2-ГП1 у больных ПАФС и АФС на фоне СКВ. Наряду с мировыми исследованиями, наши данные подтвердили, что определение анти-β2-ГП1 позволяет расширить возможности диагностики АФС [58]. В последующем в серии работ Е.Н. Александровой и соавт. была показана диагностическая ценность включения анти-β2-ГП1 в скрининговые методы исследования. Сегодня анти-β2-ГП1 являются одними из серологических маркеров АФС. Исследование этих антител в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой налажено Е.Н. Александровой и соавт. [59]. Кроме того, были проведены серии работ по определению антител еще к одному кофактору аФЛ – протромбину (Е.Н. Александрова и соавт.).

Известно, что у больных АФС васкулопатия является причиной тромботических осложнений. Под васкулопатией подразумевают изменения в кровеносных сосудах любого типа, без уточнения характера этих повреждений, тогда как васкулит – воспалительное поражение кровеносных сосудов. В лаборатории ревмоэндокринологии (З.С. Алекберова, Т.М. Решетняк) совместно с лабораторией морфологии Института ревматологии РАМН (С.Г. Раденска-Лоповок) в 1994–1999 гг. были исследованы биоптаты кожно-мышечных лоскутов. Были описаны особенности васкулопатии при ПАФС, которая характеризовалась повреждением эндотелия сосудов: альтерацией эндотелия (некроз, дистрофия, десквамация), наличием тромбов в сосудах, чаще без клеточной инфильтрации или с незначительно выраженной внутривеночной лимфоцитарной инфильтрацией, пролиферацией эндотелия. Особенности васкулопатии при АФС на фоне СКВ состояли в наличии плазменного пропитывания сосудистой стенки и отложений фибриноида вплоть до некроза. Эти изменения свидетельствовали о наличии альтерации, прежде всего базальной мембраны сосудов, а периваскулярная и внутриклеточная лимфоцитарная инфильтрация – о наличии фонового заболевания (СКВ) [60]. Для уточнения механизма повреждения тканей польскими коллегами (Я. Забек и Б. Войцеховска) был разработан

метод элюации, позволяющий оценить состав антител, находящихся в тканях. Определялось содержание аКЛ, анти- β 2-ГП1, фракций комплемента С3 и С4 в составе иммунных комплексов в элюатах биоптатов кожи и мышц у больных СКВ с и без АФС и ПАФС. Результаты этих исследований подтверждают роль иммуноопосредованного повреждения кожи при АФС.

Полагают, что β 2-ГП1-зависимая активация аФЛ тромбоцитов, моноцитов, эндотелиальных клеток является одним из ведущих патогенетических механизмов тромботической невоспалительной васкулопатии, составляющей основу сосудистой патологии при АФС. При этом аФЛ обладают способностью индуцировать экспрессию нескольких форм клеточных молекул адгезии (КМА), в том числе Е-селектина, Р-селектина, межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1) и сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток и усилить прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию. В работах Д.В. Решетняк и Е.Н. Александровой (руководитель – проф. Е.Л. Насонов) было выявлено повышение уровня растворимых (р) VCAM-1 как у больных СКВ независимо от наличия АФС, так и при ПАФС. У больных СКВ и АФС наличие рVCAM-1 ассоциировалось с гломерулонефритом и субклиническими признаками атеросклероза, а у больных ПАФС – с тромбозами. Выявленное авторами повышение уровня рЕ-селектина у больных СКВ с АФС и ПАФС отражало активацию сосудистого эндотелия [61].

Роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в развитии раннего атеросклероза была описана в кардиологии. В связи со сходством механизмов тромбоза при АФС и атеротромбозе отмечен значительный рост числа исследований, посвященных ГГЦ как одной из причин, обуславливающих поражение артерий при ишемической болезни сердца, атеросклерозе артерий нижних конечностей, ишемических инсультах, ангиопатии при сахарном диабете.

В связи с возрастающим интересом к механизму развития раннего атеросклероза у пациентов с СКВ появились исследования, посвященные изучению уровня гомотеина (ГЦ) крови при СКВ и АФС, выявившие более высокую концентрацию ГЦ у пациентов с СКВ по сравнению с группой здоровых доноров [62, 63]. В лаборатории системных ревматических заболеваний И.Б. Широковой под руководством д.м.н. Т.М. Решетняк была проведена работа «Значение гипергомоцистеинемии при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме». Ее результаты показали, что более половины больных СКВ и АФС, независимо от его вариантов, имели повышенный уровень ГЦ крови. Выявленная взаимосвязь между ГГЦ и развитием тромбозов, преимущественно артериальной локализации при АФС, может свидетельствовать о роли ГГЦ как еще одного фактора риска развития сосудистых осложнений при СКВ и АФС. Было показано, что ГГЦ – дополнительный фактор риска тромбоза при СКВ и АФС. За эту работу И.Б. Широкова была признана победителем конкурса молодых ученых на лучшую научную работу на Конгрессе ревматологов России в Саратове (2003).

