

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Т.М. Решетняк, Г.Н. Котельникова, Л.А. Калашникова, Т.А. Лисицына,
И.Б. Штивельбанд, Э.С. Мач, Е.Н. Александрова, З.С. Алекберова, Т.Л. Тихонова, А.В. Волков,
В.А. Насонова, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Ретроспективный анализ клинико-лабораторных признаков дебюта болезни и клинических проявлений на момент обследования у больных первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС) и вторичным АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ)

Материал и методы. 280 (184 жен и 96 муж) больных СКВ и 84 (60 жен и 24 муж) пациента с ПАФС были включены в исследование. 142 из 280 больных СКВ имели АФС. Возраст больных СКВ на момент исследования составлял $31,2 \pm 11,1$ лет и длительность заболевания $8,6 \pm 7,2$ лет. Средний возраст больных ПАФС был $35,6 \pm 9,9$ лет и длительность заболевания - $11,9 \pm 8,5$ лет. Для верификации сосудистых осложнений проводились УЗДГ периферических сосудов, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, при необходимости компьютерная томография головного мозга, грудной клетки, брюшной полости. Серологическими маркерами АФС являлись антикардиолипиновые антитела (аКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА).

Результаты. У 75% из 280 больных заболевание дебютировало с признаков СКВ, в 17% - с симптомов АФС и в 8% - с тромбоцитопении. У 5 из 138 больных СКВ без АФС отмечено появление аФЛ и клинических признаков АФС в процессе наблюдения. Начало заболевания с какого-либо признака СКВ при вторичном АФС определялось у 54% из 142 больных, с АФС - у 34% и с тромбоцитопении - у 12% пациентов. Тромбоцитопения в дебюте при ПАФС встречалась намного реже: у 5 из 84 больных, у остальных - в дебюте отмечались признаки АФС. У 8 пациентов наблюдалась трансформация ПАФС в СКВ. Частота тромботических осложнений в целом среди больных СКВ составила 42%. Достоверно чаще они выявлялись АФС, как при вторичном (СКВ+АФС), так и ПАФС - у 76% (108 из 142) и 90% (76 из 84) больных соответственно, против 6% (8 из 138) при СКВ без АФС ($p < 0,0001$). Выявлена ассоциация пороков сердца с АФС. Пороки сердца были обнаружены у 43% больных с ПАФС, у 27% - с СКВ+АФС и только у 2% больных СКВ без АФС. Спектр неврологических проявлений ПАФС и СКВ+АФС был схож, но НМК при ПАФС выявлялись достоверно чаще: у 46% (44 из 84) больных против 26% из 142 пациентов СКВ+АФС. Для ПАФС не было характерным развитие дигитальных некрозов, инфарктов ногтевого ложа, пурпуры, в генезе которых, по-видимому, участвует воспаление.

Заключение. Наши данные продемонстрировали трудность верификации ПАФС, возможность его трансформации во вторичный, что требует динамического клинико-лабораторного наблюдения за этой категорией больных. Кроме того, несмотря на схожесть двух форм АФС выявлены некоторые отличительные признаки первичного и вторичного АФС.

Ключевые слова: первичный и вторичный антифосфолипидный синдром

Симптомокомплекс, проявляющийся рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами; акушерской патологией, включающей синдром потери плода (СПП) или эклампсию при наличии в крови антифосфолипидных антител (аФЛ), получил название антифосфолипидного синдрома (АФС) [1]. Тромбоцитопения с или без гемолитической анемии, входившая в первоначальные диагностические критерии АФС, в последние Международные критерии синдрома не была включена. Это связано с тем, что в большинстве случаев снижение тромбоцитов в крови ниже 100 000 ассоциируется с другими клинико-лабораторными признаками АФС, однако обсуждается вопрос о целесообразности возвращения этого признака в критерии АФС.

АФС первоначально был описан у больных системной красной волчанкой (СКВ) [2,3,4]. Затем отмечено развитие его и при других аутоиммунных заболеваниях [3,4,4]. Среди

больных с аутоиммунными заболеваниями были пациенты, имевшие признаки АФС, но не набравшие четырех из одиннадцати диагностических критериев Американской Коллегии Ревматологов (АКР) для диагноза СКВ, что послужило основанием выделения волчаночноподобного синдрома или "вероятной" СКВ с вторичным АФС [2,3]. Кроме того, были описаны больные с признаками АФС без какого-либо заболевания, эта форма АФС получила название первичного АФС (ПАФС) [3,6]. Первые сообщения о ПАФС появились в 1988г. [2], за которыми последовали серии работ из различных научных центров мира [7,8,9,10]. Для верификации ПАФС необходимо не менее 5 лет наблюдения за пациентами, в связи с тем, что дебют СКВ может быть с любого из признаков АФС и известны случаи развития СКВ у больных ПАФС.

Определение аФЛ в крови больных при различных тромботических состояниях способствовало установлению следующих фактов:

1. В категории больных с идиопатическими тромбозам

или у тех, у кого ранее определялась тромботическая болезнь, был диагностирован ПАФС. Таким образом, некоторые больные с синдромами Бадда-Киари и Снеддона, женщины с повторными случаями потери плода, беременные с патологией почек (преэклампсией или эклампсией), часть больных с болезнью Аддисона (гипоадренализмом) стали идентифицироваться как имеющие ПАФС;

2. Больные, страдающие АФС, имеют коагулопатию, поддающуюся коррекции, которая, однако, может требовать и специфического лечения.

Некоторые диагностические признаки СКВ могут обнаруживаться у больных ПАФС, но патогенез этих нарушений иной. В табл. 1 приведен альтернативный механизм, лежащий в основе некоторых клинико-лабораторных проявлений СКВ, которые могут наблюдаться при ПАФС [10].

Материал и методы

В исследование были включены 280 больных СКВ (184 женщины и 96 мужчин) и 84 пациента с ПАФС (60 жен и 24 муж). 142 из 280 больных СКВ имели АФС. Длительность наблюдения в среднем составила $9,6 \pm 3,4$ лет. Характеристика больных приведена в табл. 3. Диагноз СКВ основывался на диагностических критериях АКР [12]. АФС верифицировался согласно последним Международным диагностическим критериям [1].

Возраст больных СКВ на момент исследования составлял $31,2 \pm 11,1$ лет и длительность заболевания $8,6 \pm 7,2$ лет. Средний возраст пациентов с ПАФС был $35,6 \pm 9,9$ лет и длительность заболевания – $11,9 \pm 8,5$ лет.

Для верификации сосудистых осложнений проводились УЗДГ периферических сосудов, ЭхоКГ, УЗИ органов

Таблица 1

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СКВ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПАФС [10]

Критерии СКВ	Альтернативный патогенез этих нарушений при ПАФС
Полсерозит Плеврит Перикардит	Тромбоз легочной артерии Левожелудочковая недостаточность Инфаркт миокарда, уремия
Поражение почек	Реноваскулярная патология (тромбоз почечной вены или артерии, почечная тромботическая микроангиопатия)
Неврологические нарушения Эпилепсия психозы	Тромбозы церебральных сосудов Микроангиопатия церебральная
Гематологические нарушения Тромбоцитопения Гемолитическая анемия	Гемолитический криз, опосредованный взаимодействием с аФЛ
Иммунологические нарушения Ложнопозитивная реакция Вассермана Антитела к двуспиральной ДНК	Непосредственно связаны с аФЛ Непосредственно связана с аФЛ

В 1997г. АКР в диагностические критерии СКВ к иммунологическим нарушениям были добавлены позитивность по аФЛ (антикардиолипиновые антитела (аКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА) и вновь внесена ложнопозитивная реакция Вассермана (ЛПРВ) [11].

брюшной полости, при необходимости компьютерная томография головного мозга, грудной клетки, брюшной полости.

Серологическими маркерами АФС были аКЛ и ВА.

Таблица 2

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАФС ОТ ВТОРИЧНОГО АФС ПРИ СКВ [9]

<ul style="list-style-type: none"> ● Эритематозные высыпания ● Дискоидные высыпания ● Язвы слизистой ротовой полости, исключение-изъязвления носовой перегородки или ее перфорация ● Выраженный артрит ● Плеврит при отсутствии эмболии легочной артерии или левожелудочковой недостаточности ● Перикардит, при исключении инфаркта миокарда и уремии ● Стойкая протеинурия более $0,5 \text{ г/л}$ в сутки с иммунокомплексным гломерулонефритом в биоптате почки ● Лимфопения менее 1,000 в мкл ● Антитела к нативной ДНК радиоиммунным методом или флюоресценцией с Crithidia ● Антитела к ядерным антигенам ● Антиядерный фактор в титре более чем $1/320$ ● Прием препаратов, индуцирующих выработку аФЛ ● Более 5 лет наблюдения после развития первого признака заболевания для исключения СКВ
--

Группой авторов [9] эмпирически предложены критерии исключения ПАФС для отличия вторичного АФС при СКВ (табл. 2). Наличие любого из представленных признаков делает диагноз ПАФС неправомочным.

Целью настоящего исследования был ретроспективный анализ клинико-лабораторных признаков дебюта болезни и клинических проявлений на момент обследования у больных ПАФС и вторичным АФС при СКВ.

IgG- и IgM-аКЛ исследовались иммуноферментным методом [13]. Для увеличения достоверности результатов определения аКЛ в качестве верхней границы нормы принята концентрация аКЛ, превышавшая среднее значение данного показателя у доноров на $5SD$ ($M+5SD$), что составило 23 МЕ/мл для IgG-аКЛ и 26 МЕ/мл для IgM-аКЛ. Оценка результатов исследования аКЛ по уровням позитивности проводилась согласно рекомендациям Международного комитета по стандартизации аКЛ: низко-позитивные уровни -

Таблица 3
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатели	СКВ+АФС n=142	СКВ n=138	ПАФС n=84
Пол: М:Ж	50:92	46:92	24:60
Возраст в начале заболевания (годы)	22,3±9,4	22,8±9,5	23,9±8,6
Длительность заболевания** (годы)	10,1±7,8	6,9±6,1	11,8±8,4*
Время от появления заболевания до постановки диагноза (годы)	4,9±4,7	2,7±3,0	8,1±6,0*

*p<0,05 по сравнению с СКВ, **длительность заболевания до включения в исследование.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов статистической программы "Статистика". Статистическая значимость показателей была определена как p<0,05. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовались критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица. Качественные показатели в 2х несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2x2 с помощью теста χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Сроки с момента возникновения заболевания до постановки диагноза были более длительными у больных с АФС, независимо от его формы, по сравнению с таковыми у пациентов с СКВ без АФС. В 36% случаев у больных без АФС диагноз СКВ устанавливался в течение 1 года с момента заболевания, тогда как при СКВ+АФС диагноз до года верифицировался в 26% случаев, а при ПАФС - лишь в 12%. У

Таблица 4
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, У КОТОРЫХ В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПАФС ТРАНСФОРМИРОВАЛСЯ В СКВ+АФС

Больные, пол, возраст (годы)	Время до появления СКВ, годы	Период наблюдения, годы	Признаки АФС	Признаки СКВ
Н. *, Ж, 32	15	8	СПП, НМК, СЛ, митр. порок, ЛПРВ, ТЭЛА	Артриты, фотосенсиб., а-ДНК, нефрит, плеврит, ф-н Рейно
Ш. *, Ж, 33	12	9	СПП, НМК, тромбоз сосудов сетчатки, ТЭЛА, митр. пор., ТЦП, анемия, СЛ, АНК	Фотосенсиб., ф-н Рейно, стоматит, а-ДНК, нефрит, артриты, капилляриты
И., Ж, 34	5	6	ТФ, хр. язвы ног	Эритема, артриты, лейкопения, полисерозит АНФ+, а-ДНК
З., Ж, 25	6	8	СПП, ЛПРВ, СЛ, ПНМК	Эритема, артриты, лейкопения, а-ДНК, АНФ
Ф., Ж, 40	16	4	ТФ, язвы голеней, НМК, ТЦП, анемия	Артриты, полисерозит, стоматит, а-ДНК, АНФ
М., Ж, 21	5	8	СЛ, тромбозы мелких арт. стоп, ТЦП, анемия	Лейкопения, фотосенсиб., эритема, артриты, а-ДНК, полисерозит
А., Ж, 23	6	5	СПП, аорт. пор., ЛПРВ	Артриты, а-ДНК, АНФ
Мар., Ж, 30	8	9	НМК, СЛ, ТЦП	Эритема, ДКВ

Примечание: * - умершие больные в процессе наблюдения. ТФ - тромбофлебит, СЛ - сетчатое ливедо, СПП - синдром потери плода, НМК - нарушение мозгового кровообращения, ПНМК - переходящее нарушение мозгового кровообращения, ТЦП - тромбоцитопения, ЛПРВ - ложнопозитивная реакция Вассермана, АНК - асептический некроз костей, нефрит - биопсия не проводилась. Признаки СКВ указаны в порядке их появления.