В настоящее время достаточно подробно описано поражение различных органов и систем при АФС, в том числе имеются случаи описания ишемии кишечника

у больных АФС. Характер и частота поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) остается одной из нерешенных проблем у больных АФС, и это связано не только с поражением сосудов, но и с проводимой лекарственной терапией. Желудочно-кишечное кровотечение – одно из грозных осложнений терапии антикоагулянтами. Выделение в 1983 г. «спиралевидных бактерий» *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) привлекло внимание к изучению их роли в этиопатогенезе гастродуоденальных заболеваний [64]. Кроме того, в настоящее время активно исследуется возможное участие вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии активного гастрита, язвенных дефектов и геморрагий СОЖ, особенно на фоне проведения иммуносупрессивной терапии, или у больных с иммунодефицитом. Проблеме поражения желудочно-кишечного тракта при АФС была посвящена работа И.А. Дорошкевич (руководители – Т.М. Решетняк, С.Г. Раденска-Лоповок). У пациентов с АФС при эзофагогастродуоденоскопии достоверно чаще обнаруживались эрозии СОЖ, по сравнению с больными СКВ без этого симптомокомплекса. Очевидно, это связано с патологией микроциркуляторного русла в СОЖ и, как следствие, развитием ишемии. Подтверждением этому послужили и данные морфологического анализа, показавшего, что при АФС эрозии СОЖ чаще обнаруживаются у лиц, имевших в анамнезе несколько артериальных и/или венозных тромбозов различной локализации.

Частота рецидива тромбоза при АФС, по данным разных авторов, колеблется в пределах 19–29%, что значительно выше по сравнению с так называемыми идиопатическими тромбозами. Для вторичной профилактики тромбоза используются в основном оральные антикоагулянты (ОАК) и антиагреганты. До сих пор продолжают обсуждаться интенсивность гипокоагуляции и выбор режима терапии антикоагулянтами и антиагрегантами. В работе Л.В. Кондратьевой «Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома» (2003–2006; руководитель – д.м.н. Т.М. Решетняк) наблюдались 60 больных АФС, 39 из которых получали только варфарин, а 21 больной – комбинацию аспирина и варфарина. Ретроспективно на основании данных анамнеза была вычислена суммарная частота тромботических осложнений (тромбозы любой локализации, а также переходящие нарушения мозгового кровообращения – ПНМК) до включения пациентов в исследование, которая составляла до подбора индивидуальной дозы варфарина 27,6 случая на 100 пациенто-лет. В дальнейшем больным проводился подбор дозы антикоагулянта, и на фоне терапии они были прослежены проспективно в среднем в течение 15,7 мес. За этот период частота тромботических осложнений составила 15,1 случая на 100 пациенто-лет. Результаты показали, что проведение среднеинтенсивной терапии варфарином с аспирином или без него позволило снизить частоту ретромбозов в 2,6 раза, а частоту всех тромботических осложнений (тромбозов и ПНМК) – в 1,8 раза.

При сравнении двух режимов (среднеинтенсивного и высокоинтенсивного) монотерапии варфарином и сочетанием варфарина с аспирином частота тромбозов, ПНМК и малых кровотечений была схожей, в то время как большие кровотечения достоверно чаще встречались в группе комбинированной терапии варфарином и аспирином [65, 66].

Среди факторов, влияющих на чувствительность пациентов к терапии варфарином, важную роль играет полиморфизм гена *CYP2C9* цитохрома P450. Этот фермент отвечает за метаболизм в печени S-формы варфарина, наиболее активной из двух форм, входящих в состав препарата. Суммарная частота носительства *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 30%. Существовали определенные различия в спектре кровотечений у пациентов с мутантными аллелями. У женщин репродуктивного возраста с мутациями достоверно чаще, чем у носителей варианта дикого типа, встречались меноррагии, а у пациентов с *CYP2C9*3* чаще, по сравнению с носителями *CYP2C9*1* и *CYP2C9*2*, возникали носовые геморрагии и кровотечения из десен [67, 68].

С одной стороны, заключением (подведением итогов), а с другой – началом (исследования новых маркеров и стандартизации методов) явилась работа Е.Н. Александровой по изучению иммунологических аспектов АФС. Она включила итоги многолетней работы коллектива исследователей и была представлена в виде диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Иммунологическая характеристика антифолипидного синдрома» (научный консультант – академик РАМН проф. Е.Л. Насонов) и, ответив на ряд вопросов, показала необходимость дальнейших исследований в этой области. Среди аФЛ определялись IgG-, IgM-аКЛ, анти-β2-ГП1 и антитела к протромбину (аПТ). Уровень IgG-аКЛ у больных независимо от варианта АФС был несколько выше по сравнению с больными СКВ и контрольной группой, однако статистических различий по частоте выявления и в уровнях позитивности между больными ПАФС и вторичным АФС (ВАФС) не было. Уровень IgM-аКЛ достоверно ассоциировался с АФС независимо от его вариантов. Второй серологический маркер IgG-, IgM- анти-β2-ГП1, также ассоциировался с АФС и коррелировал с аКЛ. Чаще у больных отмечалось сочетанное повышение уровней обоих видов антител, хотя встречалось и изолированное их повышение. Не было выявлено диагностической значимости аПТ в отношении тромбозов, а также самого АФС, уровни IgG-, IgM-аПТ не различались при АФС и СКВ без АФС. В то же время уровень IgG-аПТ при ВАФС коррелировал с содержанием антител к нативной ДНК и, при СКВ, – с активностью СКВ. Результаты исследования показали, что для диагностики и оценки прогноза АФС наиболее информативным является определение IgG-аКЛ и анти-β2-ГП1 с помощью ИФМ, при этом диагностическая чувствительность выше у IgG-аКЛ, а диагностическая специфичность – у IgG-анти-β2-ГП1. В работе впервые исследовались аутоантитела в сочетании с показателями активации клеточного иммунитета (цитокины, pCD40-лиганд, неоптерин), маркерами дисфункции эндотелия (pKMA и антиген фактора фон Виллебранда) и белками острой фазы воспаления (уровень С-реактивного белка – СРБ, измеренный высокочувствительным методом) в зависимости от клинических проявлений. Анализ показателей активации клеточного иммунитета выявил увеличение концентрации в крови Th1-цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 18 (ИЛ18) и рецепторов (pФНО) при ПАФС и ВАФС; Th2-цитокинов (ИЛ6, ИЛ10) – при ВАФС. Повышение содержания ИЛ10 ассоциировалось с меньшим числом случаев тромбозов в анамнезе и сни-

жением индекса повреждения, тогда как высокий уровень ИЛ18 ассоциировался с признаками атеротромбоза. Повышение уровня неоптерина у больных с АФС и поражением клапанов сердца отражает процессы активации клеточного иммунитета [69]. Результаты исследования доказали взаимосвязь между образованием аФЛ, активацией эндотелия, нарушением Т-клеточной иммунорегуляции, хроническим субклиническим воспалением сосудистой стенки и развитием тромботической васкулопатии при АФС [70–72].

АФС рассматривается не только как одно из наиболее распространенных протромботических состояний, а еще и как естественная модель «перекреста аутоиммунитета и атеросклероза» [74]. Согласно современным представлениям, локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное воспаление имеет фундаментальное значение в формировании атеросклероза и его осложнений [1, 72]. Хотя истинные этиологические факторы атерогенеза до конца не ясны, обсуждается участие различных медиаторов воспаления: СРБ, ФНОα, растворимого CD40-лиганда (pCD40L), ИЛ6 и др. [73]. Небольшое увеличение концентрации СРБ ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением в сосудистой стенке, связанным с атеросклеротическим процессом [70, 72]. В работе Н.В. Середавкиной были исследованы субклинические и клинические признаки при АФС. С помощью УЗ-доплерографии определялась толщина КИМ в сонных и бедренных артериях в общепринятых точках у больных ПАФС, СКВ и АФС, СКВ без АФС, но позитивных по аФЛ, среди которых у 29 (19,6%) больных СКВ содержание аКЛ было выше 40 МЕ в двух и более случаях измерения без клинических признаков АФС. Группу контроля составили 89 условно здоровых доноров без признаков аутоиммунного заболевания. Значения толщины КИМ в указанных группах существенно не различались между собой и с группой контроля. Наличие факторов риска тромбоза и атеротромбоза у этих больных ассоциировалось с изменением толщины КИМ. В то же время уровень аФЛ и их тип не влиял на толщину КИМ и частоту выявления атеросклеротических бляшек. Утолщение КИМ коррелировало с возрастом больных независимо от наличия АФС. При СКВ появление бляшек отмечалось в более молодом возрасте, чем при ПАФС [73]. Эти данные совпадают с результатами работ S. Jimenez и соавт. [74] и A. Farzaneh-Far и соавт. [75], в которых было показано отсутствие связи аФЛ с клиническими и субклиническими проявлениями атеросклероза. Кроме того, в рамках этой темы были оценены уровни СРБ, ИЛ6, ФНО, pФНО1 и ICAM-1 у больных АФС и их связь с кардиоваскулярной патологией. Уровни всех исследованных маркеров были достоверно выше у больных АФС по сравнению с контрольной группой. Была отмечена взаимосвязь между величинами ФНО, pФНО1 и факторами риска тромбоза, субклиническими и клиническими признаками атеросклероза. Уровень ICAM-1 у больных с венозными тромбозами был выше, чем у больных с артериальными и сочетанными тромбозами, а также без тромбозов, т. е., несмотря на отсутствие клинических признаков воспаления, у этих больных отмечалось повышенное содержание «маркеров воспаления» [73].

Исходы АФС варьируемы. У некоторых пациентов тромбозы рецидивируют вплоть до развития катастрофи-

ческого АФС, в то время как другие никогда не имеют повторных тромботических случаев. Работы по изучению прогноза и клинической эволюции этого синдрома единичны. Нет шкал оценки активности и степени функционального нарушения органов при АФС, что позволило бы определять прогноз заболевания, а также остаются неясными факторы, отягощающие течение ПАФС и ВАФС. Работа И.Б. Штивельбанд была посвящена оценке динамики сосудистых нарушений при АФС с СКВ и без нее в ходе длительного наблюдения [76–78]. Проведенное впервые проспективное наблюдение (средняя длительность – 8 лет) выявило высокую частоту сосудистых осложнений (тромбозов любой локализации) как до включения в исследование, так и за время его проведения. Предикторами развития тромботических осложнений при АФС являлись: мужской пол, возникновение заболевания у лиц старше 40 лет, наличие пороков клапанов сердца ($p < 0,05$). В работе была показана возможность использования индекса повреждения SLICC-ACR для оценки необратимых функциональных изменений у пациентов с ПАФС. Получены доказательства того, что ВАФС является независимым фактором повреждения органов при СКВ ($p = 0,01$). Впервые в отечественной практике был проведен сравнительный анализ двух классификационных критериев (1999 и 2006 гг.), который не выявил преимуществ последних модифицированных критериев для диагностики АФС.