до 50 МЕ/мл, умеренно-положительные - от 50 до 80 МЕ/мл и высоко-положительные - уровни, превышавшие 80 МЕ/мл. Исследование ВА проводилось вручную, с помощью фосфолипидзависимых тестов свертывания крови в плазме, бедной тромбоцитами, все образцы исследовались в дубликате. Были использованы наборы "Ренам". Тесты свертывания проводились с использованием яда гадюки Рассела "Sigma".

Скрининговыми тестами были каолиновое время свертывания, тромбопластиновое время с разведенным тромбопластином и тесты с разведенным ядом Рассела, подтверждающим - тест нейтрализации с замороженно-оттаявшими тромбоцитами.

половины больных с ПАФС он диагностировался через 6 лет и более от момента заболевания: через 6-10 лет - у 27% и через 11-15 лет - у 24% больных. По-видимому, наличие особенностей заболевания у больных с аФЛ и недостаточное знание врачами данной патологии влияли на поздние сроки диагностики.

Был проведен анализ дебюта заболевания, при котором регистрировались начальные проявления, характерные для АФС, СКВ и отдельно тромбоцитопении. В 75% случаев из 280 больных СКВ заболевание начиналось с признаков СКВ, в 17% - с симптомов АФС и в 8% - с тромбоцитопении. У 5 из 138 больных СКВ без АФС отмечено появление аФЛ и признаков АФС в процессе наблюдения.

Таблица 5

аФЛ АССОЦИИРОВАННЫЕ ПРИЗНАКИ В ИССЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

аФЛ ассоциированные признаки (n/%)	СКВ без АФС n=138 (n/%)	СКВ+АФС n=142 (n/%)	ПАФС n=84 (n/%)
Тромбозы (всего)	8/ 6	108/ 76	76/ 90
Артериальные	-	24/ 19	6/ 7
Венозные	7/ 5	61 / 42**	15/ 18
Артериальные+венозные	1/	23/ 16**	55/ 65
Синдром потери плода*	2/34 (6)**	49/75 (65)**	32/40 (80)
Тромбоцитопения	8 / 6	69/ 49**	29/ 34
Сетчатое ливедо	28/ 20	66/ 48	44/52
Пороки сердца#	2/4**	24/27**	24/43
Хореоформные гиперкинезы	5/ 4	17/ 12	16/19
Эпилепсия	7/ 5	32/ 22	16/19
Поперечный миелит	1/	6/ 4	1/
Мигрень	22/ 16	98/ 69	69/82
Асептические некрозы костей	4/ 3	15/ 11	4/5

Примечание:*синдром потери плода - в числителе - число женщин, имевших случаи потери плода; в знаменателе - число женщин, имевших беременности на фоне заболевания; в скобках процент женщин с потерями плода. # - процент пороков сердца рассчитан из числа больных, кому проводилась Эхо-КГ; с ПАФС n= 58; с СКВ+АФС n=88 и с СКВ n=51;**-p<0,05 по χ^2 по сравнению с ПАФС

Начало заболевания с какого-либо признака СКВ при вторичном АФС определялось у 54% из 142 больных, с АФС - у 34% и с тромбоцитопенией - у 12% пациентов. Тромбоцитопения в дебюте при ПАФС отмечалась намного реже: у 5 из 84 больных, у остальных заболевание дебютировало с других признаков АФС.

У 8 пациентов с первоначальным диагнозом ПАФС (табл. 4) в процессе наблюдения отмечалось развитие СКВ. Все больные были женщины молодого возраста, в крови которых исходно выявлялись высокие уровни IgG-аКЛ и ВА, величина которых в процессе наблюдения снизилась лишь у некоторых пациенток до умеренных значений. Генез нефрита у первых 2-х больных остается спорным, так как изменения в анализах мочи могли быть результатом почечной тромбангиопатии, а не только волчаночного нефрита. У 2-х других больных (З. и А.) развитие СКВ произошло после очередных случаев потери плода (по 5 случаев у каждой). Отмеченные иммунологические нарушения (а-ДНК и АНФ) у этих 8 больных были умеренными, как и у других пациентов с ПАФС, где СКВ не развивалась. У 4 из 8 больных еще до появления других признаков СКВ регистрировалась тромбоцитопения и у 3-х - анемия. Эти случаи отчетливо демонстрируют трудность разграничения ПАФС и вторичного АФС, перекрест ряда признаков, присущих СКВ и АФС. Необходимы дальнейшие исследования, возможно, с определением генетических маркеров, которые помогут ответить на вопрос: существует ли маркер трансформации первичного во вторичный АФС и чем отличаются различные варианты АФС.

Частота тромботических осложнений в целом среди больных СКВ составила 41% (116 из 280 больных). Достоверно чаще они выявлялись при АФС (табл. 5), как при вторичном (СКВ+АФС), так и ПАФС - у 76% (108 из 142) и 90% (76 из 84) больных соответственно, против 6% (8 из 138) при СКВ без АФС ($p < 0,0001$). В группе больных СКВ+АФС преобладали венозные тромбозы - у 42% (61 из 142 больных) по сравнению с 18% (15 из 84) у больных ПАФС и 5% (7 из 138) у пациентов СКВ без АФС. Венозные тромбозы чаще локализовались в нижних конечностях. У пациентов без АФС - это были тромбофлебиты поверхностных и только у 2-х - глубоких вен голени. Флеботромбозы у всех 7 больных СКВ без АФС развились через

3-4 месяца после эпизода обострения СКВ. При СКВ+АФС отмечались также окклюзии вен других локализаций: печени с последующим развитием синдрома Бадда-Киари (у 9 больных); вен сетчатки (у 13); тромбофлебиты подкрыльцовых вен (у 7) и вен брюшной полости (у 2-х).

Считают, что аФЛ чаще ассоциируются с тромбозом глубоких вен ног, который носит рецидивирующий характер. Результаты нашего анализа о частоте вовлечения илеофemorальных, подключичных и подкрыльцовых вен соответствуют данным других исследователей [14].

Изолированные артериальные тромбозы при СКВ встречались реже - в 19 % случаев (у 24 из 280 больных) по сравнению со значительной частотой венозных тромбозов. Только один случай артериального тромбоза был зарегистрирован при СКВ без АФС - это развитие ишемического инсульта у больной с нефротическим и ДВС-синдромами. Наиболее часто при вторичном АФС вовлекались церебральные - в 14% случаев (у 20 из 142 больных) и легочные артерии - в 7% (у 10). 5% (7 из 142) больных СКВ+АФС в возрасте до 40 лет перенесли инфаркт миокарда. У 3% (4) больных этой группы выявлялись инфаркты селезенки и у такого же числа - окклюзивные процессы в подвздошных артериях, у 4% (6) больных - тромбозы артерий сетчатки.