Восстановление нормального кровотока после повреждения ткани в обычных условиях выполняет фибринолитическая система. Основным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, является плазмин. Полиморфизм 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП1) при АФС может также быть причиной изменения фибринолиза при АФС. Исследование компонентов системы фибринолиза, частоты полиморфизма 4G/5G в гене ИАП1 и их роли в развитии сосудистых осложнений при АФС было проведено в работе Е.В. Остряковой [79–83]. Было отмечено, что 4G/4G полиморфизм гена ИАП1 и повышение уровня ИАП1 у пациентов с АФС ассоциировались с артериальными тромбозами. Результаты исследования активности системы фибринолиза были неоднозначны. С одной стороны, 1/3 больных имели гипоплазминогемию, которая ассоциировалась с СКВ и артериальной локализацией тромбозов. С другой стороны, более чем у 1/3 больных АФС выявлялись нормальные уровни плазминогена при повышенных значениях ИАП1. Таким образом, результаты работы свидетельствовали о снижении активности системы фибринолиза, связанном с повышением уровня свободного активного ИАП1 или снижением концентрации плазминогена, способного превращаться в плазмин, что может быть одним из возможных патогенетических механизмов развития тромбоза при АФС, а также объяснять разную локализацию тромбозов. При анализе встречаемости полиморфизмов в генотипе ИАП1 показано, что наличие 4G/4G- и 4G/5G-генотипов гена ИАП1 приводило к рецидиву тромбозов независимо от присутствия аФЛ. Частота тромбозов была выше в группах пациентов с АФС, имевших 4G/4G- и 4G/5G-генотипы гена ИАП1,

чем у больных с 5G/5G-генотипом ИАП1. Акушерская патология значительно чаще встречалась у женщин, имевших 4G/4G-генотип ИАП1, чем у носителей 4G/5G и 5G/5G. Исследования АФС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой продолжаются в рамках темы «Венозные тромбоэмболические осложнения при ревматических заболеваниях».