В группе больных ПАФС преобладали тромбозы сочетанной локализации - у 65% (55 из 84) больных по сравнению с 16% при СКВ+АФС ($<0,001$). Среди артериальных тромбозов при ПАФС достоверно чаще встречались окклюзии церебральных и подвздошно-бедренных, соответственно у 39% (у 33 из 84) и 12% (у 10) больных. Частота тромбозов в артериях иной локализации при ПАФС не отличалась от наблюдавшейся при СКВ+АФС. Они определялись в артериях верхних конечностей - у 7% (6 из 84) больных, в артериях сетчатки - у 4% (3), в коронарных - у 5% (4). Тромбозы артерий селезенки, печени и мезентериальных сосудов имели место каждый в 3% (2) случаях. В одном случае была выявлена острая надпочечниковая недостаточность в результате тромбоза артериол и венул надпочечников.

Поражение крупных артерий (подвздошно-бедренных, подкрыльцовых) конечностей обычно сопровождалось тромбозом вен, находящихся рядом в сосудистом пучке. Инфаркты сетчатки, селезенки, печени чаще были связаны с тромбозами артерий мелкого калибра - артериол с вовле-

Таблица 6

ЧАСТОТА КЛАПАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Вид поражения клапана	ПАФС (n=56)		СКВ+АФС (n=88)		СКВ без АФС (n=51)	
	n	%	n	%	n	%
Митральный клапан						
Утолщение створок	18	32	29	33*	4	8
Регургитация 1, 2, 3 степени	9/17/2	16/30/4	7/24/5*	19/27/6	6/6/1	31/12/2
Утолщение+регургитация	17*	30	19*	22	1	2
Стеноз	2	4	1	1		-
Всего изменений митрального клапана	28	50	36	41	17	33
Аортальный клапан						
Утолщение створок	11	20	7	8	1	2
Регургитация 1,2,3 степени	0/6/2	11/4	5/5/1	6/6/1	1/1/0	2
Утолщение+регургитация	9**	16	3	3	1	2
Стеноз	-			-		-
Всего изменений аортального клапана	11	20	10	11	2	4
Трикуспидальный клапан						
Утолщение створок	3	5	2	2		
Регургитация 1,2,3 степени	9/7/0	16/13/3	26/12/2	29/14/22	0/1/0	2
Утолщение+регургитация	3	5	2	2		
Стеноз	1	2	1	1		
Всего изменений трикуспидального клапана	7*	13	12	14*	1	2
Всего с пороками	24**	43	24*	27	2	4

*p<0,05 по χ^2 в сравнении группы СКВ с АФС и СКВ без АФС, ** p относительно группы больных СКВ+АФС.

чением микроциркуляторного русла. Клинически последние протекали с нерезко выраженными болями в подреберных областях, и поводом для обращения больных за медицинской помощью являлся дискомфорт, связанный с гепатоспленомегалией.

Сочетания артериальных тромбозов различной локализации с венозными у больных ПАФС были причиной появления разнообразной клинической симптоматики, свидетельствующей о поражении нескольких органов. Появление протеинурии, гепатоспленомегалии у 4 больных ПАФС с распространенными флеботромбозами нижней полой вены явилось следствием венозного застоя в этих органах.

Следующий диагностический признак АФС - патология беременности, к которому относится синдром потери плода (СПП) и развитие эклампсии или преэклампсии. Первое сообщение о связи СПП с ВА относится к 1954г [15]. Под термином СПП в настоящее время понимается наличие трех и более случаев потерь беременности. Следует отметить, если женщина в анамнезе имела подряд три и более случаев самопроизвольных выкидышей, то, в первую очередь, у нее исключалась акушерско-гинекологическая патология, в том числе генетически обусловленная. В нашем исследовании 109 из 143 женщин имели в анамнезе беременности на фоне развившегося заболевания. У 83 (табл. 2) из этих 109 (76%) женщин в анамнезе отмечались потери беременности на разных сроках гестации. У 81% женщин было 3 и более случаев потери плода. СПП достоверно чаще ассоциировался с АФС, при этом при ПАФС частота СПП была статистически выше: у 32 из 40 женщин против 49 из 75 - при СКВ+АФС ($\chi^2=8,3$; p=0,004). Все 32 женщины с ПАФС и СПП были позитивны как по аКЛ, так и по ВА, у 12 из них в крови выявлялись повышенные уровни IgM-аКЛ. У 6 женщин, которые имели менее 3 случаев потери плода (2 по 1 случаю и 4 по 2) в крови также выявлялись аФЛ: у 2-х - только ВА и у 4-х - IgG-аКЛ. У 25 из 32 женщин этой группы отмечались в анамнезе тромботические осложнения: у 1 артериальные, у 15 артериальные и ве-

нозные и у 9 - венозные, при этом в дебюте заболевания у всех имел место СПП.

Последние годы появились работы о связи аФЛ с еще одной проблемой в области репродукции человека - первичным бесплодием. Предполагают, что повреждающее действие аФЛ на сосудистую стенку приводит к нарушению васкуляризации фолликулов, а затем желтого тела, следствием чего является бесплодие, а при наступлении беременности - ранние выкидыши [15]. В нашем исследовании две больные ПАФС с высокими уровнями IgG-аКЛ и положительным ВА имели первичное бесплодие. При этом одной из них безуспешно проводилось экстракорпоральное оплодотворение.

Проанализирована частота клапанных поражений сердца при вторичном и ПАФС (табл. 6). Структурные изменения створок митрального клапана у больных СКВ без АФС обычно проявлялись в виде мелких очагов уплотнений или утолщений (у 4 из 51 обследованного), причем только у 1-ой из них это сочеталось с митральной регургитацией (MP+2), создавая картину небольшого митрального порока. У 7 пациентов отмечен слабый пролапс митральных створок с небольшой митральной регургитацией (MP+1).

В группе больных СКВ с АФС встречаемость утолщения створок клапанов сердца была значительно выше, чем у больных СКВ без АФС (у 29 из 88, $\chi^2=9,9$ p=0,002), они были более крупными, нередко имели высокую эхо-плотность, свидетельствующей о склеротической стадии поражения. У 22% больных СКВ с АФС эти изменения сочетались с признаками MP, обычно 2 и 3 степеней, создавая картину митрального порока. У 32% (18 из 56) больных ПАФС были аналогичные изменения ($\chi^2=8,2$ p=0,004 по сравнению с группой больных СКВ без АФС). Картина митрального порока имела у 17 больных этой группы. У 1-й больной с СКВ+АФС и 2-х - с ПАФС отмечены признаки сужения митрального отверстия. В отличие от ревматического стеноза, у этих больных не отмечалось спаяния комиссур, сужение отверстия обуславливалось большими тромбоэндокардиальными наложениями и краевой дефор-

машней створок. Признаки слабого пролапса митральных створок с небольшой МР (+1) отмечались у 12 из 88 больных с СКВ+АФС и у 3 из 56 - с ПАФС.