В заключение следует отметить, что работы по АФС в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой начались практически с момента описания данного симптомокомплекса и многие этапы исследования шли в ногу с мировыми достижениями. Однако, несмотря на успехи в изучении АФС, еще остается много вопросов по его патогенезу, диагностике, терапии и профилактике. Пока еще не удалось определить триггеры появления аФЛ: гиперпродукция естественных антител; молекулярная мимикрия, происходящая в результате инфекции; наследственная предрасположенность; молекулярная мимикрия, приводящая к тромбозам; сниженный фибринолиз и т. д. Для диагностики АФС имеются Международные диагностические критерии (1999), модифицированные в 2006 г. Однако не решен вопрос о выделении «пре-АФС» и микроангиопатического фосфолипидного синдрома. Предполагают ли внесенные поправки добавления анти- β 2-ГП1 в качестве серологического маркера для подтверждения диагноза достоверного АФС исключение аКЛ и замену его на анти- β 2-ГП1? Появление новых, более специфических и чувствительных маркеров (антител к домену 1 анти- β 2-ГП1), требует проведения когортных исследований для решения вопроса о включении его в число серологических маркеров. Недостаточно изучена значимость других видов аФЛ, например аПТ и антител к аннексину V, у пациентов с СПП, и неизвестно, нужно ли их исключать у больных АФС генетические тромбофилии. Пока не разработана оптимальная методика тестирования и не решен вопрос стандартизации определения ВА. Нет единого мнения по ряду вопросов терапии, включая выбор препарата (антиромбоцитарного или антиромбинового) и оптимального метода подтверждения эффективности лечения тромбоза. Результаты применения новых антикоагулянтов у больных АФС на практике пока неоднозначны. Не разработаны стандарты оптимального ведения женщин с аФЛ в послеродовом периоде. Отсутствуют рекомендации, позволяющие выработать соответствующую тактику ведения пациентов катастрофическим АФС и определить, какие препараты или комбинации предпочтительны: антикоагулянты, ГК, плазмаферез с переливанием одноклассной свежезамороженной плазмы, внутривенное введение иммуноглобулина, ритуксимаба, других генно-инженерных биологических препаратов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 379 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 379 p.]
2. Myakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
3. Wasserman A, Neiser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaction bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1906;32(19):745. doi: 10.1055/s-0028-1142018
4. Landsteiner K, Muller R, Potzl D. Studies on the complement binding reaction in syphilis. *Wien Klin Wschr.* 1907;20:1565.
5. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serological tests for syphilis. Type, incidence, and cause. *JAMA.* 1952;150:467-73. doi: 10.1001/jama.1952.03680050033010
6. Moore JE, Lutz WB. Natural history of systemic lupus erythematosus: approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chron Dis.* 1955;31:621-2. doi: 10.1016/0021-9681(55)90039-4
7. Bowie EJW, Thopson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med.* 1963;62:416-30.
8. Alarcon-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1965;62:907-19. doi: 10.7326/0003-4819-62-5-907
9. Wilson WA, Hughes GRV. Aetiology of Jamaican neuropathy. *Lancet.* 1975;i:345. doi: 10.1016/S0140-6736(75)91265-9
10. Johansson EA, Lassus A. The occurrence of circulating anticoagulants in patients with syphilitic and biologically false positive antilipoidal antibodies. *Ann Clin Res.* 1974;6:105-8.
11. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1985;3:285-6.
12. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the «lupus anticoagulant». *Br Med J.* 1983;287:1088-9. doi: 10.1136/bmj.287.6399.1088
13. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986;13:486-9.
14. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the «antiphospholipid syndrome» (APS) [abstract]. *Br J Rheumatol.* 1987;26 Suppl. 2:19.
15. Matsuura E, Igarashi M, Fujimoto K, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet.* 1990;336:177-8. doi: 10.1016/0140-6736(90)91697-9
16. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Kliris SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:4120-4. doi: 10.1073/pnas.87.11.4120
17. Galli M, Comfurius H, Hemker M, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990;335:952-3. doi: 10.1016/0140-6736(90)91374-J
18. Khamashta MA, Mackworth Young C. Antiphospholipid (Hughes) syndrome – a treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J.* 1997;314:244.
19. Asherson RA, Cervera R, Piette J-Ch, Shoenfeld Y. Milestones in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. *The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis.* New York – London – Tokyo: PRC Press Boca Raton – Elsevier Science B.V.; 2002. P. 3-9.
20. Erkan D, Pierangeli SS, editors. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights. From the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-3194-7_17
21. Meroni PL, editor. Antiphospholipid antibody syndrome from bench to bedside. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. 267 p. ISBN 978-3-319-11043-1. doi: 10.1007/978-3-319-11044-8
22. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС. Волчаночный антикоагулянт. Обзор литературы. Медицинский реферативный журнал. 1985;(12):34-7 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS. Lupus anticoagulant. Literature review. *Meditsinskii Referativnyi Zhurnal.* 1985;(12):34-7 (In Russ.)].
23. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Александрова ЛЗ и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение. Клиническая медицина. 1987;(11):100-4 [Nasonov EL, Alekberova ZS, Aleksandrova LZ, et al. Antibodies to cardiolipin: method for determination and clinical significance. *Klinicheskaya Meditsina.* 1987;(11):100-4 (In Russ.)].
24. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. Клиническая медицина. 1989;(1):5-13 [Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological characteristics. *Klinicheskaya Meditsina.* 1989;(1):5-13 (In Russ.)].
25. Алекберова ЗС, Прудникова ЛЗ. Волчаночный антикоагулянт при ревматических заболеваниях. Тезисы рабочего совещания научного общества ревматологов. Оренбург; 1987. С. 5-6 [Alekberova ZS, Prudnikova LZ. *Volchanochnyi antikoagulyant pri revmaticheskikh zabolovaniyakh.* Tezisy rabocheho soveshchaniya nauchnogo obshchestva revmatologov. Orenburg; 1987. P. 5-6].
26. Прудникова ЛЗ, Александрова ЛН, Алекберова ЗС и др. Тромбэмболические осложнения у больных системной красной волчанкой. Терапевтический архив. 1989;(7):98-101 [Prudnikova LZ, Alexandrova LN, Alekberova ZS, et al. Thromboembolic complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii arkhiv.* 1989;(7):98-101 (In Russ.)].
27. Алекберова ЗС, Прудникова ЛЗ, Александрова ЛЗ и др. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. Терапевтический архив. 1988;(7):84-7 [Alekberova ZS, Prudnikova LZ, Aleksandrova LZ, et al. The clinical significance of determination of lupus anticoagulant and anti-cardiolipin. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1988;(7):84-7 (In Russ.)].
28. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Сайковская ТВ. Волчаночный антикоагулянт: методические подходы к определению. Лабораторное дело. 1988;(8):38-40 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Saikovskaya TV. Lupus anticoagulant: methodical approaches to definition. *Laboratornoe Delo.* 1988;(8):38-40 (In Russ.)].
29. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, Сидельникова СМ. Роль антител к фосфолипидам в развитии тромботических осложнений и в акушерской патологии. Клиническая медицина. 1989;(6):59-63 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Nasonov EL, Sidel'nikova SM. The role of antibodies to phospholipids in the development of thrombotic complications and obstetric pathology. *Klinicheskaya Meditsina.* 1989;(6):59-63 (In Russ.)].
30. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Тромботические осложнения у больных системной красной волчанкой. Терапевтический архив. 1989;(7):98-100 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Nasonov EL, et al. Thrombotic complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1989;(7):98-100 (In Russ.)].
31. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Иммунопатология антифосфолипидного синдрома. В кн.: Тезисы 1-го Всесоюзного съезда иммунологов. Сочи; 1989 [Prudnikova LZ, Alekberova ZS, Nasonov EL, et al. Immunopathology of antiphospholipid syndrome. In: *Tezisy 1-go Vsesoyuznogo s'ezda immunologov* [Abstracts of the 1st All-Union Congress of Immunology]. Sochi; 1989].