Наряду с исследованием структур митрального клапана, проводился анализ трансмитрального кровотока, который выявил частое наличие МР у обследованных пациентов. Среди больных СКВ без АФС МР чаще была слабой (+1), лишь у 7 из 51 обследованного - 2 и 3 степеней. Выраженная МР (+2 и +3) достоверно чаще была у больных с АФС по сравнению с больными СКВ без АФС: у 33% (29 из 88) больных СКВ +АФС и у 34% (19 из 56) - ПАФС против 14% (7 из 51) больных СКВ. В большинстве случаев при АФС отмечалось сочетание МР с утолщением створок митрального клапана. Однако у 9 больных с СКВ+АФС и у 2 - с ПАФС выявлялась МР+2 при отсутствии явных изменений створок клапана.

Исследование аортального клапана выявило утолщение створок в сочетании с аортальной регургитацией (АР +2) лишь у 1-ой больной СКВ без АФС. Эти изменения были характерны для аортального порока сердца. В группе больных СКВ+АФС утолщение створок аортального клапана встречались чаще (у 7 из 88). У 3 из них эти изменения сочетались с АР+2 или+3, при этом у 2-х был выявлен комбинированный аортальный и митральный порок, у 1-й - изолированный. Исследование аортального кровотока обнаружило АР у 13% больных с СКВ+АФС, у 3-х из них АР+2 не сопровождалась явными признаками изменений аортальных створок. Аналогичные изменения аортального клапана обнаруживались в группе больных ПАФС, однако встречаемость утолщения аортальных створок среди них была достоверно выше по сравнению с группой больных СКВ с и без АФС - у 20% (11 из 56), а сочетание утолщения створок с АР +2 и +3 - у 16% больных против 3% ($\chi^2=5,6$ $p=0,01$) в группе СКВ+АФС. У 5 больных ПАФС аортальный порок был изолированным, у 4-х - комбинировался с митральным.

Изменения трикуспидального клапана (его утолщение и регургитация разной степени выраженности) достоверно чаще отмечались у больных с АФС: у 12 из 88 больных СКВ+АФС и 7 из 56 - с ПАФС, против 1 больной при СКВ без АФС ($\chi^2=3,9$ $p=0,04$). В 2-х случаях при СКВ+АФС определялись признаки трикуспидального порока: у 1 больной он сочетался с митральным, во 2-м случае было выявлено более редкое поражение клапанов - изолированный трикуспидальный порок. Среди больных с ПАФС изолированный трикуспидальный порок (утолщение створок с регургитацией +2, +3) установлен в 3 случаях.

Механизм поражения клапанов сердца, ассоциированного с наличием в крови аФЛ, продолжает дискутироваться, это касается и частоты изменений клапанов при ПАФС. В исследовании J.K. Vianna и соавт. [8], включавшем 46 больных с вторичным АФС и 51 больного ПАФС, частота поражения клапанов у больных СКВ с АФС составила 69%, а при ПАФС - 35%. Однако характер поражения клапанов по данным этих авторов при обоих вариантах АФС был схож, исследователи не обнаружили преобладания патологии какого-либо клапана сердца при различных вариантах АФС. Нами отмечено повышение частоты формирования пороков сердца у больных с ПАФС. Они были выявлены у 43% больных с ПАФС, у 27% - с СКВ+АФС и только у 2% больных СКВ без АФС. В целом частота Эхо-КГ изменений митрального клапана при СКВ с и без АФС, а также при ПАФС была примерно одинаковой. Однако утолщения створок митрального клапана, МР и порок достоверно чаще имели место при обоих вариантах АФС по сравнению с больными СКВ без АФС. Наличие пороков других клапанов также ассоциировалось с АФС. При этом такие редкие случаи поражения клапанов, как изолированные трикуспидальные пороки, выявлялись только при АФС. Аортальные пороки ассоциировались с ПАФС. В основном выявлялась недостаточность клапанов и только у 3-х больных ПАФС и 1-й - СКВ+АФС определялся стеноз митрального клапана.

О преобладании недостаточности клапанов и редкое выявление их стеноза сообщили и другие авторы [16,17,18,19]. Подводя итоги о месте поражения клапанов сердца при АФС, следует отметить, что частота этой патологии при АФС (первичном и вторичном) в нашем исследовании составила 33%. Примечательно, что половина больных ПАФС и четверть больных СКВ+АФС, имевших пороки сердца, первоначально наблюдались с диагнозом хроническая ревматическая болезнь сердца, несмотря на отсутствие ревматического анамнеза. Наличие у этих больных других клинических и серологических признаков АФС, а также краевое поражение створок клапанов, без характерной для ревматического порока деформации клапанов, явились основанием для диагноза ПАФС. Вопрос о включении поражения клапанов сердца в диагностические критерии АФС продолжает обсуждаться [5], он будет рассматриваться на предстоящей Международной конференции по АФС в Сиднее.

Больные с ПАФС и пороками сердца имели и другие аФЛ-ассоциированные признаки. Так, тромбозы в анамнезе отмечались у всех 24 пациентов с ПАФС и пороками сердца. В большинстве случаев (у 18) это были венозные и артериальные тромбозы с вовлечением микроциркуляторного русла артериол и венул. Окклюзии имели рецидивизирующий характер и распространялись по типу "ползущих". У 3/4 больных ПАФС и пороками сердца отмечались стойкие и преходящие нарушения мозгового кровообращения (НМК). У 5 из 9 больных ПАФС без вовлечения сердца имелись тромбозы магистральных сосудов конечностей: глубоких вен ног, бедренной артерии, подкрыльцовых артерий и вен.

В 10 случаях у больных ПАФС порок сердца и тромботические осложнения ассоциировались с тромбоцитопенией и анемией. Поэтому возникала необходимость в проведении дифференциального диагноза с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и ДВС синдромом, что еще раз подчеркивает тяжесть состояния этих больных. При этом у них довольно часто в крови выявлялись продукты деградации фибриногена и растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ), ни в одном случае в периферической крови не обнаруживались фрагментированные эритроциты (шистоциты), что отвергало диагноз ТТП. У больных ПАФС без вовлечения в патологический процесс сердца продукты деградации фибриногена и РКФМ отсутствовали.