32. Прудникова ЛЗ. Антифосфолипидный синдром и беременность. Ревматология. 1989;(4):75-6 [Prudnikova LZ. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Revmatologiya*. 1989;(4):75-6 (In Russ.)].
33. Насонов ЕЛ, Ноева ЕА, Ковалев ВЮ и др. Антитела к кардиолипину у больных с инфарктами миокарда и нестабильной стенокардией. Кардиология. 1992;32(5):32-4 [Nasonov EL, Noeva EA, Kovalev VYu, et al. Antibodies to cardiolipin in patients with myocardial infarction and unstable angina. *Kardiologiya*. 1992;32(5):32-4 (In Russ.)].
34. Алекберова ЗС, Кошелева НМ, Белицкая СГ, Маричик НВ. Мониторинг активности системной красной волчанки во время беременности. Терапевтический архив. 1994;(10):46-5 [Alekbereva ZS, Kosheleva NM, Belitskaya SG, Marichik NV. Monitoring the activity of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1994;(10):46-5 (In Russ.)].
35. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ и др. Уровни тромбоксана и простациклина у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Клиническая медицина. 1994;(10):31-5 [Alekbereva ZS, Reshetnyak TM, Nasonov EL, et al. The levels of thromboxane and prostacyclin in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*. 1994;(10):31-5 (In Russ.)].
36. Иванова ММ, Близнак ОИ. Системная красная волчанка с поражением центральной нервной системы. Клиническая медицина. 1989;(6):15-21 [Ivanova MM, Bliznyuk OI. Systemic lupus erythematosus with central nervous system lesions. *Klinicheskaya Meditsina*. 1989;(6):15-21 (In Russ.)].
37. Травкина ИВ, Иванова ММ, Насонов ЕЛ и др. Клинико-иммунологическая характеристика поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке: связь с антителами к кардиолипину. Терапевтический архив. 1992;(5):10-4 [Travkina IV, Ivanova MM, Nasonov EL, et al. Clinical and immunological characteristics of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: association with antibodies to cardiolipin. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1992;(5):10-4 (In Russ.)].
38. Ключкина НГ, Котельникова ГП, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Особенности сердечной патологии у мужчин, больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом (эхокардиографическое исследование). В кн.: Тезисы докладов 2-го съезда ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Москва; 1995. С. 55 [Klyukvina NG, Kotel'nikova GP, Alekbereva ZS, Nasonov EL. Features of heart disease in men with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome (echocardiography). In: *Tezisy dokladov 2-go s'ezda assotsiatsii spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine* [Abstracts of the 2nd Congress of the Association of ultrasound diagnostics specialists in medicine]. Moscow; 1995. P. 55].
39. Reshetnyak T, Klyukvina N, Alekbereva Z, Al-Sgul M. Neurological disorders in male with SLE and antiphospholipid syndrome. III Europ. Conference on SLE. Pisa, Italy. 1996. P. 92 (Abstract).
40. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП, Алекберова ЗС. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва—Ярославль; 1995. 161 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP, Alekbereva ZS. *Patologiya sosudov pri antifosfolipidnom sindrome (klinika, diagnostika, lechenie)* [Vascular pathology in antiphospholipid syndrome (clinical features, diagnosis, treatment)]. Moscow—Yaroslavl; 1995. 161 p.].
41. Насонов ЕЛ, Рябова ТВ, Шпитонкова ОВ, Александрова ЕН. Антифосфолипидный синдром в педиатрии. Детская ревматология. 1995;(1):67-72 [Nasonov EL, Ryabova TV, Shpitonkova OV, Aleksandrova EN. Antiphospholipid syndrome in pediatrics. *Detskaya Revmatologiya*. 1995;(1):67-72 (In Russ.)].
42. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Кошелева НМ и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. Клиническая медицина. 1996;(6):39-41 [Reshetnyak TM, Alekbereva ZS, Kosheleva NM, et al. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: diagnostic evaluation and classification criteria. *Klinicheskaya Meditsina*. 1996;(6):39-41 (In Russ.)].
43. Henkin Y, Como JA, Oberman A. Secondary dyslipidemia. Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA*. 1992;267:961-8. doi: 10.1001/jama.1992.03480070077035
44. Plowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in paediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1988;31:859-63. doi: 10.1002/art.1780310706
45. Lahita RG, Rivkin E, Cavanagh I, Romano P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein a1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1993;11:1566-74. doi: 10.1002/art.1780361111
46. Попкова ТВ, Насонов ЕЛ, Ефремов ЕЕ и др. Антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности при системной красной волчанке: связь с антителами к фосфолипидам. Клиническая медицина. 1997;(9):49-52 [Popkova TV, Nasonov EL, Efremov EE, et al. Antibodies against oxidized LDL in systemic lupus erythematosus: association with antibodies to phospholipids. *Klinicheskaya Meditsina*. 1997;(9):49-52 (In Russ.)].
47. Алекберова ЗС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ и др. Липидно-белковые показатели системы транспорта холестерина при системной красной волчанке. Терапевтический архив. 1999;71:35-7 [Alekbereva ZS, Popkova TV, Nasonov EL, et al. Lipid-protein indicators cholesterol transport system in systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1999;71:35-7 (In Russ.)].
48. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Решетняк ТМ и др. Липидно-белковые показатели системы транспорта холестерина крови у больных системной красной волчанкой в зависимости от антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2001;39(5):12-8 [Popkova TV, Alekbereva ZS, Reshetniak TM, et al. Lipid-protein systems of transportation of blood cholesterol in patients with systemic lupus erythematosus depending antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(5):12-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2001-465
49. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):10-4 [Popkova TV, Alekbereva ZS, Aleksandrova EN, et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-795
50. Алекберова ЗС, Герасимова ЕГ, Собенин ИА. Атерогенный эффект сыворотки крови больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2003;41(3):21-3 [Alekbereva ZS, Gerasimova EV, Sobenin IA. Atherogenic effect of systemic lupus erythematosus pts blood serum. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):21-3 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1354
51. Герасимова ЕВ, Алекберова ЗС, Попкова ТВ, Собенин ИА. Атерогенные холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы — один из компонентов сыворотки крови СКВ. Клиническая медицина. 2003;(9):39-41 [Gerasimova EV, Alekbereva ZS, Popkova TV, Sobenin IA. Atherogenic cholesterol-containing circulating immune complexes — one of the SLE serum components of blood. *Klinicheskaya Meditsina*. 2003;(9):39-41 (In Russ.)].