Спектр неврологических проявлений при СКВ достаточно широк, но он отличается от проявлений АФС. В группе больных СКВ без АФС поперечный миелит и НМК развились у 1 больной. В то же время у 12% больных СКВ без АФС выявлялись ПНМК на фоне артериальной гипертензии, сосудистые головные боли по типу мигрени у 16%, хорея у 4% пациентов. Эпилептиформный синдром в анамнезе имели 5% (7) больных этой группы. Во всех случаях эпилептиформного синдрома имелась высокая активность СКВ, где тяжесть состояния была обусловлена нефритом с артериальной гипертензией, сопровождавшимся выраженными иммунологическими нарушениями (АНФ, анти-ДНК). Энцефалопатия, выявленная у 8 больных СКВ без АФС, также развивалась на фоне нефрита с нефротическим синдромом и артериальной гипертензией. "Свертывание" нефрита и стабилизация артериального давления во всех случаях приводили к снижению выраженности энцефалопатии.

НМК в анамнезе в группе СКВ с АФС имелись у 26% (37 из 142) больных и ПНМК - у 38% (51). Ишемические очаги локализовались в основном в бассейнах церебральных артерий, в 2-х случаях инсульт развился в области гипокампа и 3-х - область базиллярных артерий. Сосудистые головные боли по типу мигрени достоверно чаще выявлялись в группе больных СКВ+АФС, чем среди пациентов с СКВ без АФС ($p < 0,001$). Хорея имела место у 12% (17) больных. Кроме одного случая, она, так же как и у больных СКВ без АФС, проявлялась в дебюте заболевания, в связи с чем у всех пациентов с хореей первоначально ставился

Таблица 7

ЧАСТОТА АФС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Европейская группа n=1000			Собственные данные n=256		
	n	%		n	%
ПАФС	531	53,1	ПАФС	84	33,0
СКВ	362	36,2	СКВ	142	56,0
Волчаночноподобный синдром	50	5,0	Волчаночноподобный синдром	6	2,3
Болезнь Шегрена	22	2,2	Аутоиммунный тиреоидит*	6	2,3
РА	18	1,8	РА	6	2,3
Системный склероз	7	0,7	Псоритическая артропатия	5	1,9
Системный васкулит	7	0,7	Системный васкулит	7	2,7
Дерматомиозит	4	0,5			

*диагноз при направлении ПАФС

диагноз острой ревматической лихорадки (ОРЛ). В одном случае хорея развилась у больного СКВ с АФС на фоне обострения СКВ, проявлявшегося кожными высыпаниями и выраженными иммунологическими нарушениями.

Эпилептиформный синдром выявлялся у 22% (32) больных СКВ+АФС, в 6 случаях он сочетался с нефритом и артериальной гипертензией. У 6 больных этой группы отмечались существенные нарушения интеллектуальной сферы, проявлявшиеся когнитивной дисфункцией, аномалиями настроения, нарушением сна.

Несмотря на схожесть неврологических проявлений при первичном и вторичном АФС, НМК при ПАФС выявлялись достоверно чаще - у 46% (44 из 84) больных против 26% среди пациентов с СКВ+АФС. Локализация инсультов в группах больных ПАФС и СКВ+АФС была схожей. В одном случае отмечалась довольно редкая локализация тромбоза - в области венозных синусов мозга. Клиническая симптоматика тромбозов синусов зависит от их локализации, они могут быть следствием различных патологических состояний. Редкое осложнение может развиваться при гиперкоагуляционных состояниях, осложняющих послеродовый период. В течение беременности риск развития тромбоза синусов мозга ассоциируется с синдромом некротимой рвоты беременных [20]. Так, в случае, описанном Р. Averbach [20], у женщины в послеродовом периоде развился тромбоз синусов мозга, и хотя у нее не был диагностирован в то время АФС, у нее выявлялось удлинение АЧТВ и "висцеральный аутолиз" новорожденного. S.R. Levine и соавт.[21] описали два случая тромбоза синуса мозга у больных с ВА, а S.M. Lau [22] - у ребенка 3 лет с нефротическим синдромом и множественными полиорганными тромбозами, в том числе и синусов мозга.

Хорею в анамнезе отмечали 19% (16) больных ПАФС, и так же как и при вторичном АФС, она развилась в дебюте заболевания. У 7 из них этот синдром определялся в возрасте до 15 лет, и исходным диагнозом была ОРЛ. По данным литературы хорея имеет место в 1-4% случаев при СКВ [23]. В. Bouchez и соавт. [24] первые отметили ассоциацию хореи с ВА при описании трех больных, в последующем это сочетание было подтверждено другими авторами [25,26]. Отмечено преобладание частоты хореи у больных ПАФС по сравнению с группой пациентов с СКВ+АФС [27]. По нашим данным также имелась тенденция более частого выявления хореи при ПАФС, чем при СКВ как с, так и без АФС. Выявление хореи в подростковом периоде, у беременных, а также у женщин на фоне лечения эстрогенными контрацептивами, свидетельствует о возможной связи хореи с гормональными нарушениями. Предполагают, что некоторые гормоны могут быть чувствительными к допаминным рецепторам в полосатом теле и при определенных ситуациях индуцировать хорею [28].

ТАБЛИЦА 8
ПРИЗНАКИ АФС В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, %

Проявления	Европейская группа n=1000	Собственные данные n=256
Венозные тромбозы	31,7	56,0
Тромбоцитопения	21,9	18,1
Сетчатое ливедо	20,4	42,8
Инсульты	13,1	12,4
ТЭЛА	9,0	7,4
Синдром потери плода	8,3	16
Эпилепсия	3,4	1,9
Хорея	-	1,9
Инфаркт миокарда	2,8	1,7
Гангрена пальцев	1,9	1,2

Эпилепсия отмечалась у 19% (16 из 84) больных ПАФС. Известно, что она является согласно диагностическим критериям АКР одним из критериальных признаков СКВ. Однако частое выявление эпилепсии у больных СКВ с аФЛ (в 30%) позволило отнести это осложнение к одним из нейropsychиатрических признаков АФС [27,29]. Случаи выявления ВА у больных с эпилепсией без признаков СКВ не исключают наличия ПАФС.