52. Алекберова ЗС, Мач ЭС, Герасимова ЕВ и др. Состояние периферических артерий у больных системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2004;(4):46-9 [Aleksandrova ZS, Mach ES, Gerasimova EV, et al. Status of peripheral arteries in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;(4):46-9 (In Russ.)].
53. Панафилина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006;(10):49-54 [Panafidina TA, Popkova TV, Aleksberova ZS, et al. The value of the risk factors and C-reactive protein in the development of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;(10):49-54 (In Russ.)].
54. Решетняк ТМ, Тихонова ТЛ, Коваленко ТФ и др. Мутации G1691 в гене V фактора (Leiden), G20210A в гене протромбина и C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2002;(прил.1):105-6 [Reshetnyak TM, Tikhonova TL, Kovalenko TF, et al. G1691 Mutations in the gene factor V (Leiden), G20210A in prothrombin gene and C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Tromby, Krovotochivost' i Bolezni Sosudov*. 2002;(Suppl.1):105-6 (In Russ.)].
55. Тихонова ТЛ, Патрушев ЛИ, Стукачева ЕА и др. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) при антифосфолипидном синдроме. В кн.: Материалы II Российской конференции молодых ученых: «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». Москва; 2001. Т. II. С.163 [Tikhonova TL, Patrushev LI, Stukacheva EA, et al. The prevalence of mutations in the genes of the factor V (G1691A, Leiden), prothrombin (G20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) in antiphospholipid syndrome. In.: *Materialy II Rossiiskoi konferentsii molodykh uchenykh: «Fundamental'nye nauki i progress klinicheskoi meditsiny»* [Materials of II Russian conference of young scientists: «Basic Science and progress of clinical medicine»]. Moscow; 2001. Vol. II. P.163].
56. Решетняк ТМ, Патрушев ЛИ, Тихонова ТЛ и др. Мутация в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Терапевтический архив. 2002;(5):28-32 [Reshetnyak TM, Patrushev LI, Tikhonova TL, et al. A mutation in the gene for 5,10-methylenetetrahydrofolate in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2002;(5):28-32 (In Russ.)].
57. Решетняк ТМ, Забек Я, Алекберова ЗС и др. Разновидности антифосфолипидных антител у больных системной красной волчанкой и первичным антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):11-8 [Reshetnyak TM, Zabek J, Aleksberova ZS, et al. Antiphospholipid antibodies subtypes in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(5):11-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-34
58. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ и др. Антитела к β_2 -гликопротеину I – новый тип антифосфолипидных антител. Клиническая медицина. 1998;(3):36-40 [Reshetnyak TM, Aleksberova ZS, Nasonov EL, et al. Antibodies to β_2 -Glycoprotein I new type of antiphospholipid antibodies. *Klinicheskaya Meditsina*. 1998;(3):36-40 (In Russ.)].
59. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Антитела к β_2 гликопротеину I и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. Клиническая медицина. 2003;(9):25-31 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Antibodies to beta2glycoprotein I and antibodies to kardiolipin-upri antiphospholipid syndrome: analysis of sensitivity and specificity. *Klinicheskaya Meditsina*. 2003;(9):25-31 (In Russ.)].
60. Раденска-Лоповок СТ, Решетняк ТМ. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Архив патологии. 2002;64(1):54-7. [Radenska-Lopovok SG, Reshetnyak TM. Vascular pathology in antiphospholipid syndrome. *Arkhiv Patologii*. 2002;64(1):54-7 (In Russ.)].
61. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичным антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 2002;74(5):23-7 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Soluble adhesion molecules in antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2002;74(5):23-7 (In Russ.)].
62. Широкова ИЕ, Лисицына ТА, Решетняк ТМ. Гипергомоцистеинемия при системной красной волчанке: описание двух случаев. Научно-практическая ревматология. 2003;41(3):68-73 [Shirokova IE, Lisitsina TA, Reshetnyak TM. Hyperhomocysteinemia in systemic lupus erythematosus: reports of two cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):68-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1365.
63. Широкова ИЕ, Решетняк ТМ. Гипергомоцистеинемия как дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):39-43 [Shirokova IE, Reshetnyak TM. Hyperhomocysteinemia – an additional risk factor of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(4):39-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1331
64. Дорошкевич ИА, Раденска-Лоповок СТ, Каратеев АЕ и др. Клинико-эндоскопическое состояние слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):23-6 [Doroshkevich IA, Radenska-Lopovok SG, Karateev AE, et al. Clinical and endoscopic assessment of gastric state in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):23-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1473
65. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Аспирин в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):69-75 [Kondratjeva LV, Reshetnyak TM. Aspirin in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-621
66. Решетняк ТМ, Широкова ИЕ, Кондратьева ЛВ и др. Варфарин в комплексной терапии антифосфолипидного синдрома: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2003;41(3):37-41 [Reshetnyak TM, Shirokova IE, Kondrat'eva LV, et al. Warfarin in the complex treatment of antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(3):37-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1358
67. Решетняк ТМ, Кондратьева ЛВ, Штивельбанд ИБ, Насонов ЕЛ. Варфарин в терапии антифосфолипидного синдрома. Современная ревматология. 2008;2(2):20-31 [Reshetnyak TM, Kondrat'eva LV, Shtivel'band IB, Nasonov EL. Warfarin therapy in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(2):20-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-469

68. Решетняк ТМ, Кондратьева ЛВ, Патрушева НЛ, Патрушев ЛИ. Варфарин при лечении антифосфолипидного синдрома. *Терапевтический архив*. 2007;79(5):47-54 [Reshetnyak TM, Kondratyeva LV, Patrusheva NL, Patrushev LI. Warfarin in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007;79(5):47-54 (In Russ.)].
69. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;(11):16-8 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Highly sensitive methods for the determination of C-reactive protein (review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2004;(11):16-8 (In Russ.)].
70. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Растворимый лиганд CD40 при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2005;(12):91-5 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Soluble CD40 ligand in autoimmune diseases and atherosclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2005;(12):91-5 (In Russ.)].
71. Александрова ЕН, Новиков АА, Попкова ТВ и др. Растворимый лиганд CD40 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2006;(6):35-9 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Popkova TV, et al. Soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;(6):35-9 (In Russ.)].
72. Панафилина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническим проявлением заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов. *Терапевтический архив*. 2008;(5):37-41 [Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, et al. Interleukin-18 in systemic lupus erythematosus: association with clinical manifestation of the disease and atherosclerotic vascular disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;(5):37-41 (In Russ.)].
73. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Александрова ЕН и др. Маркеры воспаления у больных антифосфолипидным синдромом с сердечно-сосудистой патологией. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(5):37-43 [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Aleksandrova EN, et al. Markers of inflammation in patients with antiphospholipid syndrome and cardiovascular pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-729
74. Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):756-61. doi: 10.1093/rheumatology/keh581
75. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3918-25. doi: 10.1002/art.22265
76. Решетняк ТМ, Штивельбанд ИБ. Антифосфолипидный синдром у больных старше 45 лет. *Клиническая геронтология*. 2002;(3):4-9 [Reshetnyak TM, Shtivel'band IB. Antiphospholipid syndrome in patients older than 45 years. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2002;(3):4-9 (In Russ.)].
77. Решетняк ТМ, Котельникова ГН, Калашникова ЛА и др. Клинико-иммунологические проявления первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):15-23 [Reshetnyak TM, Kotelnikova TN, Kalashnikova LA, et al. Clinical and immunological features of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):15-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-796
78. Штивельбанд ИБ, Александрова ЕН, Решетняк ТМ. Оценка классификационных диагностических критериев антифосфолипидного синдрома 2006 г. V Съезд ревматологов России: Тезисы. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(Прил. 3):132 [Shtivel'band IB, Aleksandrova EN, Reshetnyak TM. The rating classification of diagnostic criteria of antiphospholipid syndrome 2006. V Congress of Rheumatologists of Russia: Abstracts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(Suppl. 3):132 (In Russ.)].
79. Решетняк ТМ, Острякова ЕВ, Патрушева НЛ и др. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 и тромбозы у больных антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2013;(1):76-84 [Reshetnyak TM, Ostryakova EV, Patrusheva NL, et al. Gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor type 1 and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(1):76-84 (In Russ.)].
80. Aisina RB, Mukhametova LI, Ostryakova EV, et al. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene, plasminogen level and thromboses in patients with the antiphospholipid syndrome. *Biochemistry (Moscow)*. Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2013;7(1):1-15.
81. Острякова ЕВ, Мухаметова ЛИ, Гулин ДА и др. Компоненты фибринолиза при антифосфолипидном синдроме. *Общая реаниматология*. 2011;7(2):78 [Ostryakova EV, Mukhametova LI, Gulina DA, et al. Fibrinolysis components in antiphospholipid syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011;7(2):78 (In Russ.)].
82. Решетняк ТМ, Фомичева ОА, Кондратьева ЛВ и др. Кардиоваскулярная патология и полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1 у больных системной красной волчанкой (описание случая). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2011;(3):29-35 [Reshetnyak TM, Fomicheva OA, Kondrat'eva LV, et al. Cardiovascular pathology and gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with systemic lupus erythematosus (case report). *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2011;(3):29-35 (In Russ.)].
83. Острякова ЕВ, Патрушева НЛ, Алексанкин ЛП и др. Гомозиготная мутация в гене ингибитора активатора плазминогена 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Описание случаев. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):83-8 [Ostryakova EV, Patrusheva NL, Aleksankin AP, et al. Homozygous mutation in the gene for plasminogen activator inhibitor 1 in patients with antiphospholipid syndrome. Description of cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):83-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1465