Среди дерматологических проявлений АФС - сетчатое ливедо (livedo reticularis) было описано в качестве одного из первых аФЛ-ассоциированных кожных симптомов. Оно заслуживает внимания как по механизму своего развития, так и в связи с сочетаниями с другими признаками АФС. Под этим термином, обозначаемым также как "сетчатый синяк", определяют изменения кожи, на поверхности которой виден рисунок, напоминающей кружева или ячейки рыбацкой сети. Бледный центр ячейки этой сетки обусловлен спазмом перпендикулярной артериолы, перфорирующей дерму. Цианотическая или бордово-красная периферия каждого бледного участка кожи вызвана застоем крови в сопровождающих артериолу венозных сплетениях. Сетчатое ливедо может выявляться при различных заболеваниях, но встречается и у молодых женщин и девушек без признаков какого-либо заболевания. В последнем случае кожная сеть имеет более "нежное" сплетение, напоминающее мраморность, усиливается при снижении температуры окружающей среды, а в тепле ослабевает и никогда не приобретает синюшно-бордовый оттенок. В некоторых случаях сетча-

тый рисунок становится постоянным, пятнистость кожи – более выраженной, напоминающей сломанные сучки дерева, что, видимо, определило его название – древовидное ливедо (*livedo racemosa*). Обычная локализация этого рисунка – кожа бедер, ягодиц, плечей, однако в тяжелых случаях отмечается распространение ливедо на кожу лица, кистей с цианозом кончиков пальцев. Частота выявления сетчатого ливедо при СКВ по данным различных авторов колеблется от 9 до 50%, при этом при наличии аКЛ в крови она возрастает до 62-81% [30,31]. Частота этого признака при ПАФС по данным разных исследователей также колеблется от 4 до 55% [1,2]. Частота выявления сетчатого ливедо у больных с ПАФС в нашем исследовании составила 52%, что не отличалось от таковой при СКВ с АФС (у 48%) (табл.5). По данным многоцентрового Европейского исследования [5] сетчатое ливедо наблюдалось реже, но его частота при ПАФС и СКВ+АФС была схожей и составляла 24 и 20% соответственно. Связь сетчатого ливедо с другими тромботическими осложнениями у больных с АФС описана в ряде исследований [8,32]. Согласно V.A. Alegre и соавт. [33] эта патология кожи была одним из первых проявлений АФС и выявлялась у 41% больных, при этом у 38% пациентов она сочеталась с другими органическими тромботическими осложнениями. Во всех случаях в нашем исследовании при ПАФС и СКВ+АФС появление сетчатого или древовидного ливедо опережало развитие тромбозов и других органических осложнений в сроки от 6 месяцев до 8 лет.

Хронические язвы голеней при ПАФС и СКВ+АФС, отмечавшиеся у 51% и 68% наших больных соответственно, развивались на фоне хронической венозной недостаточности и тромбоза глубоких вен. Частота их выявления при различных формах АФС статистически не различалась.

Дигитальные некрозы и инфаркты ногтевого ложа встречались только у больных СКВ+АФС и не фигурировали среди кожных проявлений у больных с ПАФС. У больных СКВ+АФС они часто сочетались с язвенно-некротическим поражением кожи. Тогда как гангрена кончиков пальцев выявлялась при обеих формах АФС с одинаковой частотой.

Диссеминированная меланома, описываемая как поражение кожи при аФЛ, по данным J.C. Vesker и соавт. [34] ассоциировалась с наличием в крови аФЛ и лечением альфа-интерфероном у 5 больных, у 4 из них в последующем развились тромбозы. Развитие ограниченной меланодермии у одной больной ПАФС не было связано с приемом лекарственных препаратов, но среди возможных этиологических факторов обсуждалось и токсико-аллергическое воздействие.

К настоящему времени описаны случаи анетодермии

при АФС. Первичная анетодермия является редкой разновидностью атрофических (эластолитических) заболеваний кожи и иногда описывается в сочетании с аутоиммунными заболеваниями, особенно с ДКВ или СКВ, но имеется и несколько сообщений о развитии этого типа кожной патологии при ПАФС [35,36]. У одной больной ПАФС мы выявили анетодермию Ядассона – пятнистую атрофию кожи, диагноз был выставлен дерматологами и подтвержден на основании обнаружения в биоптате кожи уменьшенного количества эластических волокон с их фрагментацией – характерного признака анетодермии. Отсутствие других признаков СКВ или ДКВ, а также наличие у данной женщины СПП и тромбоцитопении позволило нам верифицировать ПАФС и анетодермию Ядассона.

Таким образом, наиболее частыми дерматологическими проявлениями при ПАФС, как и при СКВ+АФС были сетчатое или более выраженная его разновидность – древовидное ливедо, хронические язвы ног, как следствие развития венозной недостаточности, сопровождающейся другими признаками этой патологии (липодерматосклерозом). В то же время оказалось, что для ПАФС не были характерны дигитальные некрозы, инфаркты ногтевого ложа, пурпура, в генезе которых, по-видимому, участвует воспаление.

Признаки АФС могут наблюдаться не только при СКВ, но и при других ревматических заболеваниях. На настоящий момент в базе собственных данных имеется 256 больных АФС. Как видно из таблицы 7, наибольший процент АФС приходится на СКВ, затем на ПАФС, в отличие от данных Европейской группы, в которой на долю ПАФС приходится 53% больных. Интересным фактом является наличие аутоиммунного тиреоидита, подтвержденного эндокринологом, как основного заболевания у 2,3% наших больных, у которых перенесенные тромбозы и выявление в крови аФЛ послужило поводом для диагностики вторичного АФС.

В таблице 8 приведены признаки дебюта АФС по данным Европейской группы и ГУ Институт ревматологии РАМН за последние 9 лет проспективного наблюдения за 256 пациентами с АФС. Как видно, начальные признаки АФС встречались примерно с одинаковой частотой.

Таким образом, наши данные продемонстрировали трудность верификации диагноза ПАФС, возможность его трансформации во вторичный синдром, что требует динамического клинико-лабораторного наблюдения за этой категорией больных. Кроме того, несмотря на схожесть двух форм АФС, выявлены некоторые отличительные признаки первичного и вторичного АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson W.A., Ghargvi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311
2. Asherson R.A. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J. Rheumatol.*, 1988, 15, 1742-1746
3. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 1989, 68, 366-374
4. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). М.-Ярославль, 1995, 161 стр.
5. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 1019-1027
6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., "Литтера", 2004, 379стр.
7. Font J., Lopez-Soto A., Cervera R. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of series of 23 patients. *Autoimmunity*, 1991, 9, 69-75
8. Vianna I.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am.J.Med.*, 1994, 96, 3-9
9. Piette J.C., Wechsler B., Frances C. et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J.Rheumatol.*, 1993, 20, 1802-1804
10. Piette J.C., Wechsler B., Frances C., Godeau P. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: reflection about the relevance of ARA criteria. *J.Rheumatol.*, 1992, 19, 215-222
11. Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1725
12. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.S. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum.*, 1982, 25, 1271-1277
13. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке

- крови. Клин. ревматол., 1995, 4, 35-39
14. Bacharach J.M., Lie J.T., Homburger H.A. The prevalence of vascular occlusive disease associated with antiphospholipid syndromes. *Int.Angiol.*, 1992, 11, 51-56
 15. Salafia C.M., Starzyk K., Lopez-Zeno J., Parke A. Fetal losses and other obstetric manifestations in the antiphospholipid syndrome. In "The antiphospholipid syndrome" edited by Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. PRC Press Boca Raton New York London Tokyo, 1996, 117-131
 16. Garcia-Torres R., Amigo M-C., de la Rosa A. et al. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus*, 1996, 5, 56-61
 17. Nihoyannopoulos P., Gomez P.M., Joshi J. et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*, 1990, 82, 369-375
 18. Asherson R.A., Hughes G.R.V. The expanding spectrum of Libman Sacks endocarditis: the role of antiphospholipid antibodies. *Clin. Exp.Rheumatol.*, 1989, 7, 225-228
 19. Brenner B., Blimenfeld Z., Markiewicz W., Reisner S.A. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1991, 18, 931-936
 20. Averback P. Primary cerebral venous thrombosis in young adults: the diverse manifestations of an unrecognized disease. *Ann.Neurol.*, 1978, 3, 81-86
 21. Levine S.R., Kieran S., Pusio K. et al. Cerebral venous sinus thrombosis with lupus anticoagulants: report of two cases. *Stroke*, 1987, 18, 801-803
 22. Lau S.M., Bock G.H., Edson J.R., Michael A.T. Sagittal sinus thrombosis in nephrotic syndrome. *J.Pediatr.*, 1980, 97, 948-950
 23. Brey R., Escalante A., Futrell N., Asherson R.A. Cerebral thrombosis and other neurological manifestation in the antiphospholipid syndrome. In "The antiphospholipid syndrome" edited by Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. PRC Press Boca Raton New York London - Tokyo, 1996, 3-13
 24. Bouchez B., Arnott G., Hatron P. V. Choree et lupus erythemateux dissemine avec anticoagulant circulant. *Trois. Cas. Rev.Neurol. (Paris)*, 1985, 141, 571-577
 25. Asherson R.A., Derksen E.H.W.N., Harris E.N. et al. Choreae in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. Association with antiphospholipid antibodies. *Sem.Arthr. Rheum.*, 1987, 16, 253-259
 26. Asherson R.A., Hughes G.R.V. Antiphospholipid antibodies in chorea. *J.Rheumatol.*, 1988, 15, 377-379
 27. Brey R., Escalante A., Futrell N., Asherson R.A. Cerebral thrombosis and other neurological manifestation in the antiphospholipid syndrome. In "The antiphospholipid syndrome" edited by Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. PRC Press Boca Raton New York London - Tokyo, 1996, 3-13
 28. Barber P.V., Arnold A.G., Evans G. Recurrent hormone dependent chorea: effects of prostogens. *Clin.Endocrinol.*, 1976, 5, 291-293
 29. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. *М. Медицина*, 2003, 254
 30. McHugh M.J., Mayo J., Skinner R.P. et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.*, 1988, 47, 110-115
 31. Englert H.J., Loizou S., Derue G.G.M., Walport M.J., Hughes G.R.V. Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: a case-control study. *Am.J.Med.*, 1989, 87, 408-410
 32. Kalashnicova L.A., Nassonov E.L., Borisenko V.V., et al. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1991, 9, 357-361
 33. Alegre V.A., Gastineau D.A., Winkelmann R.K. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br.J.Dermatol.*, 1989, 120, 419-429
 34. Becker J.C., Winkler B., Klingert S., Brocker E.B. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer*, 1994, 73, 1621-1624
 35. Stepansson E.A., Niemi K.M., Jouhikainen T. et al. Lupus anticoagulant and the skin. Along term follow-up study of SLE patients with special reference of histopathological findings. *Acta.Derm.Venerol.(Stokh.)*, 1991, 71, 416-422
 36. Disdier P., Harle J.R., Andrac L. et al. Primary anetoderma with the antiphospholipid syndrome. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 1994, 30, 133-134

Поступила 5.05.04

Abstract

T.M. Reshemyak, G.N. Kotelnikova, L.A. Kalashnikova, T.A. Lisitsyna, I.B. Stivelhand, E.S. Mach, E.N. Alexandrova, Z.S. Alekberova, T.L. Tihonova, A.V. Volkov, V.A. Nassonova, E.L. Nassonov
Clinical and immunological features of primary and secondary antiphospholipid syndrome

Objective. Retrospective analysis of clinical and laboratory features of primary (PAPS) and secondary (SAPS) antiphospholipid syndrome (APS) in systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. 280 pts (96 male, 184 female) with SLE were included. 142 had SAPS and 84 (24 male, 60 female) - PAPS. Mean age was 31,2±11,1 years and mean disease duration - 8,6±7,2 years. PAPS pts mean age was 35,6±9,9 years and mean disease duration - 11,9±8,5 years. Peripheral vessels USDG and echocardiography (EchoCG) were performed to verify vascular complications. Anticardiolipin antibodies (ACA) and lupus anticoagulant (LA) served as serological markers of APS.

Results. In 75% of pts the disease began with SLE signs, in 17% - with ARS signs and in 8% - with thrombocytopenia. 5 from 138 SLE pts without APS showed LA and APS clinical signs during follow-up. In 54% from 142 SAPS pts the disease began with an SLE sign, in 34% - with an APS sign and in 12% - with thrombocytopenia. At the onset of PAPS thrombocytopenia was much more seldom - in 5 from 84 pts. The rest had other APS signs at presentation. 8 pts showed PAPS transformation into SLE. Thrombotic complications frequency among SLE pts was 42%. They were significantly more frequent in APS (76% in PAPS and 90% in SAPS) than in SLE without APS (6%), $\chi^2=131$, $p<0,0001$. There was heart disease association with APS. Heart disease was present in 43% of PAPS pts, 27% of SLE+APS pts and only in 2% of SLE pts without APS. Neurological signs spectrum in PAPS and SLE+APS was similar but stroke in PAPS was significantly more frequent (46%) than in SAPS (26%). Digital necroses, nail bed infarctions and purpura, which probably develops with participation of inflammation, were not characteristic for PAPS.

Conclusion. Our data shows difficulty of PAPS verification, possibility of its transformation into SAPS what proves necessity of clinical and laboratory monitoring for this pts category. Beside that despite of similarity of the two forms of APS some distinct features of PAPS and SAPS were revealed.

Key words: *primary and secondary antiphospholipid syndrome*